

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Evaluación de la resistencia bacteriana en  
microorganismos prevalentes en infecciones del tracto  
urinario a partir de antibiogramas realizados en el  
SAAAC. periodo 1996-2007**

TESIS

para optar al título profesional de: Químico Farmacéutico

AUTORES

Luis Daniel Salazar Bolimbo

Werner Luis Vásquez Vidal.

ASESOR

Juan Parreño Tipian

Lima-Perú

2010

El presente trabajo; es la suma de esfuerzos de múltiples hombres, mujeres, niños que pensaron en realizar algo y no pudieron hacerlo por múltiples factores de la vida. Quiero dedicárselo a ellos reivindicándolos, asimismo a toda mi familia ya que sin su apoyo este momento hoy no sería posible, gracias a mis maestros, amigos y a todas las personas que influenciaron en mi vida. Gracias totales

Luis Daniel Salazar Bolimbo

El presente trabajo está dedicado a mis padres Luis y Marta cuyo ejemplo y esfuerzo siempre serán una inspiración para mí.

A mis hermanos Fernando y Jesús cuyo apoyo fue fundamental en estos últimos años.

A mi esposa Kely, cuya confianza y complicidad en mis proyectos me permite crecer cada día más,

A mi hijo Luis Alexander cuya sonrisa y porvenir me inspira a mejorar día a día como persona y profesional.

Y a todos los maestros y personas que influenciaron y ayudaron en mi formación profesional.

Werner Luis Vásquez Vidal

## **Agradecimientos**

A *Dios*, por brindarnos la oportunidad de estudiar en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM, la que nos permitió abrirnos al mundo profesional con éxito y competitividad; y permitió que conociéramos a nuestros mejores amigos y brillantes maestros cuyo legado se nos ha permitido continuar.

A nuestro Asesor, Dr. Juan Parreño Tipian por su gentileza, orientación, apoyo y recomendaciones en el desarrollo del presente trabajo

A los distinguidos Miembros del Jurado:

Dra. Elizabeth Gonzáles

Dra. Elena Benavides

Dra. Haydeé Zuñiga

Dr. Gustavo Guerra

Por su colaboración y sugerencias recibidas en la culminación de este trabajo.

Al personal (docente y trabajador) del Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos (SAAAC) por su colaboración con el préstamo de archivos e información, así como también a todas aquellas personas que nos brindaron su tiempo y ayuda desinteresada en el desarrollo del trabajo.

*Daniel y Werner*



2.2.1.4. Categorías de sensibilidad antibiótica	25
<b>III. RESULTADOS</b>	<b>26</b>
3.1 Primera parte	26
3.2 Segunda parte	33
3.3 Tercera parte	42
3.4 Cuarta parte	57
<b>IV. DISCUSIÓN</b>	<b>72</b>
4.1 Susceptibilidad de <i>Escherichia coli</i>	72
4.2 Susceptibilidad de <i>Enterobacter aerógenes</i>	79
4.3 Susceptibilidad de <i>Enterobacter hafniae</i>	81
4.4 Comparación con la resistencia a los antibióticos a nivel internacional.	82
<b>V. CONCLUSIONES</b>	<b>84</b>
<b>VI. RECOMENDACIONES</b>	<b>86</b>
6.1 En cuanto a los pacientes y la comunidad	86
6.2 En relación a los profesionales prescriptores y dispensadores	86
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>87</b>

## ABREVIATURAS

SAAAC: Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos

ITU: Infección del tracto urinario

ATM: Antimicrobiano

ATB: Antibióticos

Susceptibilidad a los antibióticos:

- S: Sensible
- I: Resistencia intermedia
- R: Resistente
- NE: No evaluado

Siglas de antibióticos:

- NAL ácido nalidíxico
- PIP ácido pipemídico
- AMK amikacina
- AMX amoxicilina
- GEN gentamicina
- NIT nitrofurantoína
- NOR norfloxacino
- CRO ceftriaxona
- CIP ciprofloxacino
- SXT Sulfametoxazol- trimetoprim

## RESUMEN

Se evaluó la resistencia bacteriana para diversos antibióticos desde el año 1996 hasta el 2007 empleando los antibiogramas para infecciones del tracto urinario (ITU) del Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos (SAAAC). Para ello se escogieron los tres gérmenes mas prevalentes; *Escherichia coli*, *Enterobacter aerógenes* y *Hafnia alvei* (ex *Enterobacter hafniae*), se seleccionaron aquellos antibióticos que tuvieron vigencia durante el periodo de estudio. Se agrupó de manera bianual haciendo un total de seis periodos. El estudio mostró que el germen con mayor prevalencia fue *Escherichia coli*; que fue sensible a Ceftriaxona, Amikacina, Nitrofurantoína y presentó alta resistencia a Acido nalidíxico, Norfloxacino, Amoxicilina, Sulfametoxazol/trimetoprim y Acido Pipemídico. En cuanto a las otras dos especies bacterianas se registró sensibilidad frente a Ceftriaxona y Amikacina y resistencia frente a Amoxicilina, Sulfametoxazol/Trimetoprim, Ácido nalidíxico, y Ácido pipemídico. Asimismo, los antibióticos que han tenido mayor efectividad y que estadísticamente se proyecta su vigencia en los próximos dos años son Ceftriaxona, Amikacina y Nitrofurantoína, mientras que la Amoxicilina, Sulfametoxazol/trimetoprim, Acido Pipemídico y Ácido nalidíxico son los antibióticos que no alcanzaron la efectividad mínima que les permita seguir siendo empleados en la terapia empírica de las ITUs adquiridas a nivel de la comunidad.

**PALABRAS CLAVES:** Antibiograma, resistencia bacteriana, patógenos urinarios, infección del tracto urinario.

## ABSTRACT

. We have evaluated the bacterial resistance to several antibiotics from 1996 to 2007 using the antibiogramas of urinary tract infections (UTI) from the Academic Assistance Service of Clinical Analysis (SAAAC). The analysis has chosen the three most prevalent bacterium; *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* and *Hafnia alvei* (ex *Enterobacter hafniae*) while we have selectioned those antibiotics that had remained force during the period of study and it was clustered in six periods. The Study has showed the most prevalent germ was *Escherichia coli* that has presented sensitivity to ceftriaxone , amikacin and nitrofurantoin besides has showed high resistance to nalidixic acid , norfloxacin, amoxicillin, sulfamethoxazole /trimethoprim and pipemidic acid.

The another two bacterial species were sensitivity to ceftriaxon and amikacin while were resistance to amoxicillin, sulfamethoxazole /trimethoprim, acid nadilixic and acid pipemidic.

Therefore it was concluded that ceftriaxon , amikacin and nitrofurantoin are antibiotics that have been most effective during the study period and statistically it projected its effect in the next two years .Moreover the amoxicillin , sulfamethoxazole / trimethoprim , nadilixic acid and pipemidic acid are antibiotics that no longer reaches the minimum efficiency that allow them to remain employed in the empirical therapy of UTIs acquired at the community level.

**KEYWORDS:** Susceptibility testing, bacterial resistance, urinary pathogens, urinary tract infection.

## I. INTRODUCCIÓN

Los antibióticos se han mostrado como uno de los mayores avances en la historia de la medicina y su papel hoy en día sigue siendo fundamental en el tratamiento de diversas infecciones (meningitis, infecciones urinarias, neumonía, etc.). Sin embargo su uso no está exento de problemas, dado que la automedicación, el incumplimiento terapéutico y el uso inadecuado por parte del paciente constituyen problemas con consecuencias de grandes dimensiones como la resistencia bacteriana. <sup>(1)(2)</sup>

En nuestro país la **Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)** y la **Organización Panamericana de la Salud (OPS)**, realizaron estudios en la población general y encontraron que la proporción de prescripción antibiótica en consulta externa en hospitales es de 40%. <sup>(1)</sup> Cifra similar encontrada en el estudio de **PROVIDA** en hospitales y centros de salud en 1995. <sup>(1)</sup> Es así que los antibióticos en la actualidad constituyen uno de los grupos farmacológicos mas frecuentemente prescritos; en parte al excelente perfil de seguridad de muchos de ellos <sup>(3)(4)(5)</sup>. En consecuencia el uso excesivo de antibióticos es un factor que contribuye de forma significativa al aumento de la resistencia bacteriana a los mismos, un problema de orden mundial <sup>(3)(4)</sup>.

Actualmente se están realizando esfuerzos en muchos países para encontrar nuevos antibióticos que sean eficaces frente a las cada vez más frecuentes clases de bacterias multiresistentes y contamos con algunos compuestos potencialmente eficaces, sin embargo la naturaleza ha dotado a las bacterias de mecanismos de adaptación de rápida propagación para enfrentar el ataque antibiótico y hasta la fecha algunos microorganismos han venido desarrollando nuevos mecanismos de resistencia a la par que el avance en la búsqueda de nuevos antibióticos <sup>(4)(6)</sup>.

La resistencia a los antibióticos se presenta como un grave problema en el tratamiento de diferentes patologías humanas siendo una de gran importancia **las infecciones del tracto urinario (ITU)**; la resistencia a los antimicrobianos empleados en ITUs depende de varios mecanismos que a su vez dependen del tipo de bacteria implicada en la infección.

Datos de más de 20 países europeos sobre prevalencia de resistencia de alto nivel frente a gentamicina y estreptomina muestran cifras de 32% y 41% en *Enterobacter faecalis* y de 22% y 49% en *Enterobacter faecium*. En este contexto tanto en el Perú como a nivel mundial *Escherichia coli* es el agente etiológico más común en las infecciones del tracto urinario <sup>(1)</sup>.

La resistencia a los antibióticos es un problema de salud pública que afecta en mayor grado a los países en vías de desarrollo <sup>(1)</sup> que no contarán con los recursos económicos necesarios para adquirir las nuevas generaciones de antibióticos, cuando los que se vienen empleando en la actualidad se tornen ineficaces debido al avance de la resistencia microbiana. <sup>(7)(8)</sup>.

Dentro de este contexto resulta de suma importancia los estudios que al respecto se realizan, ya sea en centros de salud, hospitales <sup>(1) (4) (8)</sup> o a nivel de comunidad. En nuestro país son muy escasos los estudios acerca de resistencia bacteriana realizados a nivel de laboratorios de análisis clínicos; lo cual justifica una pronta intervención en este campo. **El Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos (SAAAC)** viene realizando cultivos y antibiogramas de patógenos urinarios desde hace más de 30 años y posee un gran historial clínico en donde se encuentran registrados la evolución de la resistencia bacteriana de diferentes especies. Asimismo el SAAAC es uno de los pocos centros de diagnóstico que atiende pacientes provenientes de diferentes puntos de Lima, esto junto al hecho de ser uno de los laboratorios con mayor tiempo de funcionamiento, proporciona una excelente fuente de información para evaluar tendencias de aparición de resistencia bacteriana en patógenos urinarios.

Por otro lado un estudio de este tipo permitirá a la comunidad farmacéutica y en general, contar con una excelente fuente de información para evaluar la efectividad de un antibiótico frente a una bacteria en particular según la tendencia de resistencia mostrada a lo largo de los últimos años. La prescripción empírica a nivel comunitario tendrá un mejor sustento científico y las órdenes para antibiogramas serán más selectivas en cuanto a los discos antibióticos a ser empleados.

## 1.1 OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la variación de resistencia bacteriana en tres de los patógenos urinarios más prevalentes (*Escherichia coli*, *Enterobacter aerógenes*, *Enterobacter hafniae*) teniendo como fuente de información los resultados de los antibiogramas realizados en el **SAAAC durante el período 1996- 2007**, agrupados en pares bianuales de la siguiente forma: **1996-1997; 1998-1999; 2000-2001; 2002-2003; 2004.2005; 2006-2007.**

## 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar el curso de aparición de resistencia bacteriana para los siguientes grupos de antibióticos empleados en ITU: sulfonamidas (sulfametoxazol/trimetoprim), aminoglucósidos (amikacina, gentamicina), betalactámicos (amoxicilina, ceftriaxona), quinolonas (ácido nalidíxico, ácido pipemídico, norfloxacino, ciprofloxacino), y nitrofuranos (nitrofurantoína) durante la totalidad de años que el estudio involucró.
- Identificar aquellos antibióticos con mayor incidencia de casos de resistencia bacteriana.
- Identificar aquellos antibióticos con menor incidencia de casos de resistencia bacteriana y cuya efectividad se mantendría estable o poco mermada a lo largo del período que el estudio involucra.
- Determinar qué especies bacterianas de aquellas que forman parte de este estudio presentan mayor tendencia a la aparición de resistencia, según cada antimicrobiano empleado contra estas durante el lapso de tiempo que el estudio involucró.

## II. GENERALIDADES

### 2.1 DEFINICIONES:

#### 2.1.1 INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO (ITU)

##### 2.1.1.1. **Definición:**

Se denomina infección del tracto urinario (ITU) a la condición en la cual las bacterias se establecen y multiplican en cualquier parte del tracto urinario y pueden asentar desde la fascia perirrenal hasta el meato uretral. Se requiere la demostración de bacteriuria, pero la presencia de bacterias saprófitas en la uretra anterior puede conducir a error diagnóstico de tal forma que una bacteriuria significativa es la presencia igual o mayor de 100 000 **unidades formadoras de colonias (UFC)** por mililitro de orina. La seguridad del diagnóstico de ITU aumenta comprobando leucocituria (igual o mayor a 5 leucocitos por campo de 400X).<sup>(4)</sup>

En mujeres con síntomas urinarios bajos (disuria, polaquiuria, tenesmo vesical), el desarrollo de 100 UFC por ml de orina con leucocituria es suficiente para el diagnóstico de ITU.

En el periodo neonatal, la ITU es más frecuente en los varones que en las mujeres, mientras en la infancia o en los adultos, el sexo femenino es el predominante. Se considera que entre el 20 y 50% de las mujeres tendrá al menos un episodio de ITU en su vida.<sup>(4)(5)</sup>

### 2.1.1.2. Etiopatogenia y fisiopatología

Una ITU ocurre cuando el número y virulencia de las bacterias sobrepasa los mecanismos defensivos del huésped. Los principales factores determinantes son:

- Virulencia del microorganismo.
- Magnitud del inóculo.
- Alteraciones de las defensas del huésped.

La ITU se puede facilitar si existen 2 situaciones especiales: reflujo vesico-ureteral u obstrucción urinaria en cualquier nivel. En mujeres jóvenes sin alteraciones anatómicas los factores patogénicos son:

- Susceptibilidad anatómica (uretra corta).
- Susceptibilidad por las relaciones sexuales.
- Uso de espermicidas y diafragma.
- Vaciado incompleto de la vejiga.
- Deficiencia de estrógenos.

La mayoría de infecciones ocurre por vía ascendente. Las bacterias después de colonizar el ano, la uretra distal o vagina pueden invadir la uretra proximal o la vejiga. La infección del parénquima renal (pielonefritis) se produce debido a la multiplicación de los gérmenes en la vejiga y su ascenso por el uréter y la pelvis renal, y la colonización final en el parénquima de los riñones. La vía de infección hematógena es más rara y suele observarse en infecciones por *Staphylococcus aureus* o en la fungéemia por *Candida*.

### 2.1.1.3. Microorganismos causales:

El 70 – 95% de las ITU tanto altas no complicadas como bajas, se debe a *Escherichia coli*, y entre el 5 y 20%, a *Staphylococcus saprophyticus*. En la ITU complicada pueden aparecer también otros agentes etiológicos como *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Enterococcus* o *Pseudomonas aeruginosa*.

### 2.1.1.4. Clasificación y formas clínicas de presentación:

#### A. Según su localización:

***Infeción urinaria baja:*** Sus síntomas y signos característicos incluyen disuria, polaquiurea, tenesmo vesical, molestia o dolor suprapúbico, urgencia miccional y hematuria.

***Infeción urinaria alta:*** Sus signos y síntomas característicos son fiebre, habitualmente con escalofríos, dolor en el flanco o en la región lumbar, y hasta un tercio de los pacientes pueden presentar además síntomas urinarios bajos.

En los ancianos las manifestaciones clínicas mencionadas pueden estar ausente y ser reemplazadas por náuseas vómitos y a veces alteraciones del estado mental.

#### B. Según su complejidad:

***Bacteriuria Asintomática:*** Es la presencia de más de  $10^5$  UFC/ml de orina en ausencia de síntomas. Puede encontrarse en el 5% de las mujeres jóvenes sanas y es rara en hombres menores de 50 años.

Es una condición relativamente común y benigna, sin expresión clínica, que aparece acompañada por leucocituria. Los uropatógenos causales son los mismos que en las otras formas de ITU. Hay una población de enfermos que tienen alto riesgo de complicaciones graves derivadas de la bacteriuria asintomática, como embarazadas receptores de trasplante renal, pacientes neutropénicos y los que han sido sometidos a cirugía urológica o protésica.

***Infección Urinaria no Complicada:*** Es la infección alta o baja que ocurre en una mujer adulta no embarazada, sin alteración anatómica ni funcional del aparato urinario. Esta es la forma más frecuente de ITU y habitualmente responde con rapidez a un tratamiento adecuado con antibióticos. Sus variedades clínicas son:

- Cistitis aguda no complicada en mujeres jóvenes: Se presentan con síntomas agudos de disuria, polaquiuria y dolor suprapúbico. Una mujer joven sexualmente activa con disuria aguda puede ser portadora de una cistitis aguda o una uretritis aguda debida a *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, virus herpes simple, o de una vaginitis causada por Cándida o *Trichomonas vaginalis*.
- Cistitis aguda recurrente no complicada en mujeres: La mayoría de los episodios de cistitis recurrente en las mujeres sanas son reinfecciones.
- Pielonefritis aguda no complicada en mujeres: esta variedad de ITU es sugerida por la presencia de fiebre (> 38°C), escalofríos, dolor en los flancos, náuseas, vómitos

y dolor en el ángulo costovertebral. Además suele asociar los síntomas de la cistitis.

***Infección urinaria complicada:*** Además de los síntomas y signos clásicos de cistitis y de pielonefritis, la ITU complicada puede tener síntomas inespecíficos como debilidad, irritabilidad, náuseas, cefalea, dolor lumbar o abdominal, sobre todo en pacientes con edades extremas o con enfermedad neurológica. En ocasiones, estas manifestaciones clínicas pueden ser insidiosas y presentarse semanas antes de llegar al diagnóstico. Esta forma de ITU aparece acompañada por leucocituria y bacteriuria. Un recuento de colonias  $> 10^3$  UFC/ml es suficiente para el diagnóstico, excepto cuando el cultivo se obtiene a través de la sonda vesical, caso en el cual  $> 10^2$  UFC/ml se considera evidencia de infección. Tiene riesgo de complicaciones graves y de resistencia al tratamiento, y se presenta en diversas condiciones tales como sexo masculino, pacientes mayores de 65 años, persistencia de los síntomas por más de 7 días o presencia de catéter urinario. La incidencia de ITU complicada aumenta con la edad, tanto en hombres como en mujeres, y se debe a la aparición de enfermedad prostática, alteraciones neurogénicas del tracto urinario o probabilidad de cateterización uretral. Las mujeres post menopáusicas tienen bajos los niveles de estrógenos, lo que conduce a una menor colonización de la vagina por el lactobacilo, con el consiguiente aumento del pH vaginal y de la adherencia de los patógenos al uroepitelio, fenómenos que facilitan la infección. <sup>(4) (5)</sup>

C. Según su recurrencia:

Una ITU aislada y no complicada, por lo general no tiene morbilidad significativa. Por el contrario, la **infección recurrente** es problemática para el médico y el paciente.

Existen 2 tipos de infección recurrente:

- **Recaída:** Es la bacteriuria recurrente con el mismo microorganismo que aparece hasta 3 semanas después de completado el tratamiento, y significa falla para erradicar la infección. Se asocia con patología renal cicatrizal, litiasis, quistes, prostatitis, nefritis intersticial crónica e inmunocompromiso.
- **Reinfección:** Representa el 80% de las infecciones recurrentes. Se caracteriza por la aparición de una nueva infección por otro germen, después de 7 a 10 días de haber sido erradicada una ITU.

**2.1.1.5. Diagnóstico:**

El diagnóstico clínico presuntivo se hace con el interrogatorio y la presencia en el **análisis de orina** de un sedimento inflamatorio definido por la presencia de leucocituria (> 5 por campo), piocituria y bacteriuria (1 a 10 bacterias por campo de 400 X). En el caso de una ITU alta, también pueden observarse cilindros leucocitarios.

El urocultivo permite confirmar el diagnóstico. Se recomienda utilizar la primera orina de la mañana porque optimiza un mejor recuento bacteriano, y recolectar el chorro medio para evitar la posible contaminación por parte de la zona. Debido a que en general se inicia un tratamiento

empírico con antibióticos basado en las manifestaciones clínicas y el sedimento urinario, siempre se debe solicitar la tipificación del germen y el antibiograma para establecer el diagnóstico etiológico específico y asegurar que la terapéutica ha sido adecuada. <sup>(4) (5) (6)</sup>

## **2.1.2 RESISTENCIA BACTERIANA**

### **2.1.2.1. Definición:**

La resistencia bacteriana se define como una “condición microbiológica caracterizada por la capacidad natural o adquirida, por parte de una cepa bacteriana de permanecer refractario a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico”.

La resistencia bacteriana obliga al desarrollo y utilización de nuevos antibacterianos que son más costosos y a veces más tóxicos que los empleados habitualmente. Cuando se lanza al mercado un fármaco antibacteriano, se define el espectro de microorganismos sobre los cuales es eficaz, pero luego este patrón va cambiando a medida que la droga se utiliza clínicamente, llegando en algunos casos a caer en desuso. <sup>(7)</sup>  
<sup>(8)</sup>

### **2.1.2.2. Mecanismos de resistencia**

Las bacterias, por su tremenda capacidad de adaptación, pueden desarrollar mecanismos de resistencia frente a los antibióticos. Existe una resistencia natural o intrínseca en las bacterias si carecen de diana para un antibiótico (como la falta de pared en el Mycoplasma en relación con los betalactámicos). La resistencia adquirida es la realmente importante desde un punto de vista clínico: es debida a la modificación de la carga genética de la bacteria y puede

aparecer por mutación cromosómica o por mecanismos de transferencia genética. La primera puede ir seguida de la selección de las mutantes resistentes (rifampicina, macrólidos), pero la resistencia transmisible es la más importante, estando mediada por plásmidos, transposones o integrones, que pueden pasar de una bacteria a otra. Las bacterias se hacen resistentes a los antibióticos desarrollando mecanismos de resistencia que impiden al antibiótico ejercer su mecanismo de acción. **Los mecanismos de resistencia bacteriana son fundamentalmente tres:**

- A. *Inactivación del antibiótico por enzimas:* La bacteria produce enzimas que inactivan al antibiótico; las más importantes son las betalactamasas y muchas bacterias son capaces de producirlas. En los gram positivos suelen ser plasmídicas, inducibles y extracelulares y en las gram negativas de origen plasmídico o por transposones, constitutivas y periplásmicas. También hay enzimas modificantes de aminoglucósidos y aunque no es éste su principal mecanismo de resistencia, también el cloranfenicol, las tetraciclinas y los macrólidos pueden ser inactivados por enzimas.
- B. *Modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana:* Las bacterias producen **mutaciones en las porinas de la pared** que impiden la entrada de ciertos antibióticos (betalactámicos) o alteran los sistemas de transporte (aminoglucósidos en los anaerobios). En otras ocasiones pueden provocar la salida del antibiótico por un mecanismo de expulsión activa, impidiendo que se acumule en cantidad suficiente para que actúe eficazmente.

C. *Alteración por parte de la bacteria de su punto diana, impidiendo o dificultando la acción del antibiótico.* Aquí podemos contemplar las alteraciones a nivel del **ADN girasa (resistencia de quinolonas), del ARNr 23S (macrólidos) de las enzimas PBPs (proteínas fijadoras de penicilina)** necesarias para la formación de la pared celular (resistencia a betalactámicos). Una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos de diversas especies bacterianas, todo lo cual complica sobremanera el estudio de las resistencias de las bacterias a los distintos antimicrobianos.<sup>(9)</sup>

### **2.1.2.3. La resistencia en los principales grupos de antimicrobianos:**

#### **A. BETALACTÁMICOS**

La resistencia que desarrollan las bacterias frente a los betalactámicos representa un grave problema, pues es probablemente el grupo de antibióticos más utilizado. Las bacterias desarrollan al menos tres mecanismos para hacerse resistentes a ellos, que son independientes entre sí pero que pueden actuar sinérgicamente: **alteración de las enzimas diana (PBPs)**, alteración de la membrana externa y **producción de enzimas inactivantes (betalactamasas)**.

**Las PBPs** son necesarias para que la bacteria forme su pared celular, y los antibióticos betalactámicos se fijan en estas enzimas impidiéndolo. Si la bacteria modifica sus PBPs de modo que no fijen antibiótico, se hará

resistente; otros mecanismos serían la hiperproducción o la adquisición de PBPs resistentes.

La resistencia a meticilina en estafilococos, a betalactámicos en neumococo y enterococos y en algunas bacterias gram negativas (*Haemophilus*, gonococo), pueden ser debidas a alteraciones de PBPs. La modificación de la membrana externa, cuando es el único mecanismo implicado no suele ser importante, pero sí cuando se asocia a la producción de betalactamasas, siendo especialmente decisiva en los gram negativos, pues los betalactámicos entran a través de las porinas, que al modificarse o desaparecer pueden causar resistencia en *E.coli*, *Pseudomonas*, *Haemophilus* y gonococo. La producción de enzimas inactivantes es sin duda el mecanismo más importante de los betalactámicos ya que la adquisición de betalactamasas (plasmídicas o cromosómicas), es la causa más frecuente de resistencias. Las betalactamasas plasmídicas de gram negativos producen alto nivel de resistencia y están muy extendidas sobre todo entre las enterobacterias, algunas son de espectro ampliado y confieren resistencia prácticamente a la totalidad de los antibióticos betalactámicos. Desde que se puso de manifiesto la importancia de las betalactamasas, se buscaron inhibidores de estas enzimas, incluyéndose en este término diferentes compuestos químicos, entre los que destacan ácido clavulánico, sulbactam, y tazobactam, sin embargo ya se han detectado una nueva clase de betalactamasas que confiere resistencia a estos inhibidores.

## **B. AMINOGLUCÓSIDOS**

La inactivación enzimática mediada por plásmidos representa el principal mecanismo de resistencia en enterobacterias, pseudomonas, estafilococos y enterococos, pero existen otros mecanismos como alteraciones en la permeabilidad de la membrana y/o mutaciones cromosómicas. Las bacterias anaerobias son resistentes de modo natural por carecer de sistemas de transporte para captar a los aminoglucósidos.<sup>(9)(10)</sup>

## **C. GLUCOPÉPTIDOS**

Las micobacterias, los hongos y las bacterias gram negativas son resistentes debido a la incapacidad de la molécula de atravesar la membrana externa y por lo tanto de llegar a la diana, siendo excepción algunas cepas de *Flavobacterium meningosepticum* y de *Neisseria gonorrhoeae*. En cuanto a los enterococos existen tres fenotipos de resistencia: el fenotipo VanA o cepas de alto nivel de resistencia tanto a vancomicina como a teicoplanina; el fenotipo VanB sensibles a teicoplanina y con niveles variables a vancomicina y el fenotipo VanC resistente a bajo nivel sólo a vancomicina.<sup>(9)(10)(11)</sup>

## **D. MACRÓLIDOS Y LINCOSAMIDAS**

Estos grupos de antibióticos por ser hidrofóbicos atraviesan mal la membrana externa por lo que los bacilos gram negativos presentan resistencia natural, aunque modificaciones en las nuevas moléculas como azitromicina parecen disminuir este hecho. Existen además mecanismos de exclusión activa. La resistencia por metilaciones que impiden la unión de los fármacos al ribosoma 50S está codificada por plásmidos en transposones, es cruzada y puede ser inducible (en macrólidos con núcleos de 14 ó 15 átomos) o constitutiva

(también para los de 16 y lincosamidas) y aparece en cocos gram positivos y bacilos anaerobios gram positivos y gram negativos; también la producción de enzimas transferasas puede determinar resistencia de estafilococos para lincomicina y clindamicina.

#### **E. QUINOLONAS**

La resistencia está relacionada con la diana principal de acción, **la topoisomerasa II o girasa y fundamentalmente en la subunidad A del ribosoma.**

No obstante cada vez se da más importancia a la presencia de mecanismos de expulsión que impiden alcanzar concentraciones intracelulares de antibiótico suficientes o dificultan el paso a través de la pared; recientemente se ha descrito también la presencia de plásmidos e incluso una cepa de *Klebsiella pneumoniae* con un plásmido de resistencia múltiple que incluía también quinolonas.

#### **F. TETRACICLINAS**

Aunque existe resistencia por modificación enzimática codificada por transposones, el mecanismo de resistencia más importante en enterobacterias es por expulsión activa. Mientras que en gram positivos y en algunos gram negativos como *Neisseria*, *Haemophilus*, *Campylobacter* y *Bacteroides* es por **producción de proteínas citoplásmicas que impiden la unión de la molécula al ribosoma.** En general la resistencia es cruzada para todas las tetraciclinas.

#### **G. CLORANFENICOL**

La modificación enzimática plasmídica o cromosómica es el mecanismo de resistencia principal, aunque también

se ha detectado cambios en la permeabilidad de la membrana externa.<sup>(9)(10)(11)</sup>

### 2.1.3 ANTIBIOGRAMAS

**También conocidas como pruebas de susceptibilidad in vitro a los antimicrobianos (ATM).** Son métodos de laboratorio que estudian la sensibilidad (susceptibilidad) de un microorganismo a la acción de los ATM. El término sensible es muy usado como sinónimo de susceptible. **Susceptible significa que un microorganismo es inhibido o muerto en las pruebas in vitro por una concentración del ATM accesible a la sangre, cuando ese mismo ATM se utiliza in vivo.**

Estas pruebas pueden ser de tipo cualitativo si el resultado expresa la característica de susceptibilidad o resistencia de un microorganismo frente a un antimicrobiano; o de tipo cuantitativo si permite obtener información gradual de esa susceptibilidad.

Para establecer el término correcto de cualquier infección bacteriana debemos apoyarnos, siempre que sea posible, en el conocimiento del agente etiológico y en el conocimiento de la sensibilidad de dicho agente a los ATM. El empleo del antibiograma es criticable cuando no está justificado como no practicarlo en los casos que lo requiere. **“hacer antibioticoterapia sin bacteriología es pura conjetura”.**

Como recomendación general el médico debe solicitar los antibiogramas cuando:

- El microorganismo aislado, causante de la patología, no es uniforme en su comportamiento frente a los ATM

usuales. Ejemplo: Bacilos Gram (-), *Mycobacterium tuberculosis*, cepas hospitalarias, etc.

- En infecciones microbianas graves que comprometen seriamente la salud del paciente. Ejemplo: endocarditis, absceso cerebral, septicemias, osteomielitis, meningitis, etc.
- Si se desconoce la susceptibilidad del microorganismo aislado a los ATM de uso frecuente.
- En una patología que no responde al tratamiento ATM clásico. En este caso es conveniente suspender el tratamiento al menos 72 horas antes de tomar la muestra, siempre que el cuadro clínico lo permita. Debemos tener en cuenta que no es posible la realización de un antibiograma si el microorganismo presenta excesiva dificultad técnica en su cultivo, como es el caso de *Treponema pallidum*, *Gardnerella vaginalis*, etc.<sup>(12)</sup>

### **2.1.3.1. Pruebas de susceptibilidad:**

Las pruebas de susceptibilidad pueden clasificarse en:

- A. Pruebas cuantitativas.
- B. Pruebas cualitativas.
- C. Pruebas especiales:
  - Pruebas de la Beta-lactamasas.
  - Poder inhibitorio del suero.
  - Poder bactericida del suero.
  - Interacción sinérgica de los ATM.

- A. PRUEBAS CUANTITATIVAS: Antibiograma o antibiograma por dilución:

Permiten cuantificar hasta que grado un microorganismo es susceptible a la acción de un antimicrobiano. Puede realizarse en medio líquido o

medio sólido. **Permite conocer la concentración inhibitoria mínima (CIM) de un ATM necesaria para inhibir el desarrollo de un microorganismo. La CIM se expresa en microgramos/ml o en unidades del agente/ml. Es conveniente aclarar que la CIM es de un ATM para el microorganismo aislado, ya que aun dentro de una especie bacteriana, diferentes cepas presentan diferente susceptibilidad**<sup>(12)</sup>.

La prueba en medio líquido (caldo) básicamente consiste en preparar una serie de tubos con diluciones cada vez mayores de ATM a ensayar en el medio adecuado y se siembra en cada tubo, una suspensión estandarizada del microorganismo. Luego de incubar a 37°C entre 16 y 24 horas, se controla el desarrollo de los microorganismos en cada tubo, y se encuentra la **CIM** en el tubo con la mayor dilución del ATM que no presenta desarrollo microbiano. Los organismos que no son inhibidos in vitro se consideran resistentes.

Esta misma prueba puede hacerse en medio sólido; se parte de diluciones del ATM que se mezclan con el medio de cultivo antes que solidifique. Puede hacerse en placas Petri o en tubos de agar; presenta la ventaja de ensayar simultáneamente muchas cepas y es de mejor reproductibilidad que el método en medio líquido.

Las diluciones del ATM se agregan al agar Mueller Hilton fundido y a una temperatura de 50°C. Se mezcla adecuadamente y se sirve sobre placas de petri. Una vez solidificadas, se puede guardar a 4°C hasta el momento de efectuar la prueba, sin que el tiempo de almacenamiento supere los 7 días para evitar la pérdida de actividad del ATM. Las placas así preparadas son posteriormente sembradas con los diferentes cultivos

bacterianos a ensayar e incubadas a 37°C durante 16 a 24 h. La **CIM** presenta la menor concentración del ATM capaz de producir inhibición total.

Dentro de las ventajas que presenta este modelo pueden mencionarse la posibilidad de evaluar la efectividad de la asociación de ATM y que puede realizarse para microorganismos anaerobios. Como desventaja presenta los costos elevados y la técnica complicada que consume mucho tiempo y material. La mayoría de los laboratorios no pueden realizar estos ensayos en forma rutinaria. Su aplicación principal es en el tratamiento de patologías graves causadas por microorganismos con septicemia por *Pseudomonas sp*; sepsis, endocarditis y meningitis a bacilos gram negativos y en el control de cepas especialmente importante en *Mycobacterium tuberculosis*.

**A partir del punto terminal de una CIM en medio líquido, se puede determinar la concentración bactericida o concentración letal mínima (CBM o CLM) que es aquella que no solo inhibe el crecimiento bacteriano, sino que también produce un efecto mortal. La CBM o la CLM se realizan subcultivando los tubos que no presentan crecimiento bacteriano visible en placas con medio de cultivo desprovisto de ATM, incubados a 37°C por espacio de 24 h. La menor concentración de la droga que no origine crecimiento bacteriano en el subcultivo se interpreta como la CBM o la CLM. Esta prueba está indicada en aquellos pacientes donde los mecanismos de defensa no funcionan óptimamente. La indicación más aceptada es en el tratamiento de la endocarditis bacteriana así como también en osteomielitis y enfermedades infecciosas en enfermos neoplásicos.**

B. PRUEBAS CUALITATIVAS: Antibiograma por difusión.

Hay distintas técnicas, pero la de mayor utilización es el método de Kirby-Bauer, que trabaja con medio de cultivo sólido con placa petri y discos de ATM (estos discos, generalmente de papel filtro, están impregnados de un ATM en una concentración estandarizada). Se debe trabajar con aislamientos monomicrobianos. Este se esparce formando una delgada capa sobre la superficie del medio de cultivo, se esperan 5-10 minutos y se aplican los discos impregnados de ATM. Estos se humedecen con el agua del medio de cultivo, formándose un gradiente de concentración.

Si el microorganismo en estudio es susceptible a la acción del ATM se formará un halo de inhibición (sector que bordea al disco de ATM sin desarrollo microbiano) alrededor del disco, luego de haber incubado las placas a temperaturas y tiempo adecuados. Es importante destacar que la medida de cada halo de inhibición depende de la velocidad de difusión del ATM, del crecimiento del microorganismo y que para cada microorganismo hay un halo preciso. Por ello el halo debe medirse y compararse con estándares que generalmente proveen laboratorios de referencia o con las tablas que acompañan a los equipos comerciales de antibiogramas. Se conoce que, cuando las condiciones estandarizadas se cumplen, el diámetro del halo alrededor del ATM es proporcional al logaritmo de la **CIM** del mismo. Por eso si bien ésta técnica es considerada cualitativa, al utilizar normativas estandarizadas en su realización, sus resultados están relacionados con la **CIM** del ATM probado con las concentraciones críticas del mismo (concentración

critica es la máxima concentración del ATM en sangre que no es tóxica para el huésped). Este método de antibiograma es el más utilizado en los laboratorios de microbiología por su sencillez, rapidez de ejecución, economía y reproductibilidad (condiciones estandarizadas). Pero tiene sus limitaciones, pues solo puede usarse para microorganismos aeróbicos, de crecimiento rápido y no podrá probarse ATM para los que no se ha establecido el tamaño de la zona de inhibición.

C. PRUEBAS ESPECIALES: Tenemos las siguientes:

1. Pruebas rápidas de laboratorio para detectar la producción de betalactamasa por diferentes especies bacterianas: varias pruebas pueden ser utilizadas para conocerla producción de betalactamasa bacteriana. Las más utilizadas son: El método rápido yodométrico. El método acidométrico.

Estos métodos deben realizarse con cultivos puros de bacteria y no es correcto usarlos con secreciones humanas.

La principal ventaja de estos métodos es la rapidez de su realización, la certeza de sus resultados si se tiene la cepa patógena aislada y su fácil lectura. Pueden utilizarse para conocer la producción de esta enzimas por *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, etc.

2. Poder inhibitorio del suero: es una prueba que permite determinar la actividad antimicrobiana en

el suero del paciente durante la terapia ATM para poder evaluar la eficacia de la dosis de ATM que está recibiendo.

Su aplicación está limitada a patologías graves en inmunodeprimidos, en aquellos casos de trastornos en la absorción, metabolismo y o excreción del ATM (ejemplo: insuficiencia renal) y en control de tratamientos prolongados, pues esta prueba permite valorar indirectamente la alteración de los niveles de ATM en el suero del paciente.

Esta prueba no solo revela la acción del ATM sobre el microorganismo, sino que evalúa el efecto global del ATM más opsoninas, anticuerpos, complementos y bacteriolisinas del suero sobre la bacteria aislada. La prueba consiste en diluir dos muestras de suero del paciente la primera extraída 15 a 30 minutos después de administrada la dosis del ATM y la segunda extraída 15 a 30 minutos antes de la próxima dosis del ATM) en una serie de tubos a los que se agrega una suspensión bacteriana estandarizada aislada del paciente. Los tubos se incuban a 37°C durante 18 a 24 horas. Se considera el valor del poder inhibitorio del suero en la dilución que no permite el desarrollo bacteriano. La interpretación recomendada por la OMS es considerar correcta una dosificación del ATM que da una dilución bacteriostática que no supera el valor 1:16 en la segunda muestra del suero del paciente.

Debido a que algunos sueros pueden presentarse turbios, los niveles de inhibición son imposibles de determinar. En estos casos se procede a subcultivar cada tubo para detectar crecimiento

bacteriano y el punto letal de igual modo que para la CBM. El título bactericida del suero es la mayor dilución que mata 99,9%.

Las dosis se consideran adecuadas, en la mayoría de los casos, si se puede demostrar el poder bactericida en una dilución 1:8- 1:16.

3. Interacción sinérgica de los antimicrobianos: se denomina acción sinérgica de los ATM cuando el efecto que se alcanza con ella es mayor que la suma de los efectos observados con las drogas por separado.

Básicamente consiste en colocar en una serie de tubos cantidades constantes de una dilución cuatro veces menor que la CBM de una droga en combinación con concentraciones de la segunda droga desde la CBM hasta un octavo o menos, manteniendo una concentración constante del inóculo bacteriano. La elección de la droga a probar en concentración constante dependerá de los niveles y toxicidad que puedan presentarse en el suero.

Existe una resistencia bacteriana natural frente a determinados ATB a los que los microorganismos siempre fueron resistentes, y que el médico no debe desconocer jamás. Y hay una resistencia bacteriana adquirida, condicionada por microorganismos mutantes portadores de un gen de resistencia o por la transferencia de una molécula de DNA portadora del gen de la resistencia. La resistencia bacteriana extracromosómica lleva cada vez a más fracasos terapéuticos en el tratamiento de la infección hospitalaria.

## **2.2 PARTE EXPERIMENTAL:**

### **2.2.1 MATERIALES Y MÉTODOS:**

#### **2.2.1.1. Períodos de estudio bianuales:**

Se realizó el estudio de los antibiogramas analizados en el SAAAC desde el año 1996 hasta el año 2007 distribuyéndolos en 6 grupos bianuales: **1er período: 1996-1997, 2do período: 1998-1999, 3er período: 2000-2001, 4to período: 2002-2003, 5to período: 2004-2005, 6to período: 2006-2007**

#### **2.2.1.2. Patógenos urinarios en el estudio:**

Debido a su prevalencia, durante el periodo de estudio, se seleccionaron los siguientes gérmenes

- *Escherichia coli*.
- *Enterobacter aerógenes*.
- *Enterobacter hafniae*.(*Hafnia alvei*)

#### **2.2.1.3. Antibióticos empleados en el estudio:**

Se seleccionaron 10 antibióticos basándonos en la permanencia de su uso a lo largo del periodo de estudio así como de su importancia terapéutica actual: (Cada antibiótico será identificado con su sigla internacional según WHONET).

- Sulfametoxazol/trimetoprim (SXT)
- Amikacina (AMK)
- Gentamicina (GEN)
- Amoxicilina (AMX)
- Ceftriaxona (CRO)

- Acido nalidíxico (NAL)
- Ácido pipemídico(PIP)
- Norfloxacino (NOR)
- Ciprofloxacino (CIP)
- Nitrofurantoina (NIT)

#### **2.2.1.4. Categorías de sensibilidad antibiótica:**

La susceptibilidad microbiana frente a los antibióticos estará dada según tres categorías:

- Resistente (R)
- Poco sensible o Sensibilidad Intermedia (I)
- Sensible (S)

Estas categorías estarán sujetas a las especificaciones técnicas que el **SAAAC** ha empleado durante los últimos doce años <sup>(10)</sup>. Los datos fueron procesados en Microsoft Office Excel 2003 y las curvas de tendencia a si como las proyecciones fueron elaboradas en Software SPSS, 14.

### **III. RESULTADOS**

El comportamiento que mostró cada una de las tres bacterias frente a los 10 antibióticos preseleccionados para el estudio se muestra en tablas que se presentan según las fases de elaboración del estudio:

#### **3.1 PRIMERA PARTE**

Consolidados para las tres bacterias según períodos de tiempo expresados en porcentajes de susceptibilidad.

**CONSOLIDADOS DE ANTIBIOGRAMAS PERÍODOS 96-97 EXPRESADO EN PORCENTAJES  
SUSCEPTIBILIDAD (SENSIBLE: S, INTERMEDIO: I, RESISTENTE: R)**

**TABLA 1. SUSCEPTIBILIDAD DE *Escherichia coli***

<b>TABLA .1 SUSCEPTIBILIDAD DE E.coli 96-97 CASOS USADOS (%)</b>										
	<b>SXT</b>	<b>AMK</b>	<b>GEN</b>	<b>AMX</b>	<b>CRO</b>	<b>NAL</b>	<b>PIP</b>	<b>NOR</b>	<b>CIP</b>	<b>NIT</b>
<b>S</b>	57.14	84.21	52.7	15.87	97.57	41.03	40.82	65.79	76.47	31.51
<b>I</b>	14.29	14.74	29.73	14.29	2.43	25.64	18.36	7.89	5.88	57.53
<b>R</b>	28.57	1.05	17.57	69.84	0	33.33	40.82	26.32	17.65	10.96
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

**TABLA 2. SUSCEPTIBILIDAD DE *Enterobacter aerógenes***

<b>TABLA .2 SUSCEPTIBILIDAD DE E. aerógenes 96-97 (%)</b>										
	<b>SXT</b>	<b>AMK</b>	<b>GEN</b>	<b>AMX</b>	<b>CRO</b>	<b>NAL</b>	<b>PIP</b>	<b>NOR</b>	<b>CIP</b>	<b>NIT</b>
<b>S</b>	100.00	76.67	68.00	0.00	15.38	45.45	38.46	77.77	66.67	38.88
<b>I</b>	0.00	13.33	20.00	33.33	69.24	31.85	30.77	22.23	0.00	16.66
<b>R</b>	0.00	10.00	12.00	66.67	15.38	22.70	30.77	0.00	33.33	44.46
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

**TABLA 3. SUSCEPTIBILIDAD DE *Enterobacter hafniae***

<b>TABLA .3 SUSCEPTIBILIDAD DE E. hafniae 96-97 (%)</b>										
	<b>SXT</b>	<b>AMK</b>	<b>GEN</b>	<b>AMX</b>	<b>CRO</b>	<b>NAL</b>	<b>PIP</b>	<b>NOR</b>	<b>CIP</b>	<b>NIT</b>
<b>S</b>	100.00	72.22	55.55	7.14	77.77	23.53	16.67	40.00	75.00	28.56
<b>I</b>	0.00	16.67	11.11	35.71	22.23	29.41	50.00	0.00	0.00	35.72
<b>R</b>	0.00	11.11	33.34	57.15	0.00	47.06	33.33	60.00	25.00	35.72
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

**CONSOLIDADOS DE ANTIBIOGRAMAS PERÍODOS 98-99 EXPRESADO EN PORCENTAJES  
SUSCEPTIBILIDAD (SENSIBLE: S, INTERMEDIO: I, RESISTENTE: R)**

**TABLA 4. SUSCEPTIBILIDAD DE *Escherichia coli***

<b>TABLA .4 SUSCEPTIBILIDAD DE E. coli 98 - 99 (%)</b>										
	<b>SXT</b>	<b>AMK</b>	<b>GEN</b>	<b>AMX</b>	<b>CRO</b>	<b>NAL</b>	<b>PIP</b>	<b>NOR</b>	<b>CIP</b>	<b>NIT</b>
<b>S</b>	25.000	84.783	40.860	14.286	84.211	31.746	29.032	61.728	67.742	23.077
<b>I</b>	15.278	11.957	45.161	25.714	10.526	20.635	11.290	6.173	6.452	45.055
<b>R</b>	59.722	3.261	13.978	60.000	5.263	47.619	59.677	32.099	25.806	31.868
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

**TABLA 5. SUSCEPTIBILIDAD DE *Enterobacter aerógenes***

<b>TABLA .5 SUSCEPTIBILIDAD DE E. aerógenes 98 - 99 (%)</b>										
	<b>SXT</b>	<b>AMK</b>	<b>GEN</b>	<b>AMX</b>	<b>CRO</b>	<b>NAL</b>	<b>PIP</b>	<b>NOR</b>	<b>CIP</b>	<b>NIT</b>
<b>S</b>	23.529	80.952	45.833	0.000	60.000	31.579	53.846	80.000	90.000	26.087
<b>I</b>	11.765	9.524	25.000	27.273	20.000	21.053	30.769	6.667	0.000	30.435
<b>R</b>	64.706	9.524	29.167	72.727	20.000	47.368	15.385	13.333	10.000	43.478
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

**TABLA 6. SUSCEPTIBILIDAD DE *Enterobacter hafniae***

<b>TABLA .6 SUSCEPTIBILIDAD DE E. hafniae 98 - 99 (%)</b>										
	<b>SXT</b>	<b>AMK</b>	<b>GEN</b>	<b>AMX</b>	<b>CRO</b>	<b>NAL</b>	<b>PIP</b>	<b>NOR</b>	<b>CIP</b>	<b>NIT</b>
<b>S</b>	14.286	89.286	56.000	0.000	84.615	27.778	28.571	69.231	77.778	22.222
<b>I</b>	14.286	10.714	28.000	20.000	7.692	22.222	14.286	7.692	0.000	40.741
<b>R</b>	71.429	0.000	16.000	80.000	7.692	50.000	57.143	23.077	22.222	37.037
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

**CONSOLIDADOS DE ANTIBIOGRAMAS PERÍODOS 2000-2001 EXPRESADO EN  
PORCENTAJES  
SUSCEPTIBILIDAD (SENSIBLE: S, INTERMEDIO: I, RESISTENTE: R)**

**TABLA 7. SUSCEPTIBILIDAD DE *Escherichia coli***

<b>TABLA .7 SUSCEPTIBILIDAD DE <i>E. coli</i> 00 - 01 (%)</b>										
	<b>SXT</b>	<b>AMK</b>	<b>GEN</b>	<b>AMX</b>	<b>CRO</b>	<b>NAL</b>	<b>PIP</b>	<b>NOR</b>	<b>CIP</b>	<b>NIT</b>
<b>S</b>	22.581	86.667	51.515	16.667	91.667	43.478	47.059	42.105	54.545	74.074
<b>I</b>	6.452	13.333	39.394	8.333	0.000	0.000	0.000	15.789	13.636	14.815
<b>R</b>	70.968	0.000	9.091	75.000	8.333	56.522	52.941	42.105	31.818	11.111
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

**TABLA 8. SUSCEPTIBILIDAD DE *Enterobacter aerógenes***

<b>TABLA .8 SUSCEPTIBILIDAD DE <i>E. aerógenes</i> 00 - 01 (%)</b>										
	<b>SXT</b>	<b>AMK</b>	<b>GEN</b>	<b>AMX</b>	<b>CRO</b>	<b>NAL</b>	<b>PIP</b>	<b>NOR</b>	<b>CIP</b>	<b>NIT</b>
<b>S</b>	27.273	91.667	75.000	0.000	88.889	33.333	28.571	75.000	80.000	46.154
<b>I</b>	18.182	8.333	16.667	20.000	11.111	16.667	28.571	12.500	0.000	30.769
<b>R</b>	54.545	0.000	8.333	80.000	0.000	50.000	42.857	12.500	20.000	23.077
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

**TABLA 9. SUSCEPTIBILIDAD DE *Enterobacter hafniae***

<b>TABLA .9 SUSCEPTIBILIDAD DE <i>E. hafniae</i> 00 - 01 (%)</b>										
	<b>SXT</b>	<b>AMK</b>	<b>GEN</b>	<b>AMX</b>	<b>CRO</b>	<b>NAL</b>	<b>PIP</b>	<b>NOR</b>	<b>CIP</b>	<b>NIT</b>
<b>S</b>	21.053	70.588	78.947	0.000	92.308	26.667	33.333	33.333	61.538	66.667
<b>I</b>	5.263	23.529	21.053	12.500	7.692	13.333	0.000	16.667	0.000	27.778
<b>R</b>	73.684	5.882	0.000	87.500	0.000	60.000	66.667	50.000	38.462	5.556
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

**CONSOLIDADOS DE ANTIBIOGRAMAS PERÍODOS 2002-2003 EXPRESADO EN  
PORCENTAJES  
SUSCEPTIBILIDAD (SENSIBLE: S, INTERMEDIO: I, RESISTENTE: R)**

**TABLA 10. SUSCEPTIBILIDAD DE *Escherichia coli***

TABLA .10 SUSCEPTIBILIDAD DE <i>E. coli</i> 02 - 03 (%)										
	SXT	AMK	GEN	AMX	CRO	NAL	PIP	NOR	CIP	NIT
<b>S</b>	8.695	77.273	45.070	18.644	90.278	22.535	20.370	23.404	47.500	73.033
<b>I</b>	10.870	20.455	29.577	5.085	8.333	14.085	16.667	14.894	2.500	17.978
<b>R</b>	80.435	2.273	25.352	76.271	1.389	63.380	62.963	61.702	50.000	8.989
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

**TABLA 11. SUSCEPTIBILIDAD DE *Enterobacter aerógenes***

TABLA .11 SUSCEPTIBILIDAD DE <i>E. aerogenes</i> 02-03 (%)										
	SXT	AMK	GEN	AMX	CRO	NAL	PIP	NOR	CIP	NIT
<b>S</b>	16.667	80.000	41.667	17.073	89.474	27.586	21.739	50.000	37.500	45.283
<b>I</b>	13.333	15.556	33.333	26.829	7.895	6.897	21.739	12.500	12.500	49.057
<b>R</b>	70.000	4.444	25.000	56.098	2.632	65.517	56.522	37.500	50.000	5.660
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

**TABLA 12. SUSCEPTIBILIDAD DE *Enterobacter hafniae***

TABLA .12 SUSCEPTIBILIDAD DE <i>E.hafniae</i> 02-03(%)										
	SXT	AMK	GEN	AMX	CRO	NAL	PIP	NOR	CIP	NIT
<b>S</b>	2.941	70.833	48.387	14.754	67.924	25.926	17.073	33.333	50.000	46.053
<b>I</b>	20.588	26.389	29.032	11.475	28.302	12.963	29.268	24.242	20.833	35.526
<b>R</b>	76.471	2.778	22.581	73.770	3.774	61.111	53.659	42.424	29.167	18.421
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

**CONSOLIDADOS DE ANTIBIOGRAMAS PERÍODOS 2004 – 2005 EXPRESADO EN  
PORCENTAJES  
SUSCEPTIBILIDAD (SENSIBLE: S, INTERMEDIO: I, RESISTENTE: R)**

**TABLA 13. SUSCEPTIBILIDAD DE *Escherichia coli***

<b>TABLA .13 SUCEPTIBILIDAD DE E.COLI 2004-2005 (%)</b>										
	<i>SXT</i>	<i>AMK</i>	<i>GEN</i>	<i>AMX</i>	<i>CRO</i>	<i>NAL</i>	<i>PIP</i>	<i>NOR</i>	<i>CIP</i>	<i>NIT</i>
<b>S</b>	6.670	89.520	33.330	12.500	82.140	10.000	8.050	19.760	25.540	85.440
<b>I</b>	6.670	9.520	35.630	2.080	10.710	0.000	1.150	6.970	7.450	10.680
<b>R</b>	86.660	0.960	31.040	85.420	7.150	90.000	90.800	73.270	67.010	3.880
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

**TABLA 14. SUSCEPTIBILIDAD DE *Enterobacter aerógenes***

<b>TABLA .14 SUSCEPTIBILIDAD DE E. aerogenes 2004-2005 (%)</b>										
	<i>SXT</i>	<i>AMK</i>	<i>GEN</i>	<i>AMX</i>	<i>CRO</i>	<i>NAL</i>	<i>PIP</i>	<i>NOR</i>	<i>CIP</i>	<i>NIT</i>
<b>S</b>	0.000	95.000	33.330	19.440	78.570	6.450	7.690	28.570	31.430	72.220
<b>I</b>	14.300	5.000	27.770	11.110	0.000	3.230	11.540	8.580	8.570	19.440
<b>R</b>	85.700	0.000	38.900	69.450	21.430	90.320	80.770	62.850	60.000	8.340
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

**TABLA 15. SUSCEPTIBILIDAD DE *Enterobacter hafniae***

<b>TABLA .15 SUSCEPTIBILIDAD DE E. hafniae 2004-2005 (%)</b>										
	<i>SXT</i>	<i>AMK</i>	<i>GEN</i>	<i>AMX</i>	<i>CRO</i>	<i>NAL</i>	<i>PIP</i>	<i>NOR</i>	<i>CIP</i>	<i>NIT</i>
<b>S</b>	20.000	81.580	29.410	22.580	94.120	10.350	11.540	17.860	27.590	54.050
<b>I</b>	0.000	13.160	38.240	12.900	5.880	10.350	7.690	10.710	13.790	21.620
<b>R</b>	80.000	5.260	32.350	64.520	0.000	79.300	80.770	71.430	58.620	24.330
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

**CONSOLIDADOS DE ANTIBIOGRAMAS PERÍODOS 2006 – 2007 EXPRESADO EN  
PORCENTAJES  
SUSCEPTIBILIDAD (SENSIBLE: S, INTERMEDIO: I, RESISTENTE: R)**

**TABLA 16. SUSCEPTIBILIDAD DE *Escheirichia coli***

TABLA .16 SUSCEPTIBILIDAD DE <i>E. coli</i> 06 - 07 (%)										
	<i>SXT</i>	<i>AMK</i>	<i>GEN</i>	<i>AMX</i>	<i>CRO</i>	<i>NAL</i>	<i>PIP</i>	<i>NOR</i>	<i>CIP</i>	<i>NIT</i>
<b>S</b>	9.524	93.478	51.111	10.417	100.000	11.538	3.448	6.667	23.684	80.000
<b>I</b>	2.381	4.348	33.333	31.250	0.000	3.846	10.345	10.000	10.526	15.556
<b>R</b>	88.095	2.174	15.556	58.333	0.000	84.615	86.207	83.333	65.789	4.444
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

**TABLA 17. SUSCEPTIBILIDAD DE *Enterobacter aerógenes***

TABLA .17 SUSCEPTIBILIDAD DE <i>E. aerogenes</i> 06 - 07 (%)										
	<i>SXT</i>	<i>AMK</i>	<i>GEN</i>	<i>AMX</i>	<i>CRO</i>	<i>NAL</i>	<i>PIP</i>	<i>NOR</i>	<i>CIP</i>	<i>NIT</i>
<b>S</b>	23.077	88.889	57.143	18.421	95.652	16.000	28.000	40.000	31.818	68.571
<b>I</b>	7.692	5.556	14.286	36.842	4.348	8.000	4.000	6.667	13.636	17.143
<b>R</b>	69.231	5.556	28.571	44.737	0.000	76.000	68.000	53.333	54.545	14.286
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

**TABLA 18. SUSCEPTIBILIDAD DE *Entertobacter hafniae***

TABLA .18 SUSCEPTIBILIDAD DE <i>E. hafniae</i> 06 - 07 (%)										
	<i>SXT</i>	<i>AMK</i>	<i>GEN</i>	<i>AMX</i>	<i>CRO</i>	<i>NAL</i>	<i>PIP</i>	<i>NOR</i>	<i>CIP</i>	<i>NIT</i>
<b>S</b>	0.000	82.759	40.625	33.333	75.000	3.846	0.000	13.636	33.333	45.455
<b>I</b>	17.391	6.897	34.375	15.152	18.750	11.538	17.647	22.727	12.500	24.242
<b>R</b>	82.609	10.345	25.000	51.515	6.250	84.615	82.353	63.636	54.167	30.303
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

### 3.2 SEGUNDA PARTE

Obtención de los cuadros de evolución de susceptibilidad para cada bacteria a lo largo de todos los periodos de tiempo

#### EVOLUCIÓN TEMPORAL DE *Escherichia coli*

**TABLA 19. Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a SXT /TMP**

TABLA .19 Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a SXT /TMP						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	57.140	25.000	22.580	8.695	6.670	9.524
Intermed.	14.290	15.278	6.452	10.870	6.670	2.381
Resistente	28.570	59.722	70.968	80.435	86.660	88.095
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 20. Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a Amikacina**

TABLA .20 Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a Amikacina						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	84.210	84.782	86.667	77.273	89.520	93.478
Intermed.	14.740	11.957	13.333	20.454	9.520	4.348
Resistente	1.050	3.261	0.000	2.273	0.960	2.174
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 21. Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a Gentamicina**

TABLA .21 Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a Gentamicina						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	52.700	40.860	51.515	45.070	33.330	51.111
Intermed.	29.730	45.161	39.394	29.577	35.630	33.333
Resistente	17.570	13.978	9.091	25.352	31.040	15.556
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 22. Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a Amoxicilina**

TABLA .22 Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a Amoxicilina						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	15.870	14.286	16.667	18.644	12.500	10.417
Intermed.	14.290	25.714	8.333	5.085	2.080	31.250
Resistente	69.840	60.000	75.000	76.271	85.420	58.333
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 23. Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a Ceftriaxona**

TABLA .23 Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a Ceftriaxona						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	97.570	84.211	91.667	90.278	82.140	100.000
Intermed.	2.430	10.526	0.000	8.333	10.710	0.000
Resistente	0.000	5.263	8.333	1.389	7.150	0.000
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 24. Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a A. nalidíxico**

TABLA .24 Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a A. nalidíxico						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	41.030	31.746	43.478	22.535	10.000	11.539
Intermed.	25.640	20.635	0.000	14.085	0.000	3.846
Resistente	33.330	47.619	56.522	63.380	90.000	84.615
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 25. Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a A. pipemídico**

TABLA .25 Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a A. pipemídico						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	40.82	29.032	47.059	20.370	8.050	3.448
Intermed.	18.36	11.290	0.000	16.667	1.150	10.345
Resistente	40.82	59.677	52.941	62.963	90.800	86.207
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 26. Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a Norfloxacinó**

<b>TABLA .26 Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a Norfloxacinó</b>						
<b>SUSCEPTIBILIDAD (%)</b>	<b>PERÍODO (AÑOS)</b>					
	<b>96-97</b>	<b>98-99</b>	<b>00-01</b>	<b>02-03</b>	<b>04-05</b>	<b>06-07</b>
<b>Sensible</b>	65.79	61.728	42.105	23.404	19.760	6.667
<b>Intermed.</b>	7.89	6.173	15.789	14.894	6.970	10.000
<b>Resistente</b>	26.32	32.099	42.105	61.702	73.270	83.333
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 27. Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a Ciprofloxacino**

<b>TABLA .27 Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a Ciprofloxacino</b>						
<b>SUSCEPTIBILIDAD (%)</b>	<b>PERÍODO (AÑOS)</b>					
	<b>96-97</b>	<b>98-99</b>	<b>00-01</b>	<b>02-03</b>	<b>04-05</b>	<b>06-07</b>
<b>Sensible</b>	76.47	67.742	54.545	47.500	25.540	23.684
<b>Intermed.</b>	5.88	6.452	13.636	2.500	7.450	10.526
<b>Resistente</b>	17.65	25.806	31.818	50.000	67.010	65.789
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 28. Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a Nitrofurantoina**

<b>TABLA .28 Evolución de la susceptibilidad de E. coli frente a Nitrofurantoina</b>						
<b>SUSCEPTIBILIDAD (%)</b>	<b>PERÍODO (AÑOS)</b>					
	<b>96-97</b>	<b>98-99</b>	<b>00-01</b>	<b>02-03</b>	<b>04-05</b>	<b>06-07</b>
<b>Sensible</b>	31.51	23.077	74.074	73.034	85.440	80.000
<b>Intermed.</b>	57.53	45.055	14.815	17.978	10.680	15.556
<b>Resistente</b>	10.96	31.868	11.111	8.989	3.880	4.444
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

## EVOLUCIÓN TEMPORAL DE *E. AEROGENES*

**TABLA 29. Evolución de la susceptibilidad de *E. aerógenes* frente a SXT /TMP**

TABLA .29 Evolución de la susceptibilidad de <i>E. aerógenes</i> frente a SXT /TMP						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	100.000	23.529	27.273	16.667	0.000	23.077
Intermed.	0.000	11.765	18.182	13.333	14.300	7.692
Resistente	0.000	64.706	54.545	70.000	85.700	69.231
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 30. Evolución de la susceptibilidad de *E. aerógenes* frente a Amikacina**

TABLA .30 Evolución de la susceptibilidad de <i>E. aerógenes</i> frente a Amikacina						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	76.670	80.952	91.667	80.000	95.000	88.889
Intermed.	13.330	9.524	8.333	15.556	5.000	5.556
Resistente	10.000	9.524	0.000	4.444	0.000	5.556
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 31. Evolución de la susceptibilidad de *E. aerógenes* frente a Gentamicina**

TABLA .31 Evolución de la susceptibilidad de <i>E. aerógenes</i> frente a Gentamicina						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	68.000	45.833	75.000	41.667	33.330	57.143
Intermed.	20.000	25.000	16.667	33.333	27.770	14.286
Resistente	12.000	29.167	8.333	25.000	38.900	28.571
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 32. Evolución de la susceptibilidad de E. aerógenes frente a Amoxicilina**

TABLA .32 Evolución de la susceptibilidad de E. aerógenes frente a Amoxicilina						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	0.000	0.000	0.000	17.073	19.440	18.421
Intermed.	33.330	27.273	20.000	26.829	11.110	36.842
Resistente	66.670	72.727	80.000	56.098	69.450	44.737
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 33. Evolución de la susceptibilidad de E. aerógenes frente a Ceftriaxona**

TABLA .33 Evolución de la susceptibilidad de E. aerógenes frente a Ceftriaxona						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	15.380	60.000	88.889	89.474	78.570	95.652
Intermed.	69.240	20.000	11.111	7.895	0.000	4.348
Resistente	15.380	20.000	0.000	2.632	21.430	0.000
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 34. Evolución de la susceptibilidad de E. aerógenes frente a Acido nalidíxico**

TABLA .34 Evolución de la susceptibilidad de E. aerógenes frente a Acido nalidíxico						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	45.450	31.579	33.333	27.586	6.450	16.000
Intermed.	31.810	21.053	16.667	6.897	3.230	8.000
Resistente	22.740	47.368	50.000	65.517	90.320	76.000
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 35. Evolución de la susceptibilidad de E. aerógenes frente a Ac. Pipemídico**

TABLA .35 Evolución de la susceptibilidad de E. aerógenes frente a Ac. Pipemídico						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	38.460	53.846	28.571	21.739	7.690	28.000
Intermed.	30.770	30.769	28.571	21.739	11.540	4.000
Resistente	30.770	15.385	42.857	56.522	80.770	68.000
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 36. Evolución de la susceptibilidad de E. aerógenes frente a Norfloxacinó**

<b>TABLA .36 Evolución de la susceptibilidad de E. aerógenes frente a Norfloxacinó</b>						
<b>SUSCEPTIBILIDAD (%)</b>	<b>PERÍODO (AÑOS)</b>					
	<b>96-97</b>	<b>98-99</b>	<b>00-01</b>	<b>02-03</b>	<b>04-05</b>	<b>06-07</b>
<b>Sensible</b>	77.770	80.000	75.000	50.000	28.570	40.000
<b>Intermed.</b>	22.230	6.667	12.500	12.500	8.580	6.667
<b>Resistente</b>	0.000	13.333	12.500	37.500	62.850	53.333
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 37. Evolución de la susceptibilidad de E. aerógenes frente a Ciprofloxacino**

<b>TABLA .37 Evolución de la susceptibilidad de E. aerógenes frente a Ciprofloxacino</b>						
<b>SUSCEPTIBILIDAD (%)</b>	<b>PERÍODO (AÑOS)</b>					
	<b>96-97</b>	<b>98-99</b>	<b>00-01</b>	<b>02-03</b>	<b>04-05</b>	<b>06-07</b>
<b>Sensible</b>	66.670	90.000	80.000	37.500	31.430	31.818
<b>Intermed.</b>	0.000	0.000	0.000	12.500	8.570	13.636
<b>Resistente</b>	33.330	10.000	20.000	50.000	60.000	54.545
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 38. Evolución de la susceptibilidad de E. aerógenes frente a Nitrofurantoina**

<b>TABLA .38 Evolución de la susceptibilidad de E. aerógenes frente a Nitrofurantoina</b>						
<b>SUSCEPTIBILIDAD (%)</b>	<b>PERÍODO (AÑOS)</b>					
	<b>96-97</b>	<b>98-99</b>	<b>00-01</b>	<b>02-03</b>	<b>04-05</b>	<b>06-07</b>
<b>Sensible</b>	38.880	26.087	46.154	45.283	72.230	68.571
<b>Intermed.</b>	16.660	30.435	30.769	49.057	19.440	17.143
<b>Resistente</b>	44.460	43.478	23.077	5.660	8.330	14.286
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**EVOLUCION TEMPORAL DE E. hafniae**

**TABLA 39. Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a SXT/TMP**

<b>TABLA .39 Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a SXT/TMP</b>						
<b>SUSCEPTIBILIDAD (%)</b>	<b>PERÍODO (AÑOS)</b>					
	<b>96-97</b>	<b>98-99</b>	<b>00-01</b>	<b>02-03</b>	<b>04-05</b>	<b>06-07</b>
<b>Sensible</b>	100.000	14.286	21.053	2.941	20.000	0.000
<b>Intermed.</b>	0.000	14.286	5.263	20.588	0.000	17.391
<b>Resistente</b>	0.000	71.429	73.684	76.471	80.000	82.609
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 40. Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a Amikacina**

<b>TABLA .40 Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a Amikacina</b>						
<b>SUSCEPTIBILIDAD (%)</b>	<b>PERÍODO (AÑOS)</b>					
	<b>96-97</b>	<b>98-99</b>	<b>00-01</b>	<b>02-03</b>	<b>04-05</b>	<b>06-07</b>
<b>Sensible</b>	72.220	89.286	70.588	70.833	81.580	82.759
<b>Intermed.</b>	16.670	10.714	23.529	26.389	13.160	6.897
<b>Resistente</b>	11.110	0.000	5.882	2.778	5.260	10.345
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 41. Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a Gentamicina**

<b>TABLA .41 Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a Gentamicina</b>						
<b>SUSCEPTIBILIDAD (%)</b>	<b>PERÍODO (AÑOS)</b>					
	<b>96-97</b>	<b>98-99</b>	<b>00-01</b>	<b>02-03</b>	<b>04-05</b>	<b>06-07</b>
<b>Sensible</b>	55.550	56.000	78.947	48.387	29.410	40.625
<b>Intermed.</b>	11.110	28.000	21.053	29.032	38.240	34.375
<b>Resistente</b>	33.340	16.000	0.000	22.581	32.350	25.000
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 42. Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a Amoxicilina**

TABLA .42 Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a Amoxicilina						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	7.140	0.000	0.000	14.754	22.580	33.333
Intermed.	35.710	20.000	12.500	11.475	12.900	15.152
Resistente	57.150	80.000	87.500	73.770	64.520	51.515
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 43. Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a Ceftriaxona**

TABLA .43 Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a Ceftriaxona						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	77.770	84.615	92.308	67.925	94.120	75.000
Intermed.	22.230	7.692	7.692	28.302	5.880	18.750
Resistente	0.000	7.692	0.000	3.774	0.000	6.250
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 44. Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a A. nalidíxico**

TABLA .44 Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a A. nalidíxico						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	23.530	27.778	26.667	25.926	10.350	3.846
Intermed.	29.410	22.222	13.333	12.963	10.350	11.538
Resistente	47.060	50.000	60.000	61.111	79.300	84.615
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 45. Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a A. pipemídico**

TABLA .45 Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a A. pipemídico						
SUSCEPTIBILIDAD (%)	PERÍODO (AÑOS)					
	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07
Sensible	16.670	28.571	33.333	17.073	11.540	0.000
Intermed.	50.000	14.286	0.000	29.268	7.690	17.647
Resistente	33.330	57.143	66.667	53.659	80.770	82.353
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 46. Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a Norfloxacinó**

<b>TABLA .46 Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a Norfloxacinó</b>						
<b>SUSCEPTIBILIDAD (%)</b>	<b>PERÍODO (AÑOS)</b>					
	<b>96-97</b>	<b>98-99</b>	<b>00-01</b>	<b>02-03</b>	<b>04-05</b>	<b>06-07</b>
<b>Sensible</b>	40.000	69.231	33.333	33.333	17.860	13.636
<b>Intermed.</b>	0.000	7.692	16.667	24.242	10.710	22.727
<b>Resistente</b>	60.000	23.077	50.000	42.424	71.430	63.636
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 47. Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a Ciprofloxacino**

<b>TABLA .47 Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a Ciprofloxacino</b>						
<b>SUSCEPTIBILIDAD (%)</b>	<b>PERÍODO (AÑOS)</b>					
	<b>96-97</b>	<b>98-99</b>	<b>00-01</b>	<b>02-03</b>	<b>04-05</b>	<b>06-07</b>
<b>Sensible</b>	75.000	77.778	61.538	50.000	27.590	33.333
<b>Intermed.</b>	0.000	0.000	0.000	20.833	13.790	12.500
<b>Resistente</b>	25.000	22.222	38.462	29.167	58.620	54.167
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

**TABLA 48. Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a Nitrofurantoina**

<b>TABLA .48 Evolución de la susceptibilidad de E. hafniae frente a Nitrofurantoina</b>						
<b>SUSCEPTIBILIDAD (%)</b>	<b>PERÍODO (AÑOS)</b>					
	<b>96-97</b>	<b>98-99</b>	<b>00-01</b>	<b>02-03</b>	<b>04-05</b>	<b>06-07</b>
<b>Sensible</b>	28.560	22.222	66.667	46.053	54.050	45.455
<b>Intermed.</b>	35.720	40.741	27.778	35.526	21.620	24.242
<b>Resistente</b>	35.720	37.037	5.556	18.421	24.330	30.303
	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

### 3.3 TERCERA PARTE:

Obtención de las graficas de tendencias a partir de las tablas anteriores

#### GRÁFICAS DE LA EVOLUCIÓN DE SUSCEPTIBILIDAD PARA E. coli

Grafico 1. E.coli vs SXT

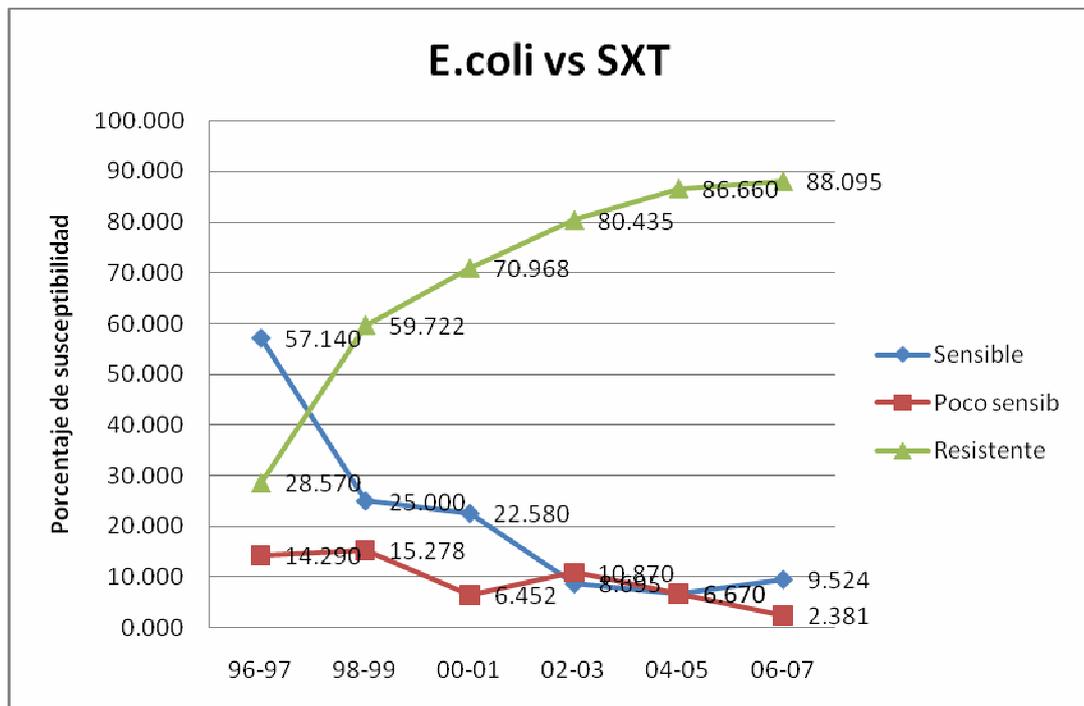


Gráfico 2. E. coli vs AMK

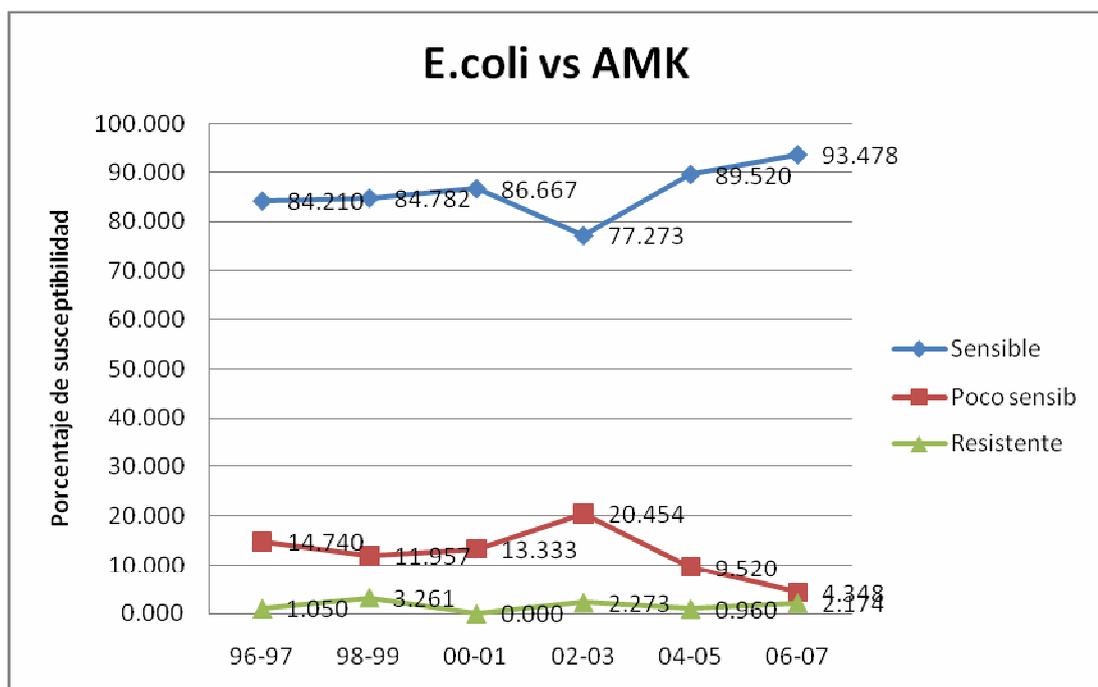


Gráfico 3. E. coli vs GEN

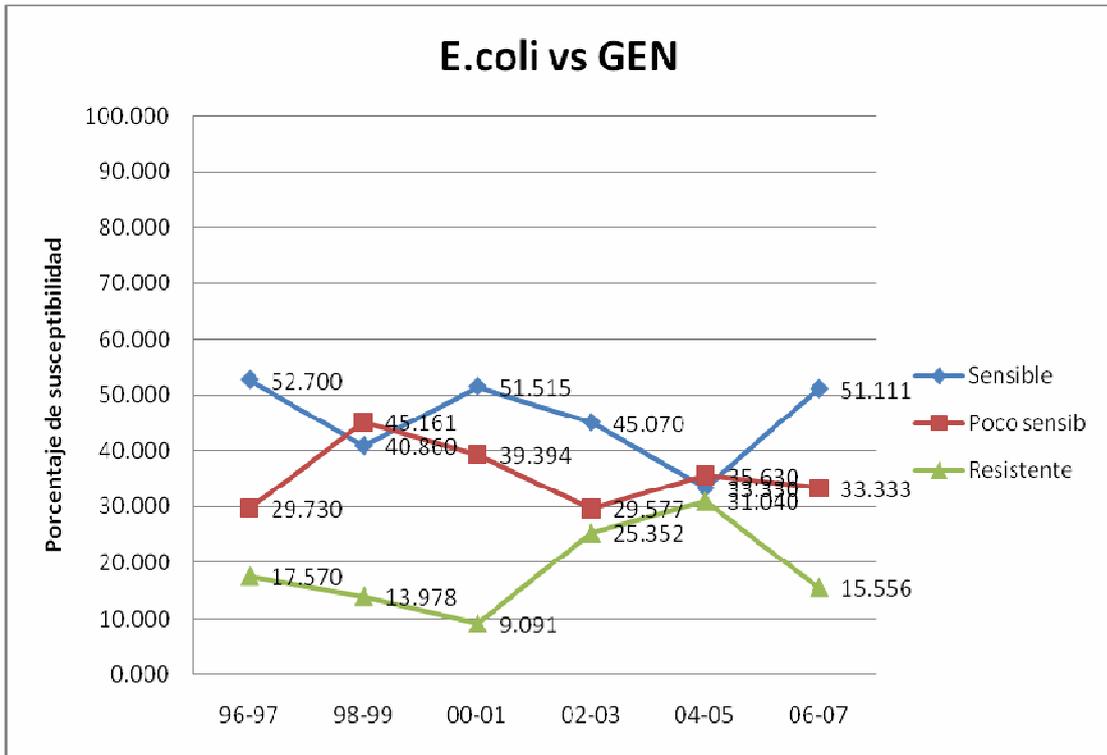


Gráfico 4. E. coli vs AMX

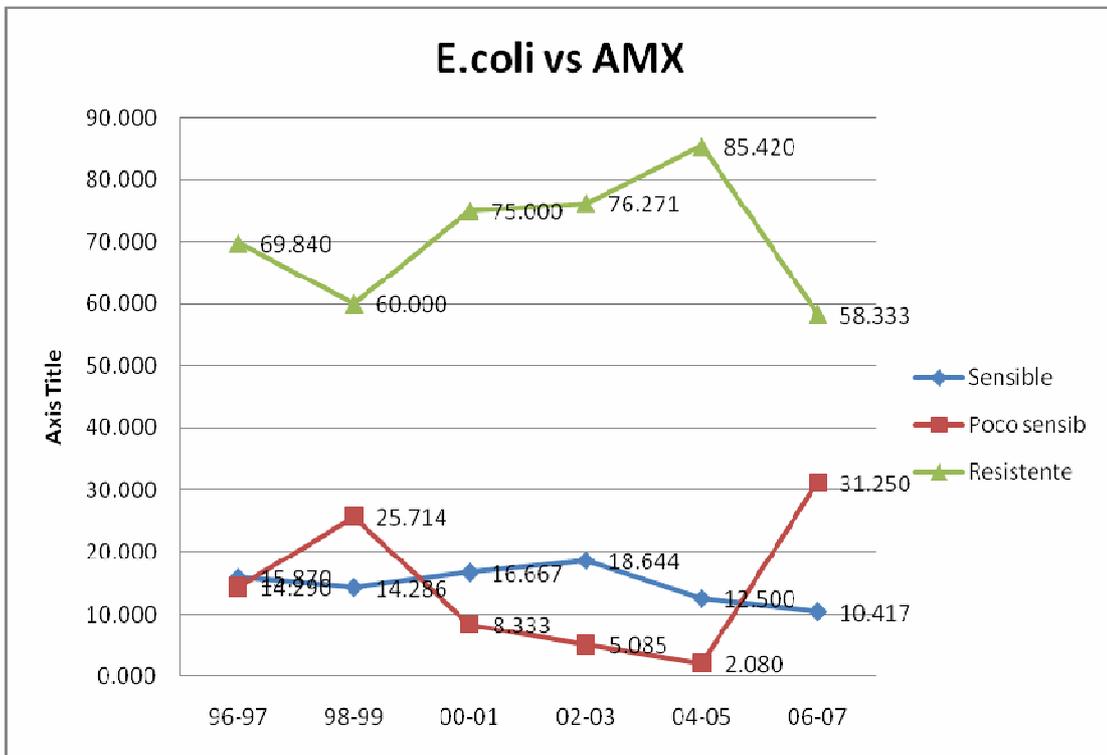


Gráfico 5. E. coli vs CRO

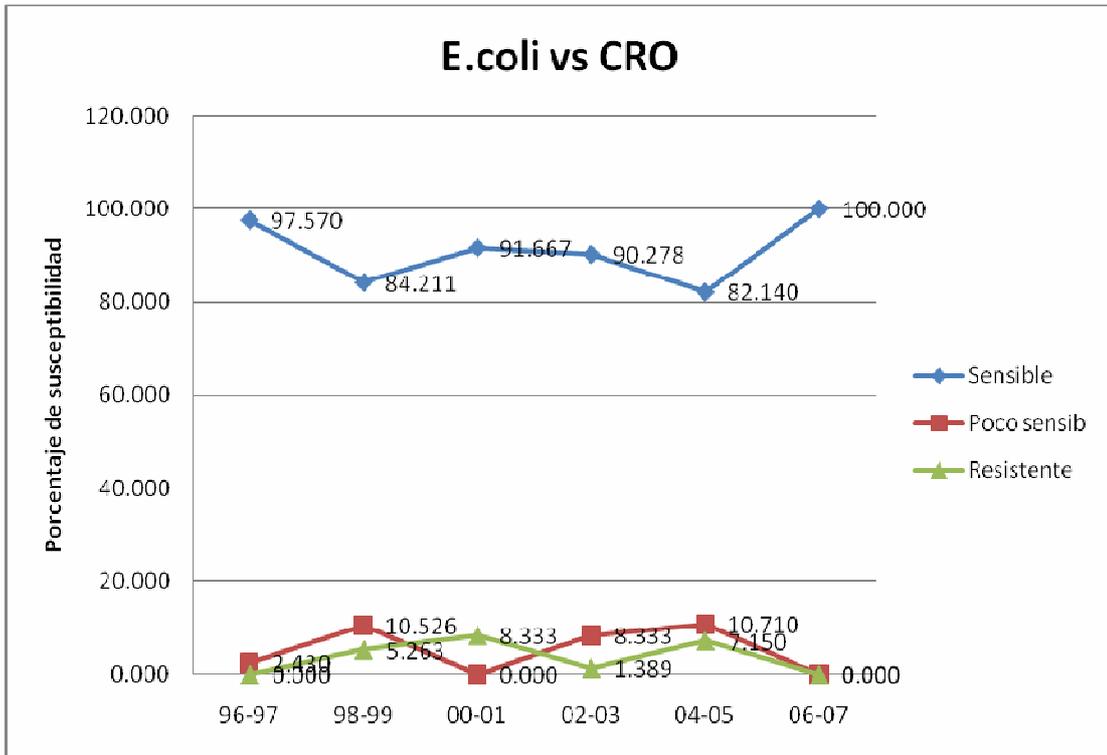


Gráfico 6. E. coli vs NAL

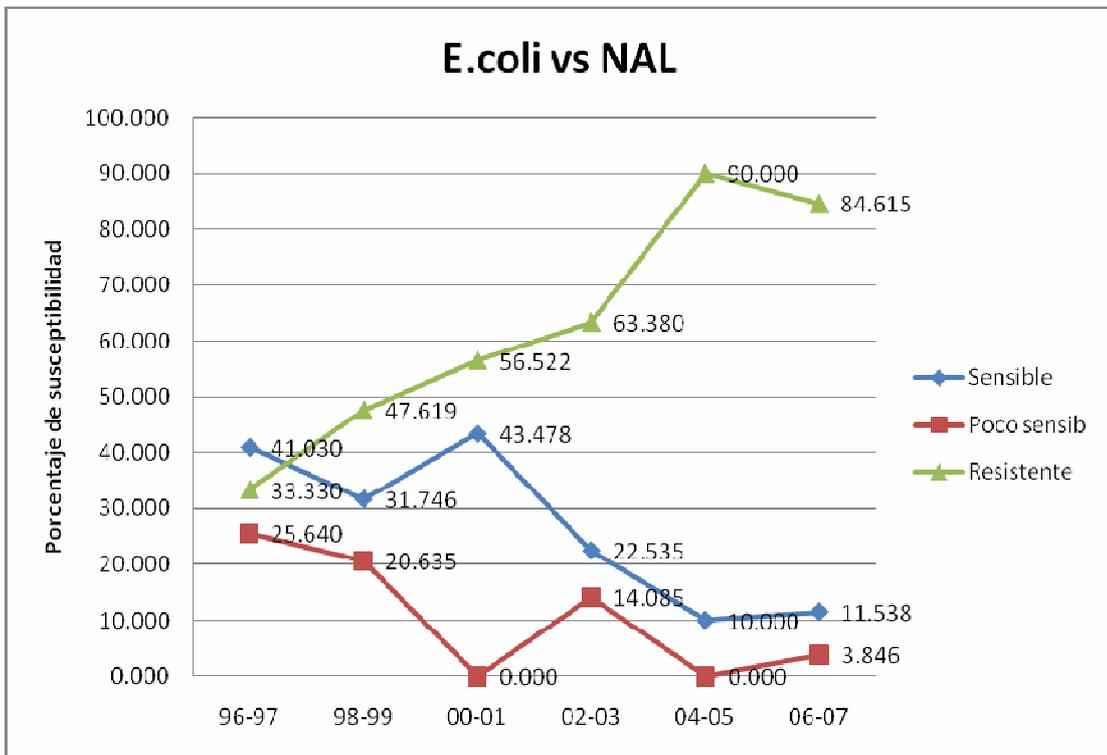


Gráfico 7. E. coli vs PIP

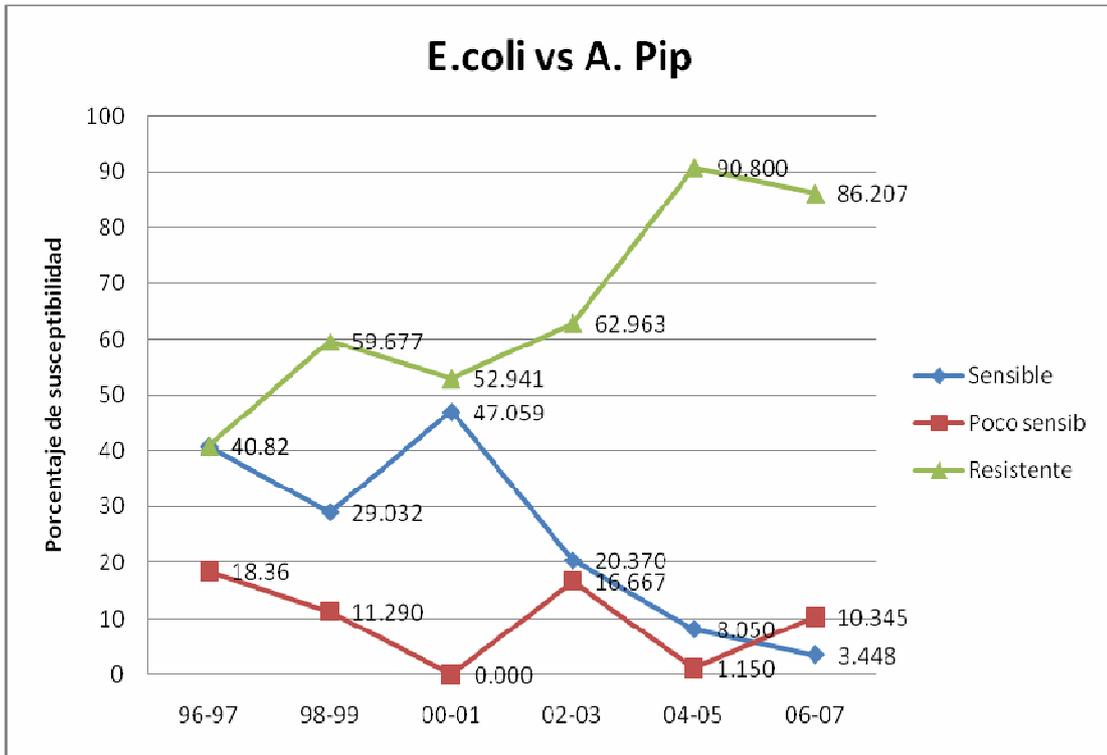


Gráfico 8. E. coli vs NOR

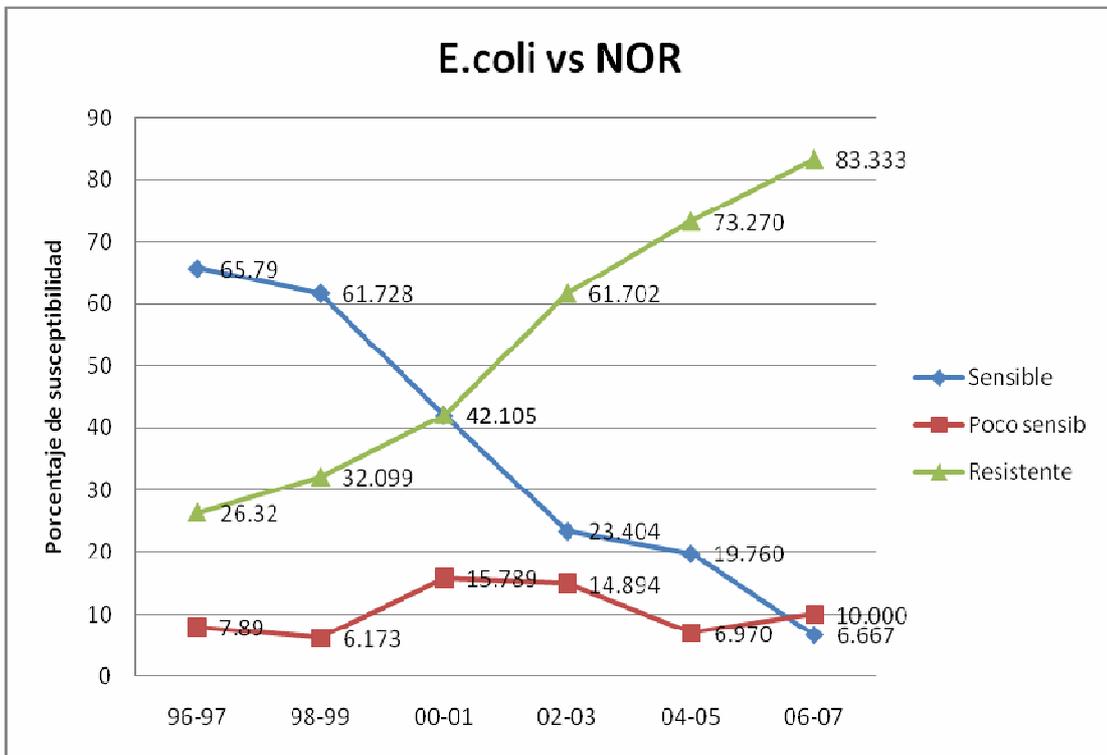


Gráfico 9. E. coli vs CIP

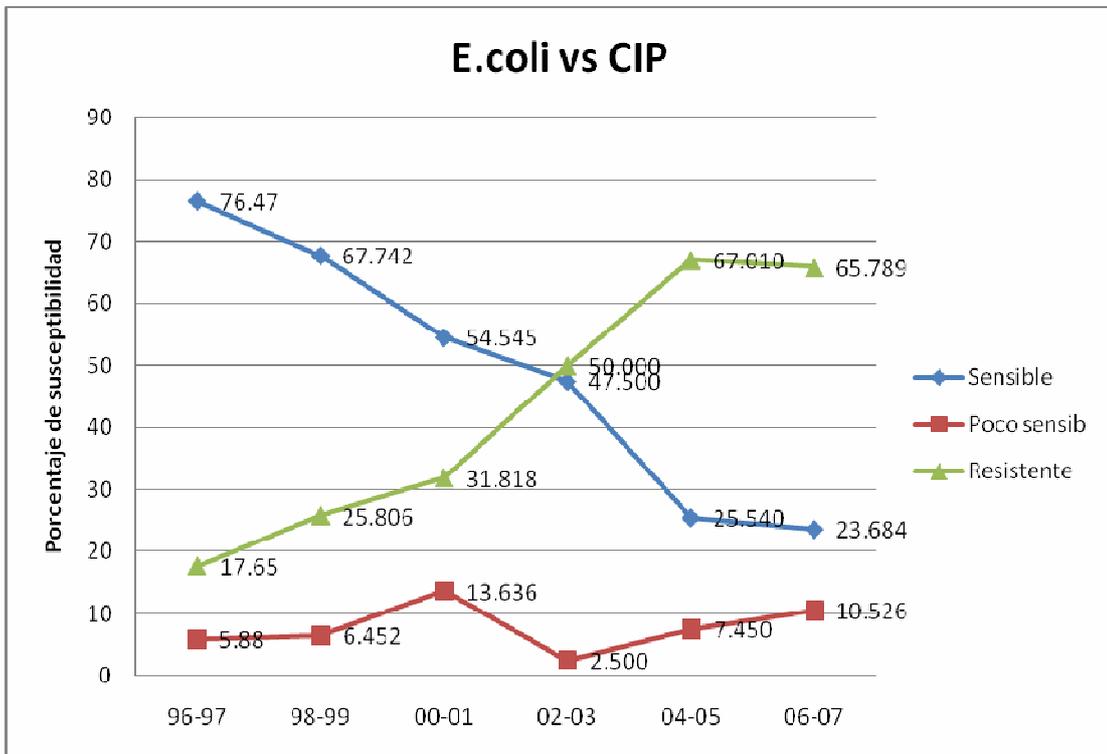
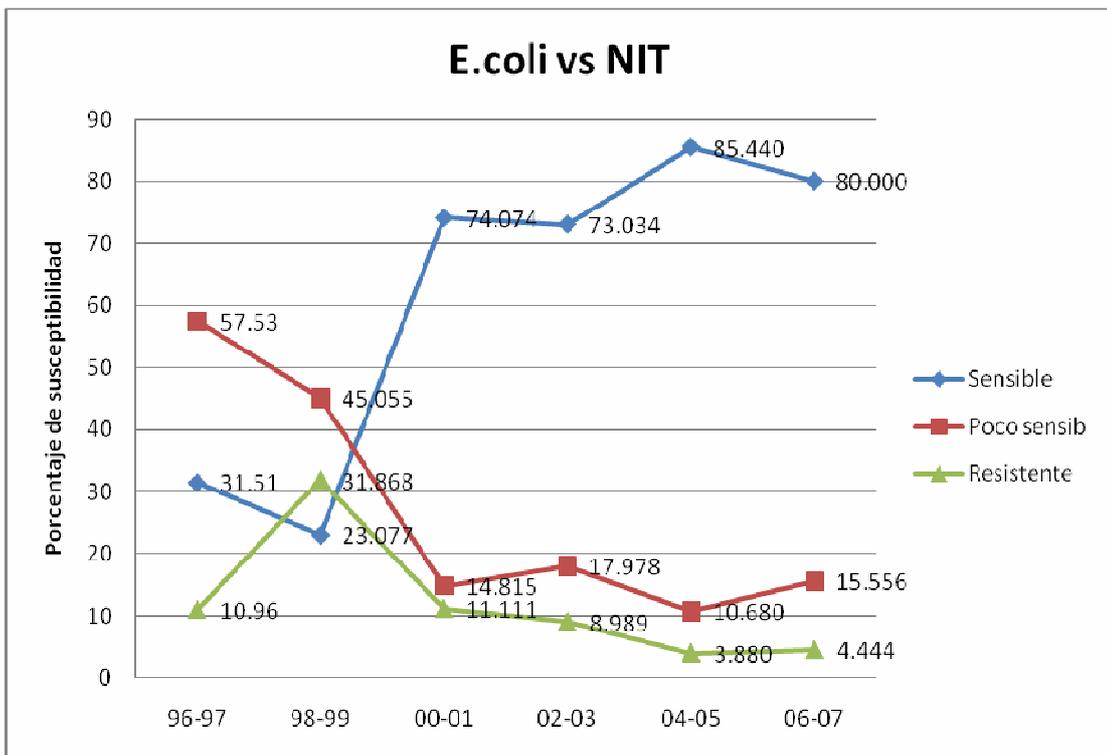


Gráfico 10. E. coli vs NIT



## GRÁFICAS DE LA EVOLUCION DE SUSCEPTIBILIDAD PARA E. AERÓGENES

Gráfico 11. E. aerógenes vs SXT

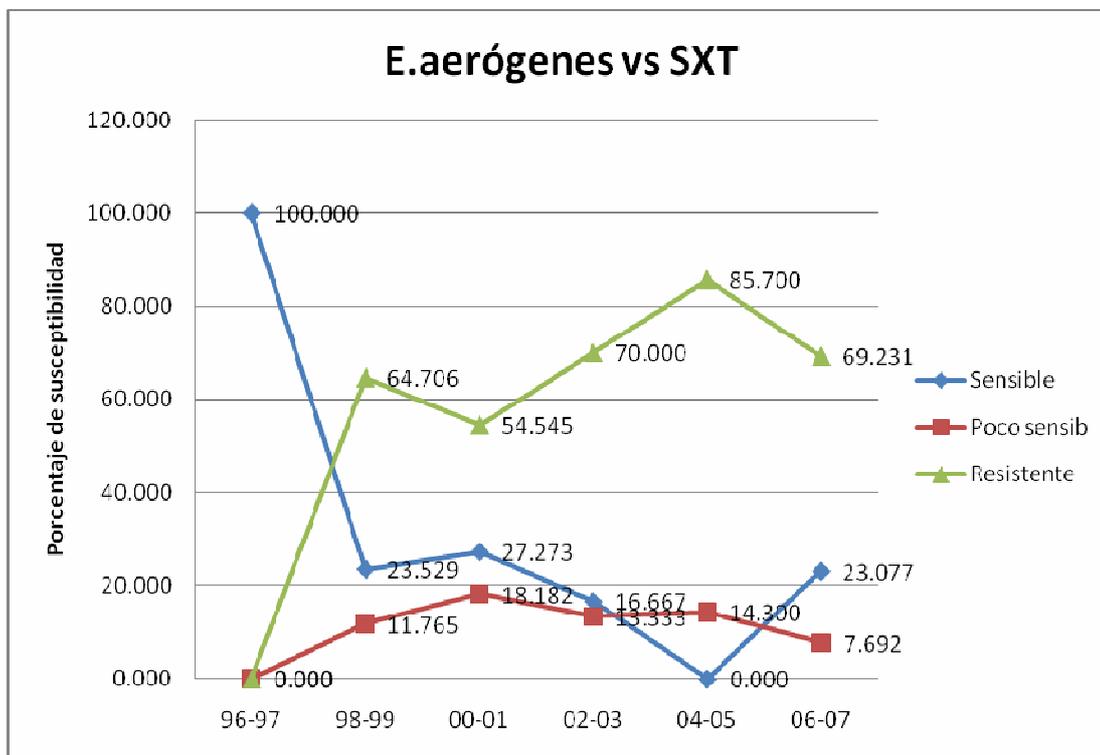


Gráfico 12. E. aerógenes vs AMK

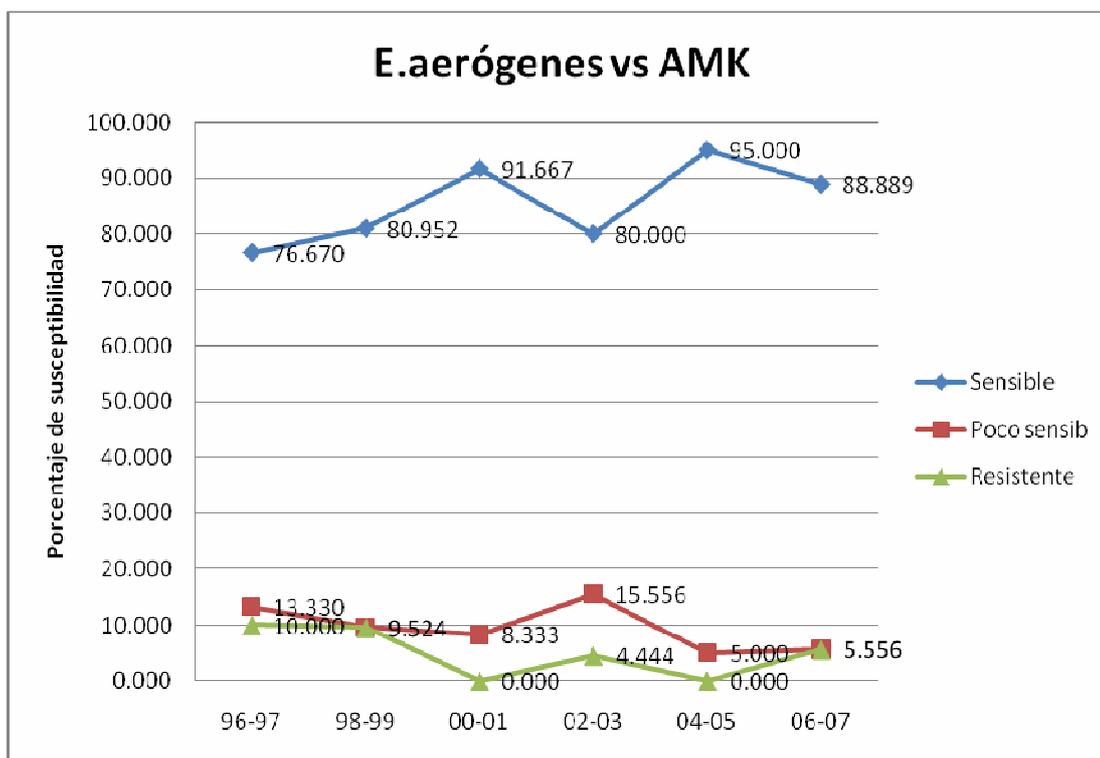


Gráfico 13. E. aerógenes vs GEN

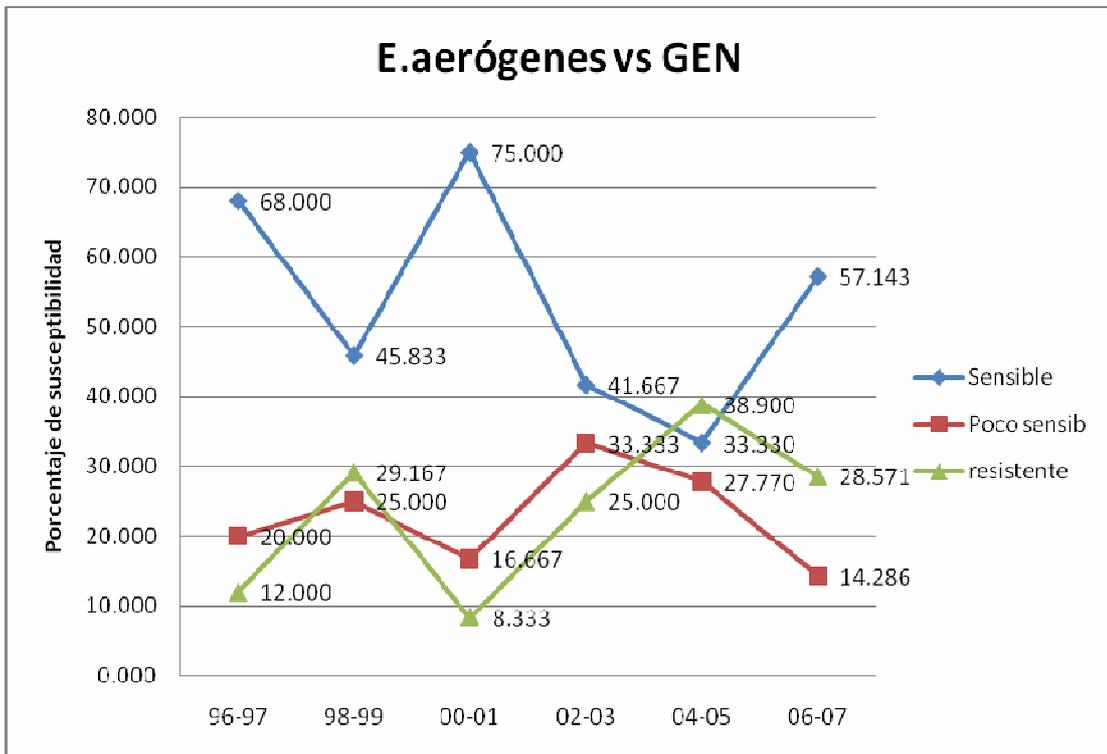


Gráfico 14. E. aerógenes vs AMX

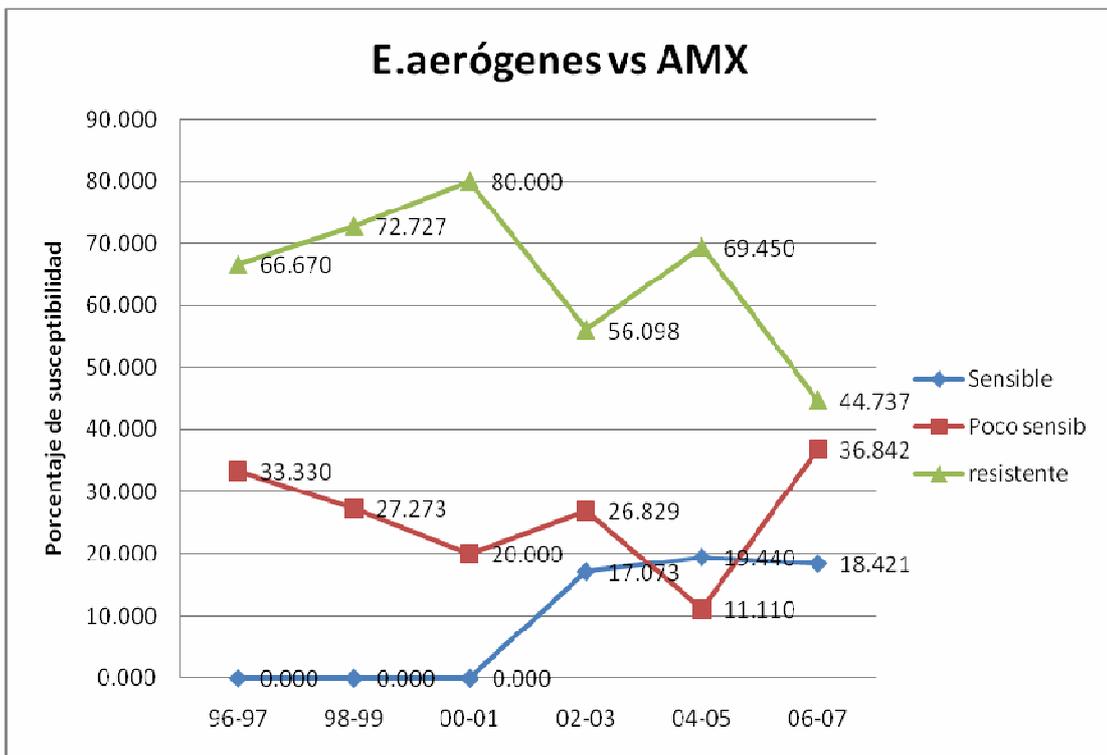


Gráfico 15. E. aerógenes vs CRO

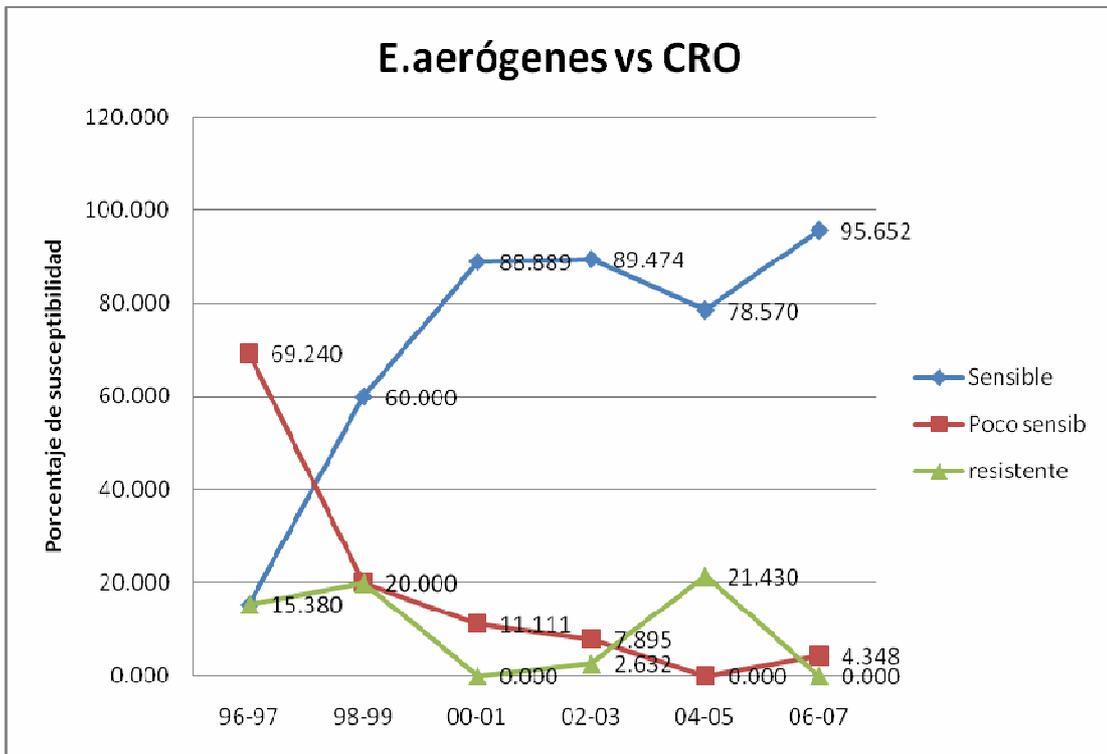


Gráfico 16. E. aerógenes vs NAL

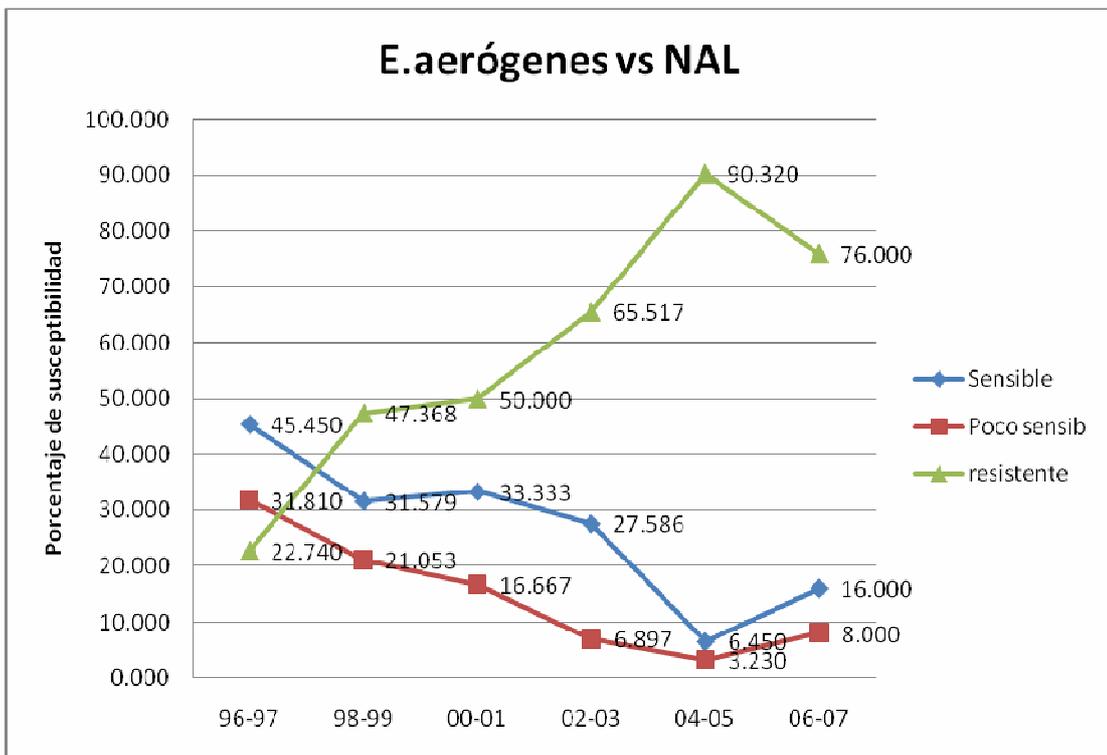


Gráfico 17. E. aerógenes vs PIP

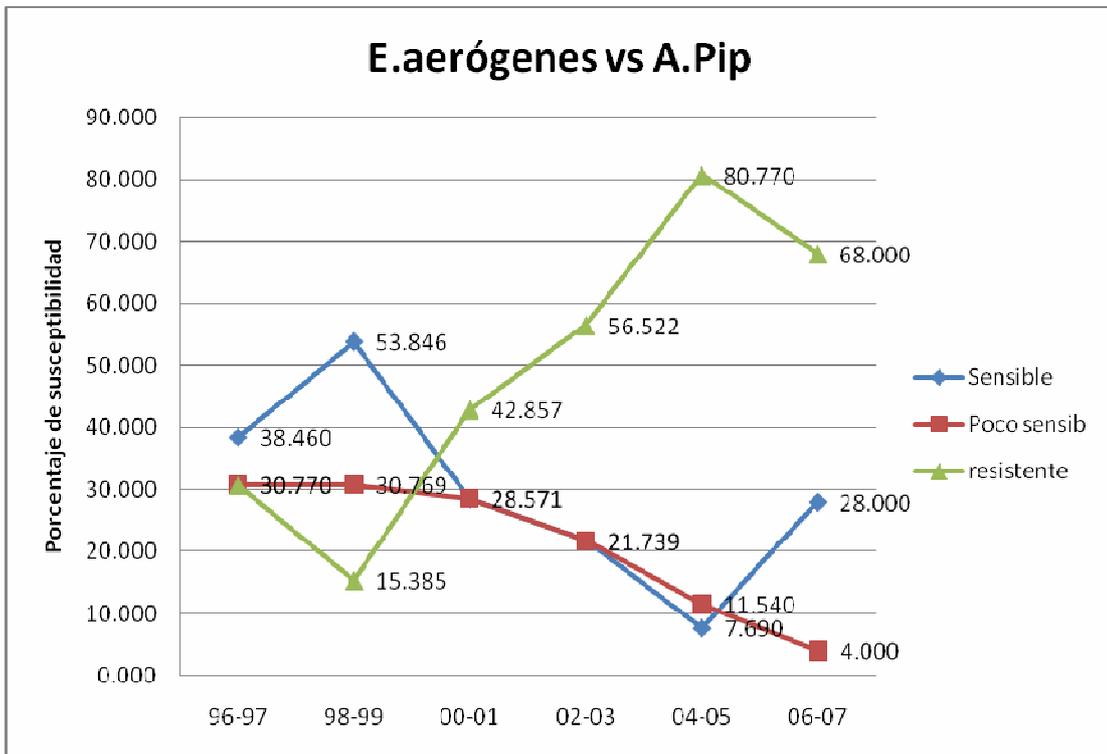


Gráfico 18. E. aerógenes vs NOR

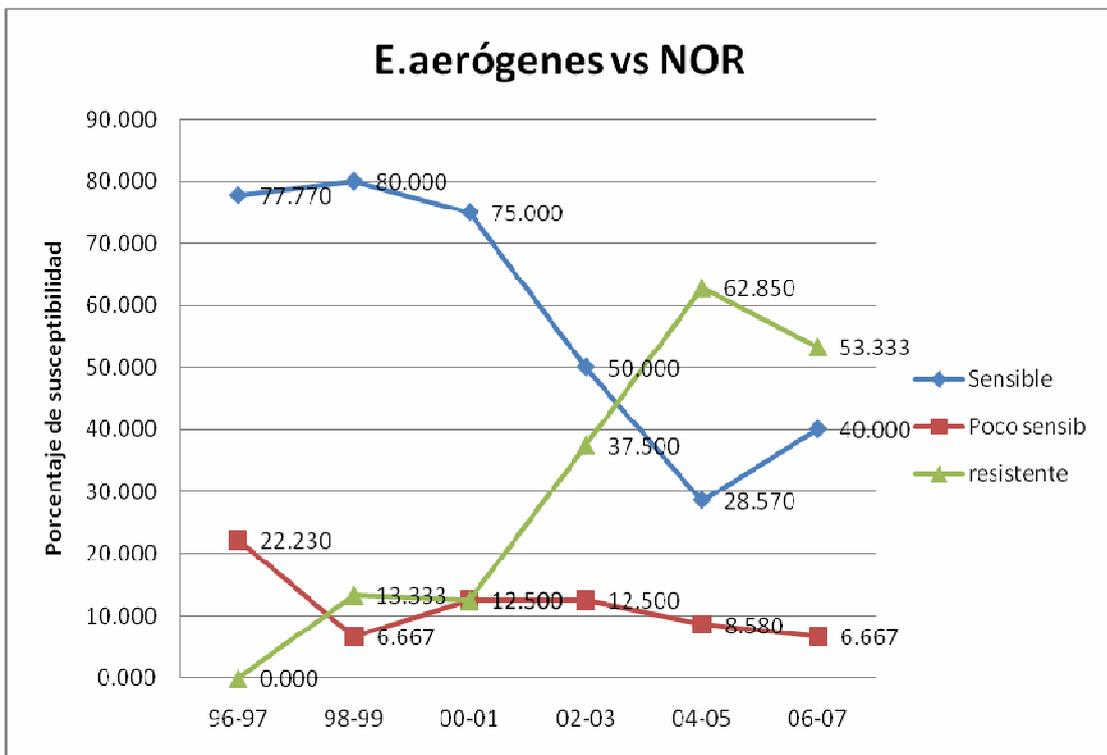


Gráfico 19. E. aerógenos vs CIP

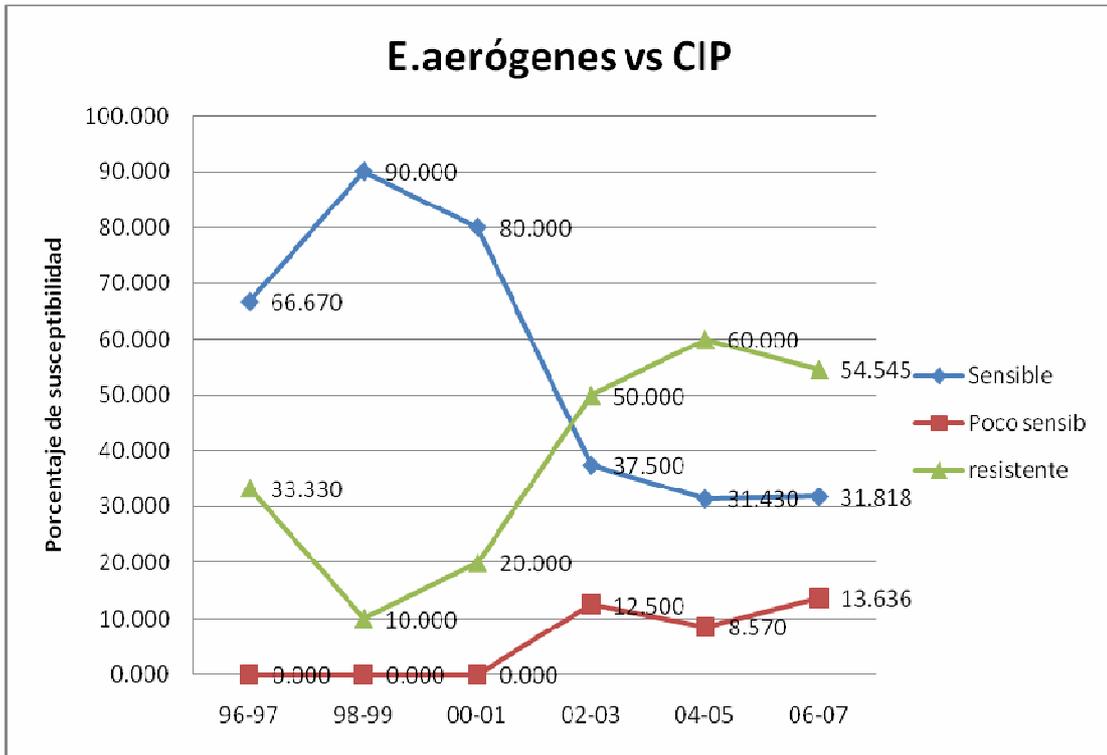
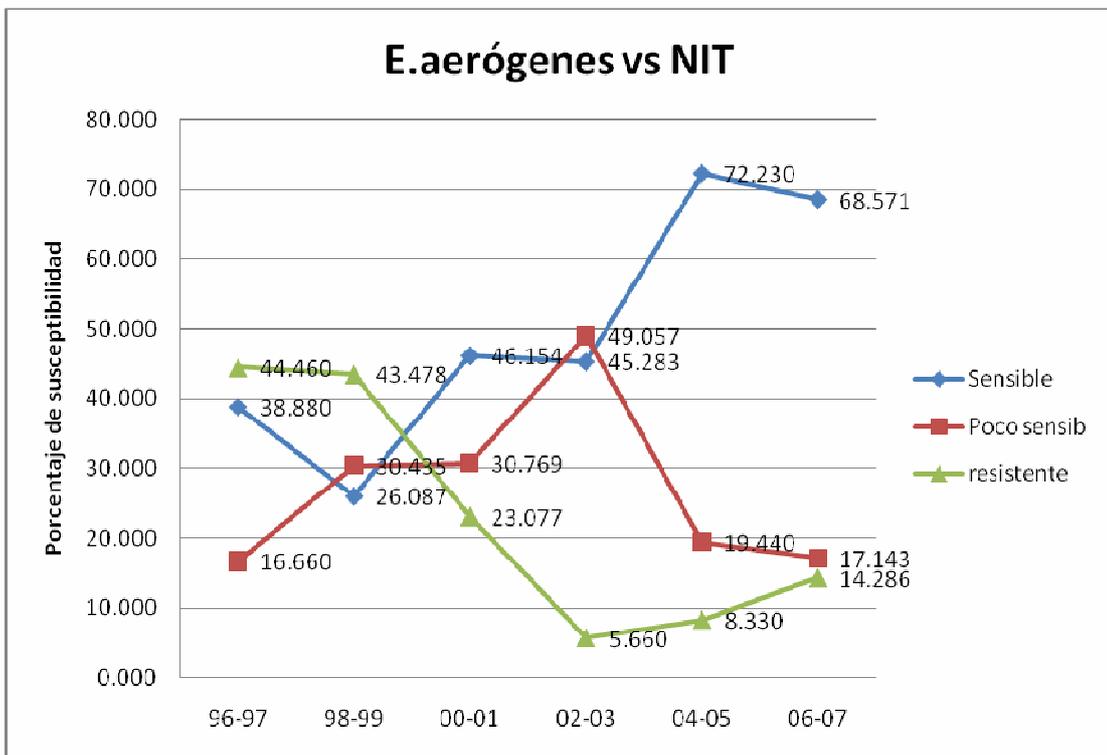


Gráfico 20. E. aerógenos vs NIT



GRÁFICAS DE LA EVOLUCIÓN DE SUSCEPTIBILIDAD PARA E. HAFNIAE

Gráfico 21. E.hafniae vs SXT

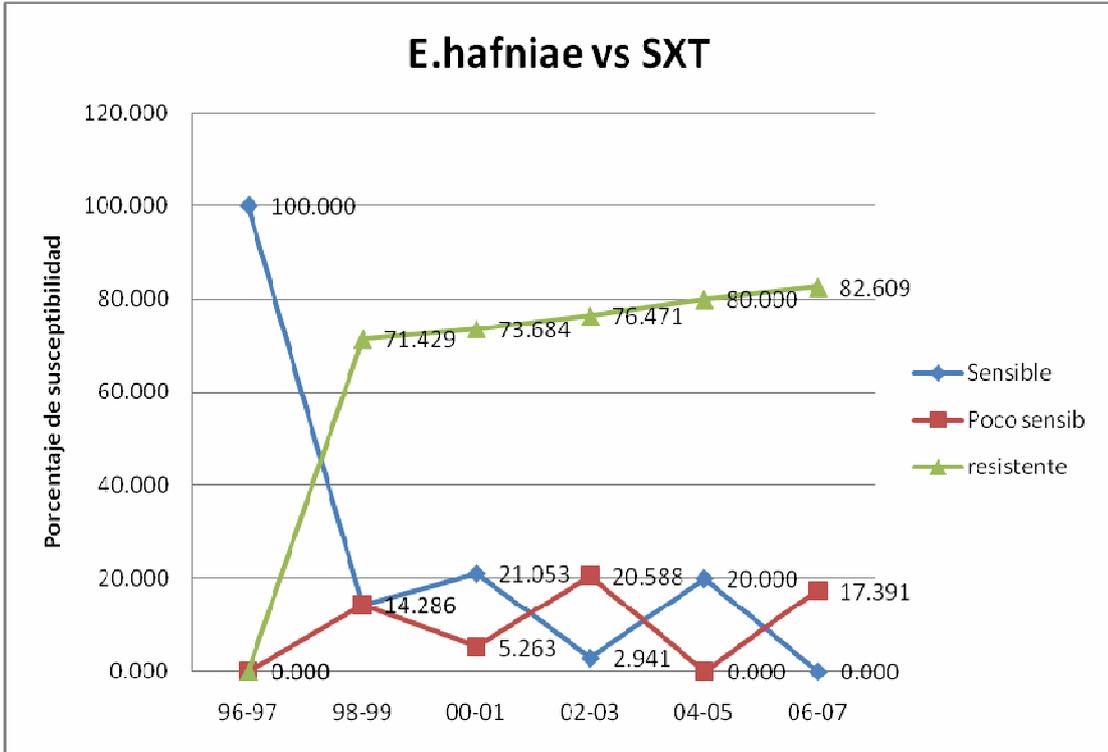


Gráfico 22. E.hafniae vs AMK

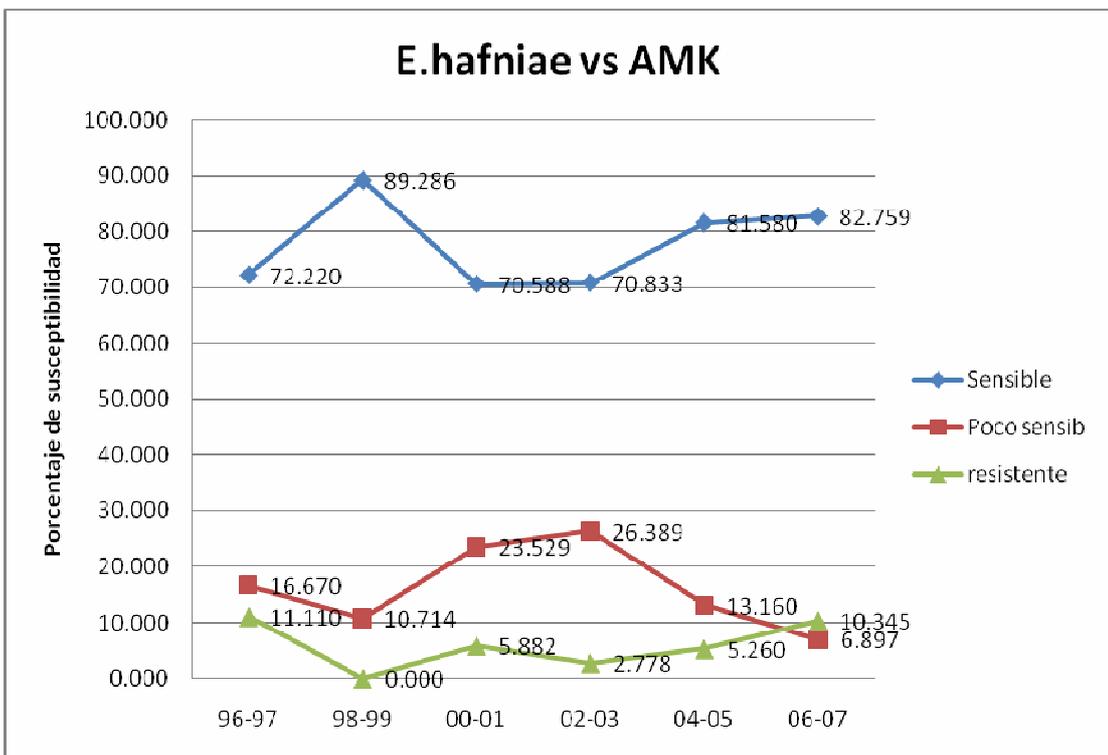


Gráfico 23. E.hafniae vs GEN

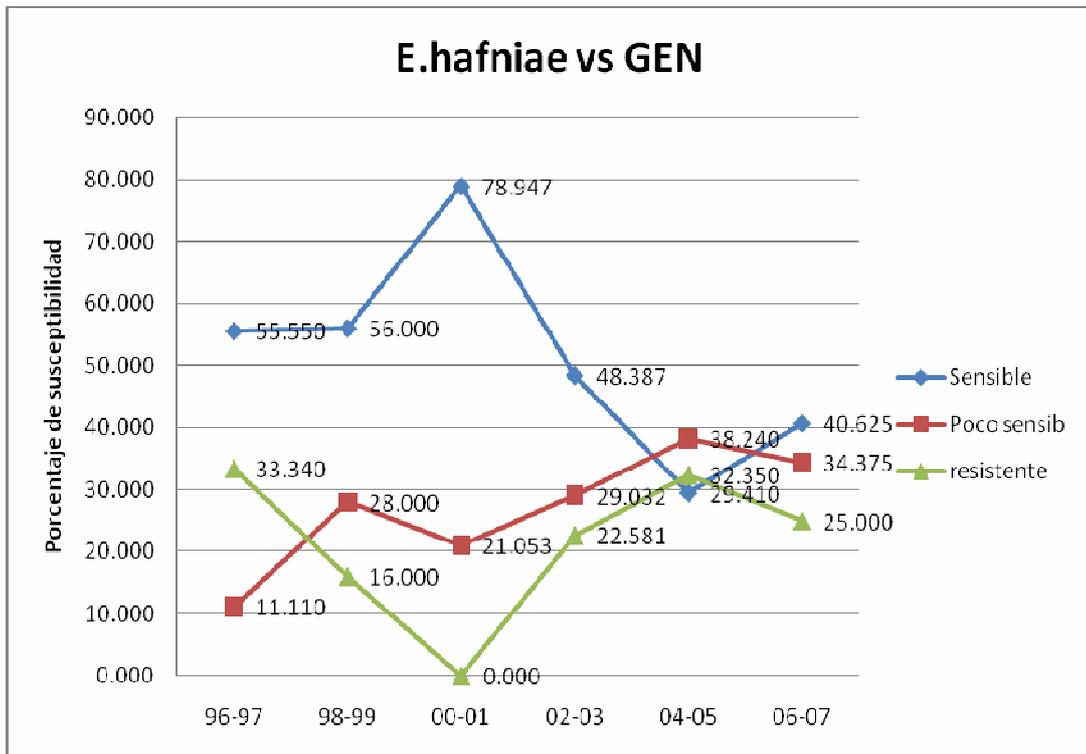


Gráfico 24. E.hafniae vs AMX

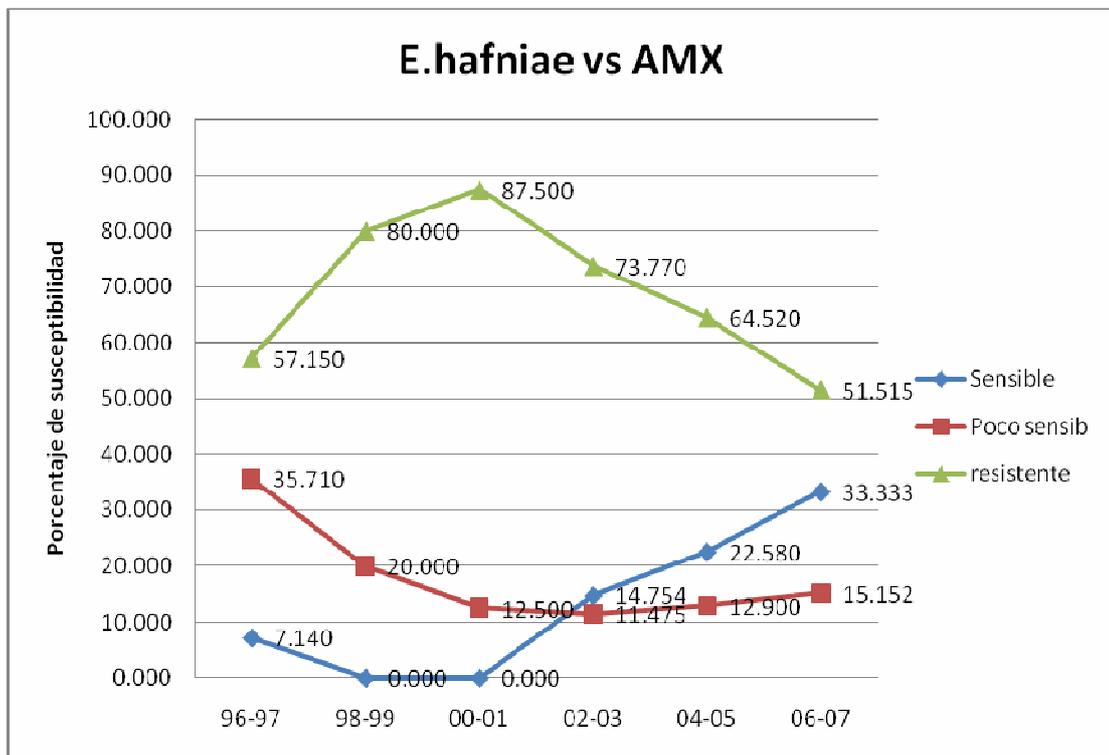


Gráfico 25. E. hafniae vs CRO

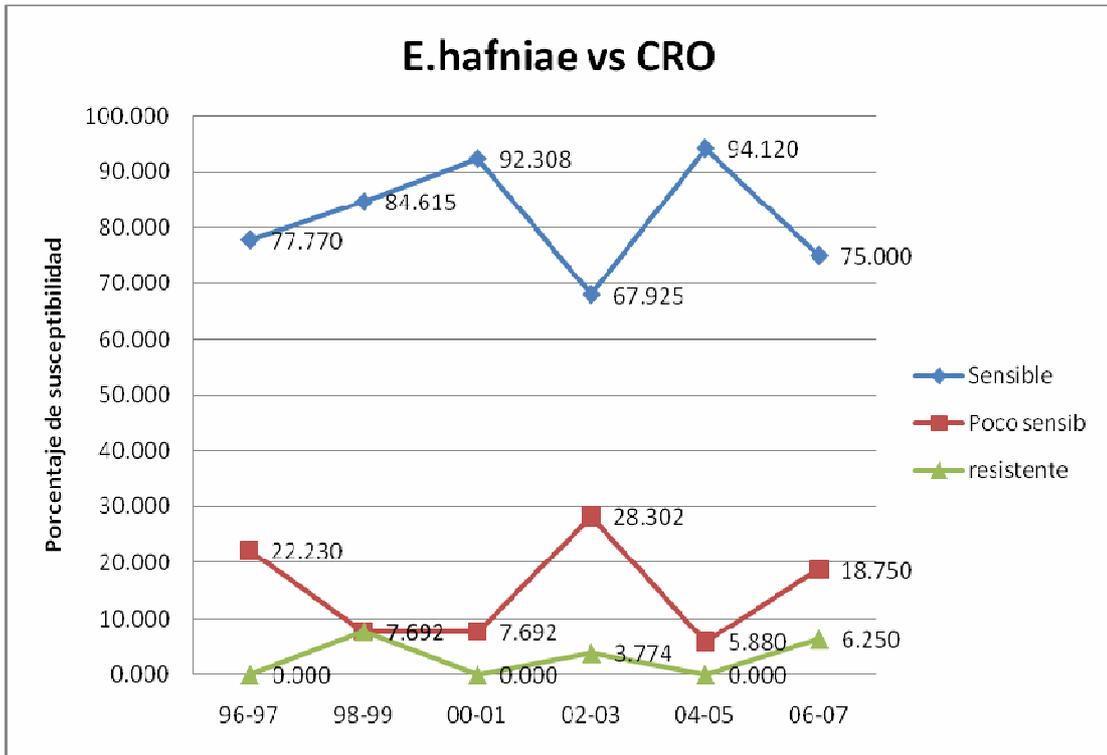


Gráfico 26. E. hafniae vs NAL

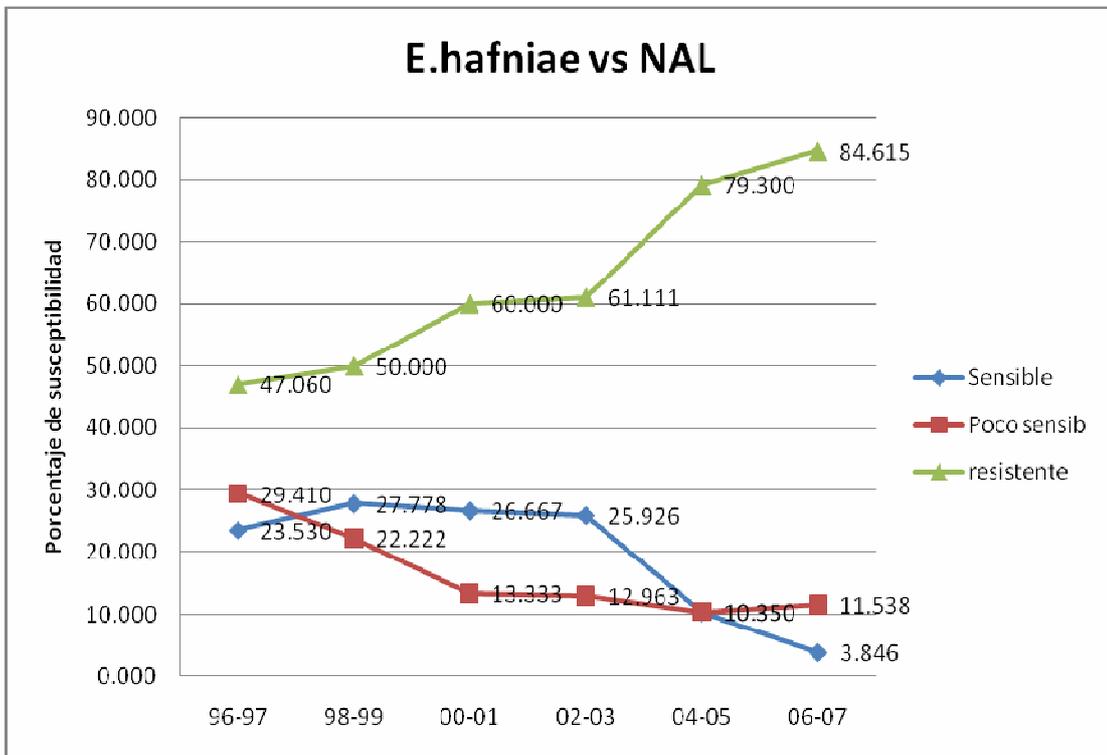


Gráfico 27. E. hafniae vs PIP

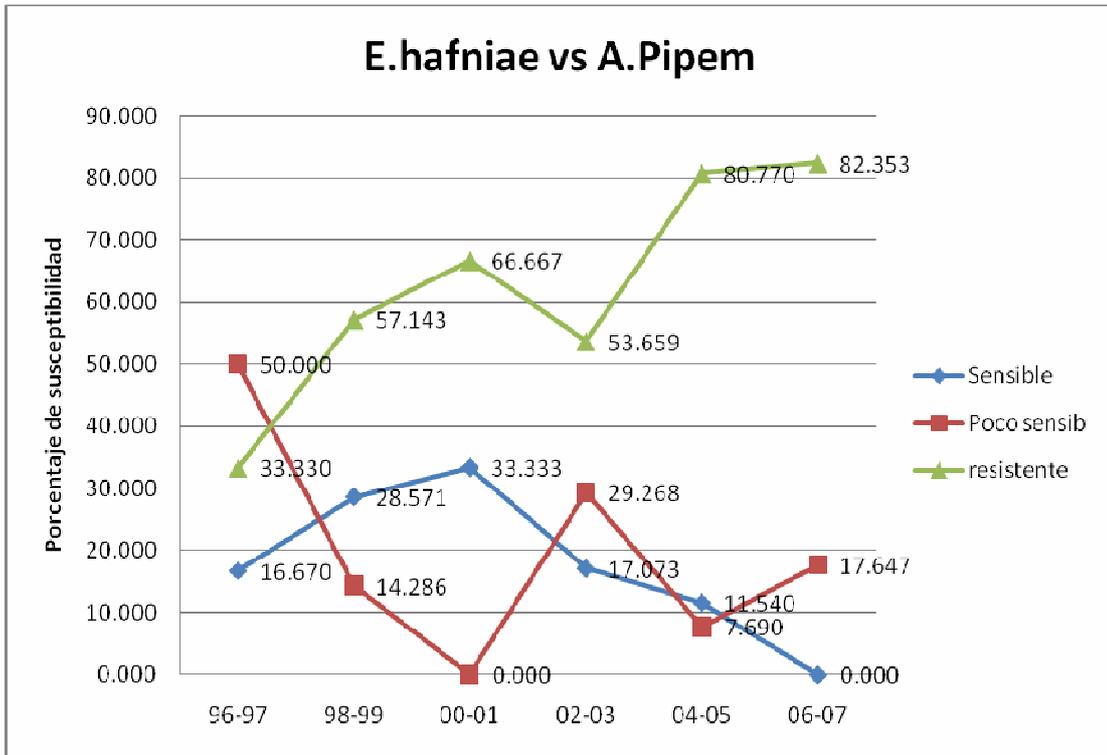


Gráfico 28. E.hafniae vs NOR

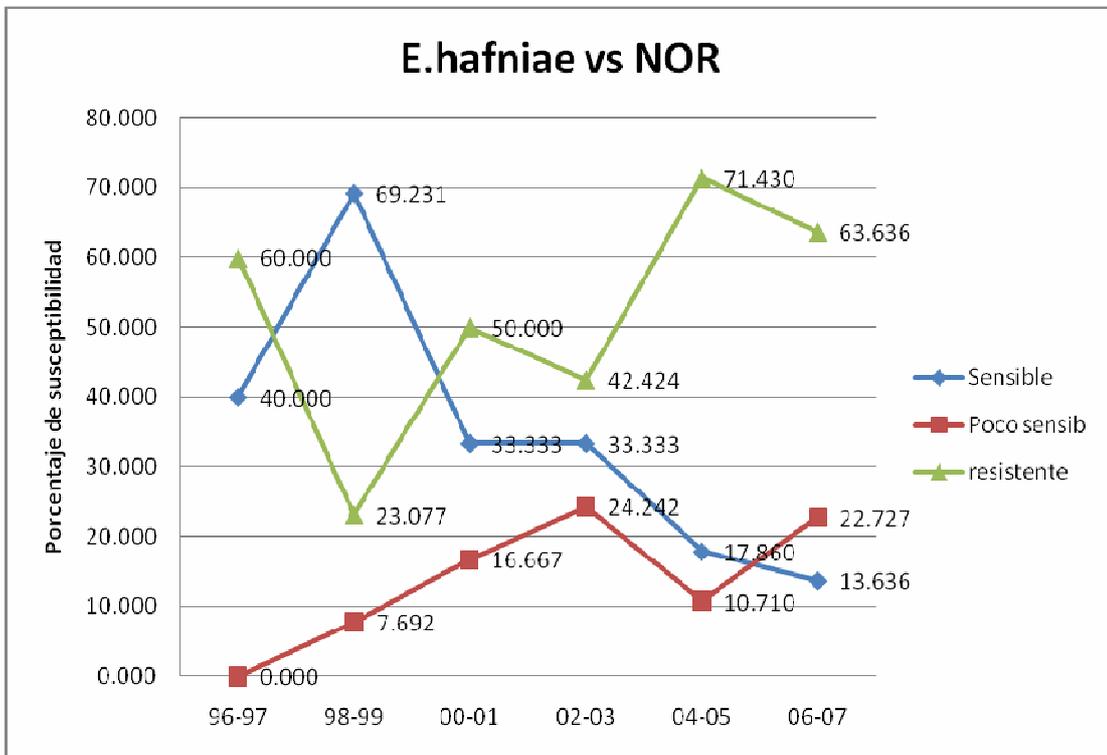


Gráfico 29. E. hafniae vs CIP

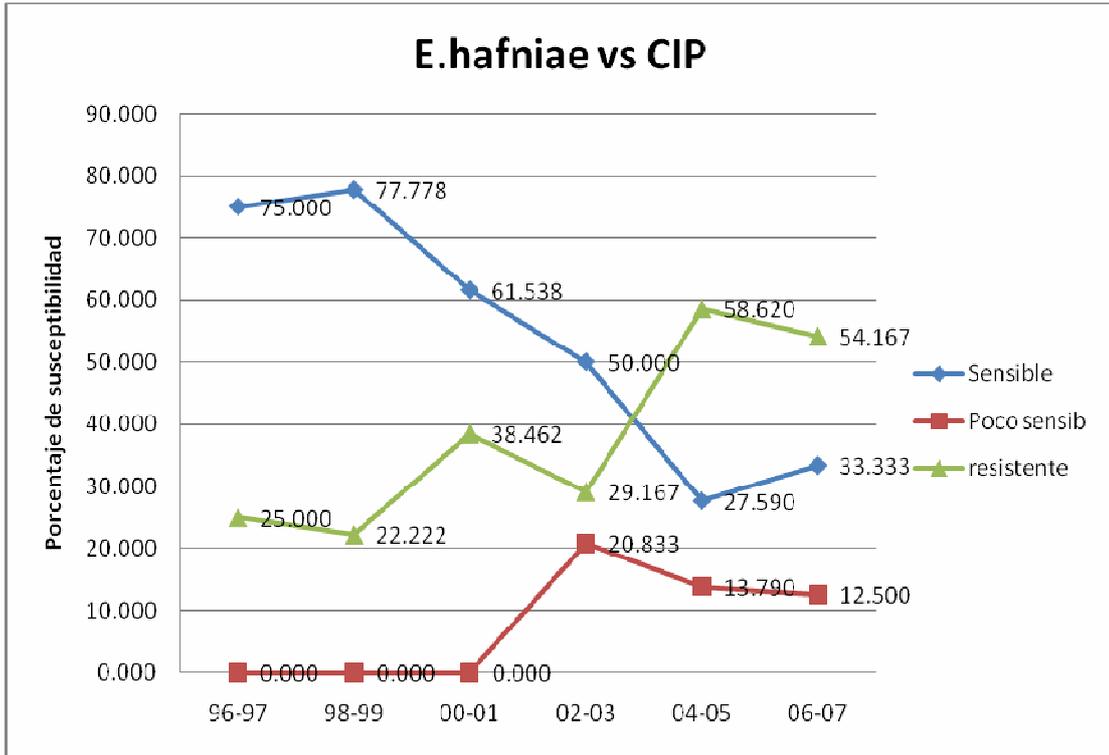
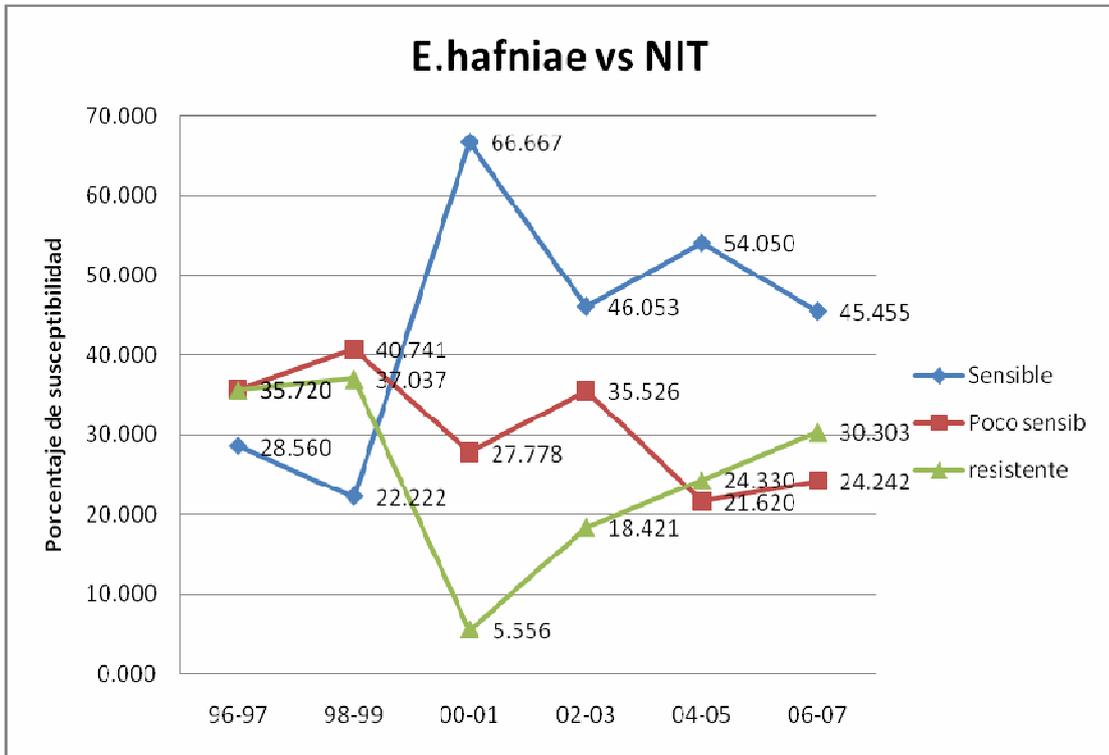


Gráfico 30. E. hafniae vs NIT



### 3.4 CUARTA PARTE:

Proyecciones de la susceptibilidad antibiótica de cada microorganismo para el periodo 2007-2008.

PROYECCIONES PARA EL PERIODO 2008-2009 DE LA EVOLUCIÓN DE E. coli

Gráfico 31. PROYECCIÓN DE E.coli FRENTE A SXT

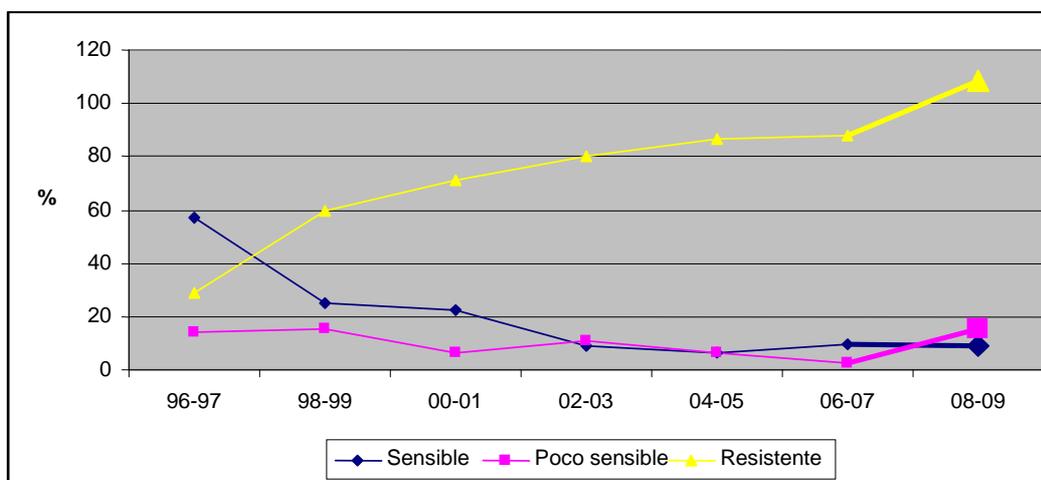
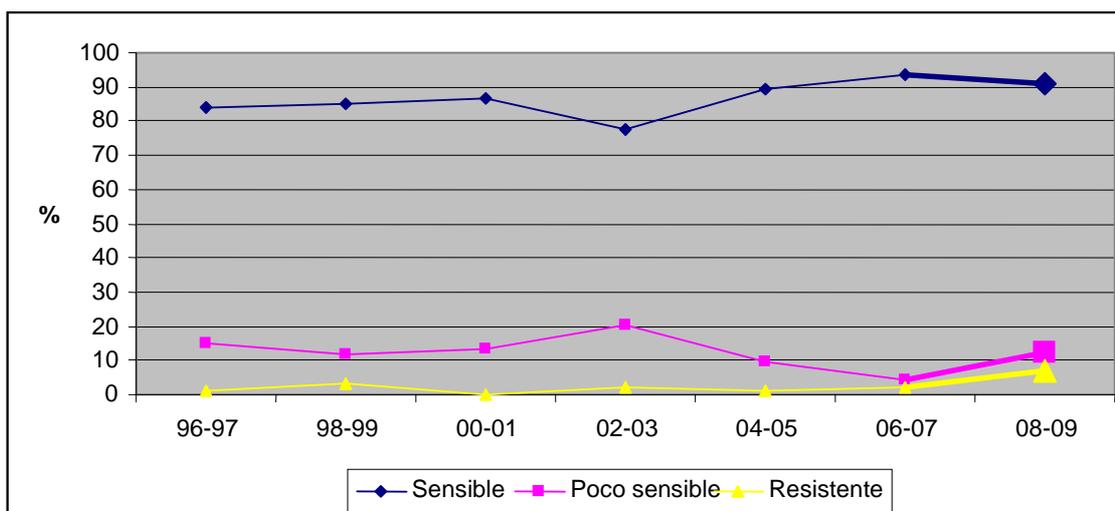
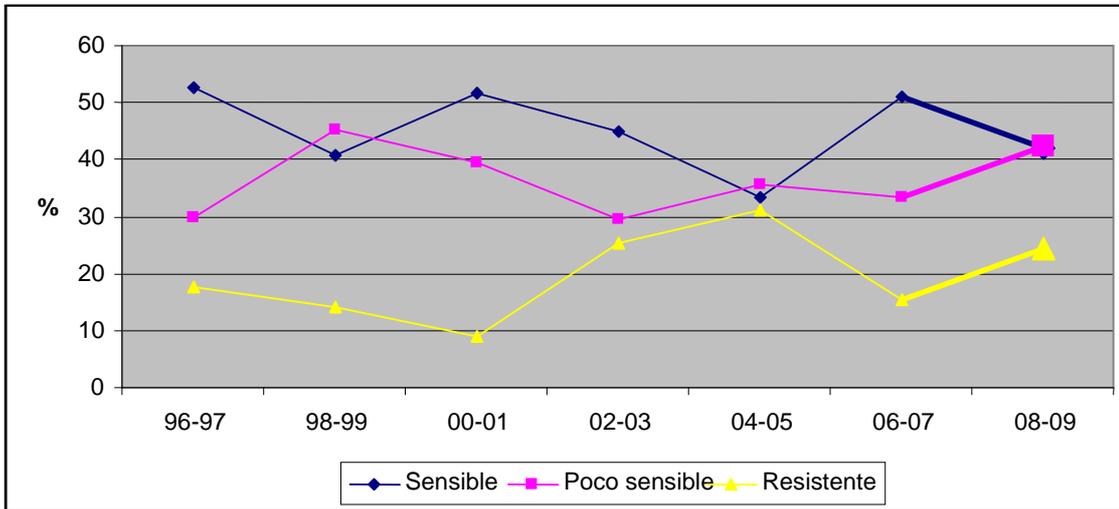


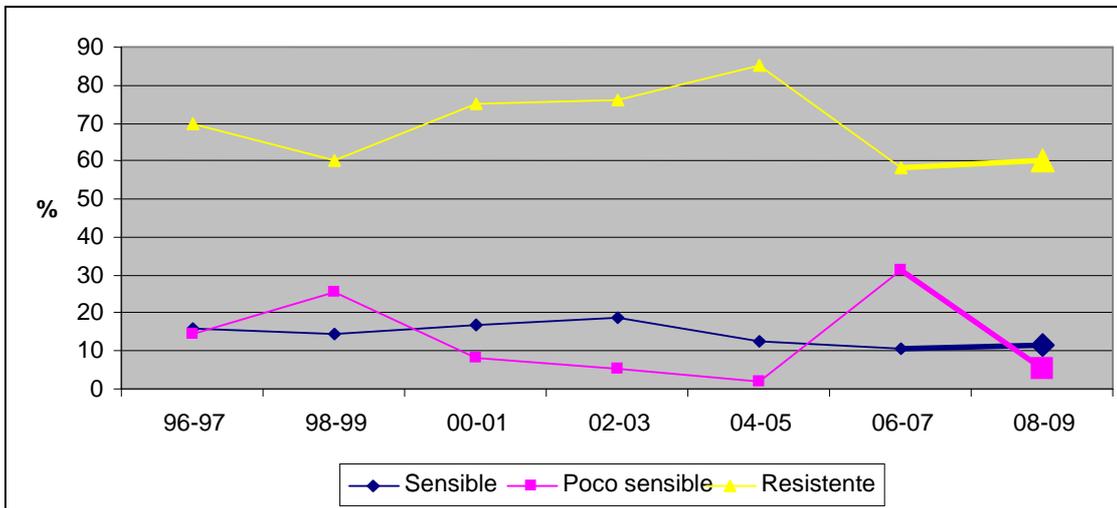
Gráfico 32. PROYECCIÓN DE E.coli FRENTE A AMK



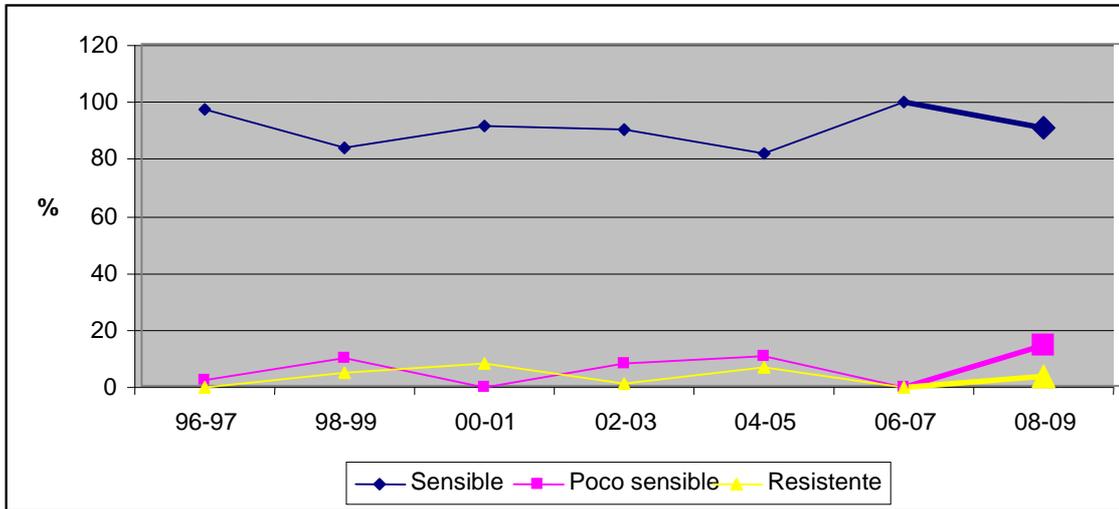
**Gráfico 33. PROYECCIÓN DE E.coli FRENTE A GENT**



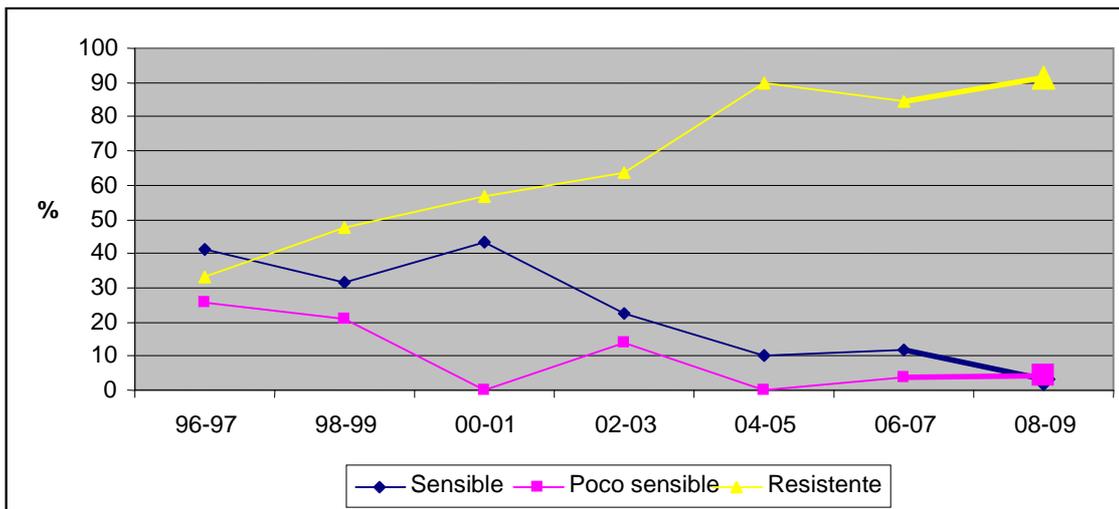
**Gráfico 34. PROYECCIÓN DE E.coli FRENTE A AMX**



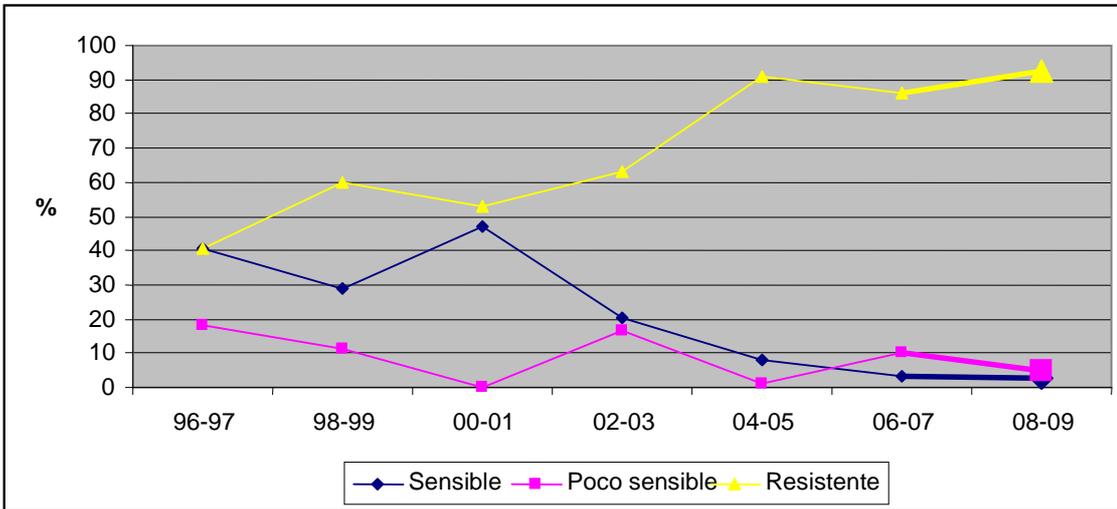
**Gráfico 35. PROYECCIÓN DE E.coli FRENTE A CRO**



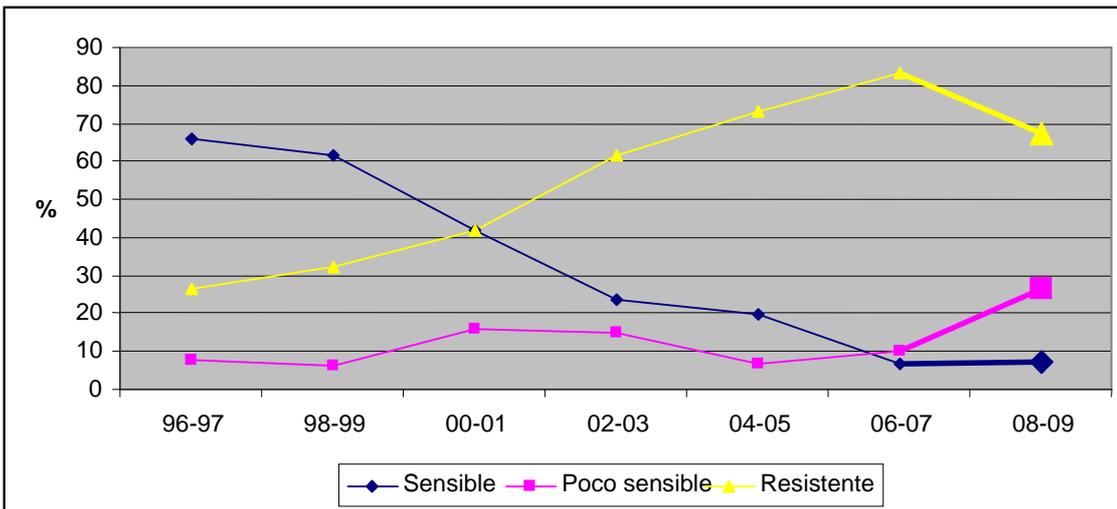
**Gráfico 36. PROYECCIÓN DE E.coli FRENTE A NAL**



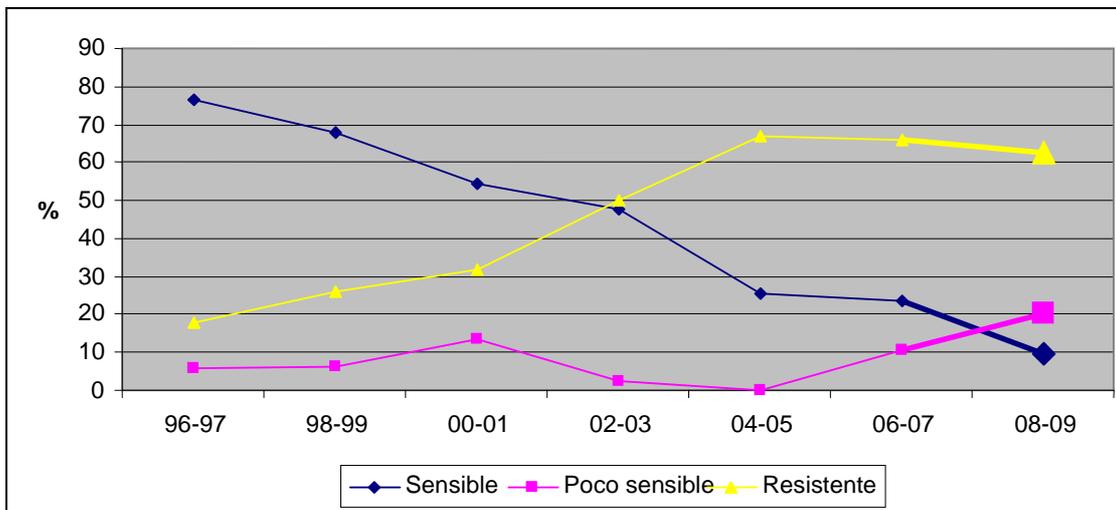
**Gráfico 37. PROYECCIÓN DE E.coli FRENTE A PIP**



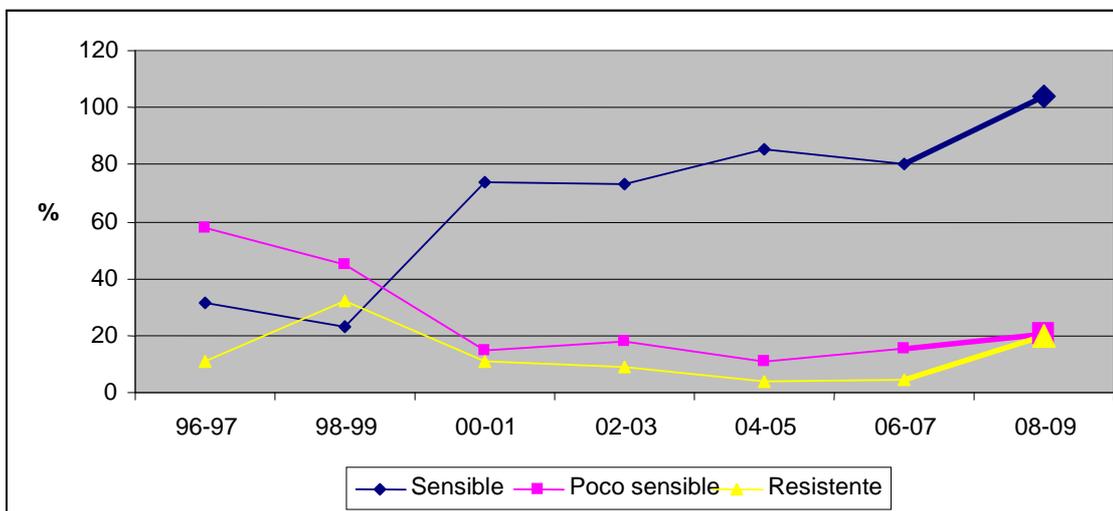
**Gráfico 38. PROYECCIÓN DE E.coli FRENTE A NOR**



**Gráfico 39. PROYECCIÓN DE E.coli FRENTE A CIP**

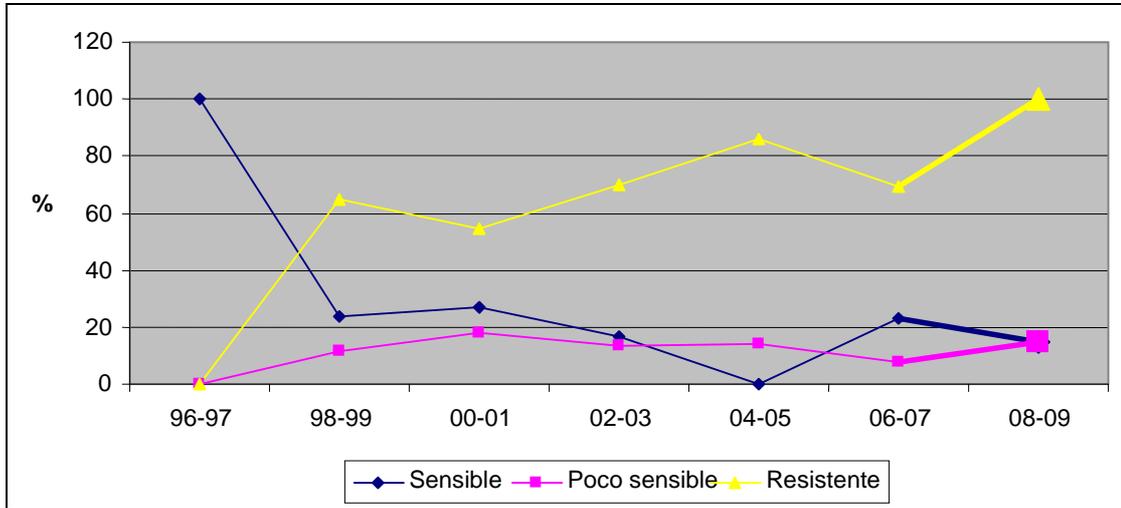


**Gráfico 40. PROYECCIÓN DE E.coli FRENTE A NIT**

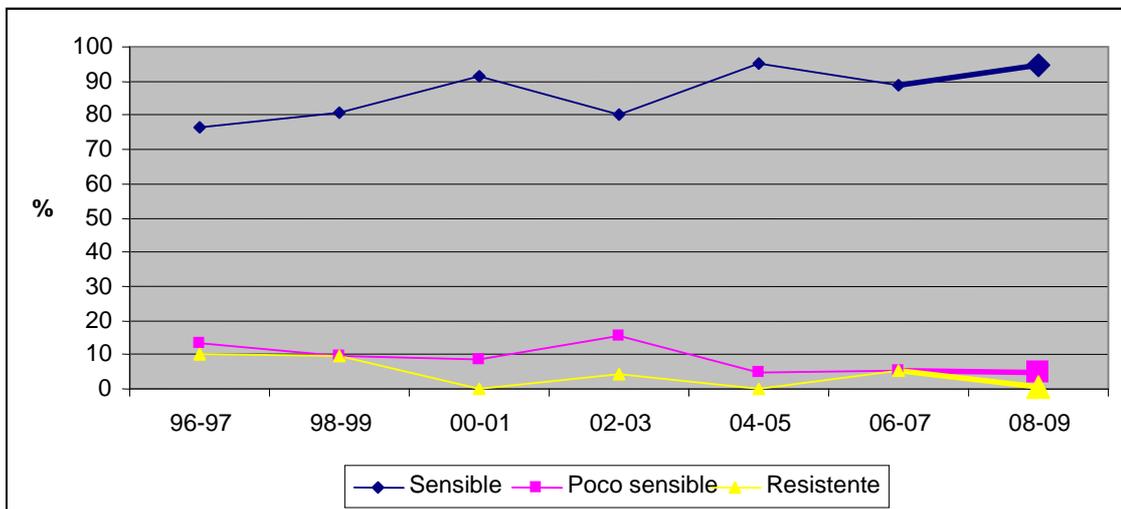


**PROYECCIONES PARA EL PERIODO 2008-2009 DE LA EVOLUCIÓN DE E aerógenos**

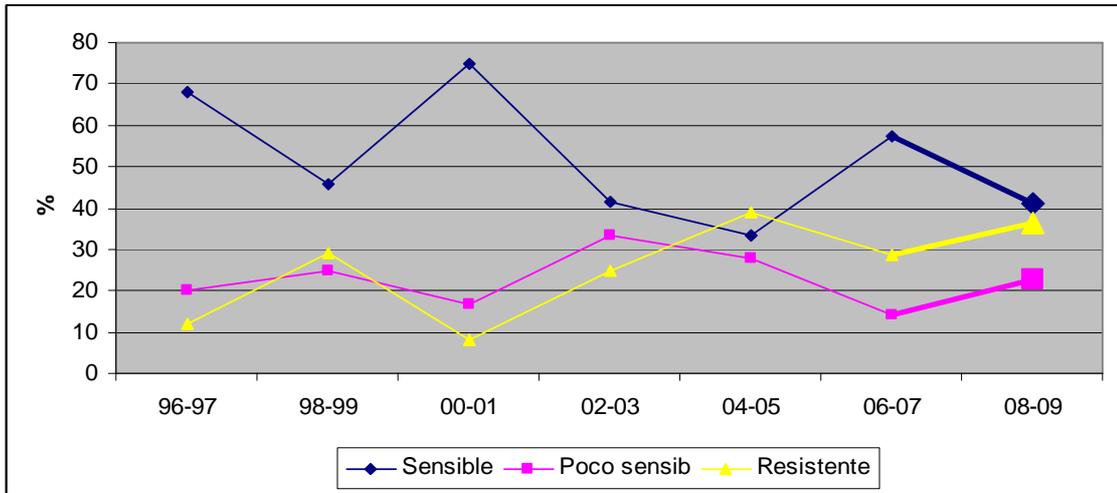
**Gráfico 41 PROYECCIÓN DE E. aerógenes FRENTE A SXT**



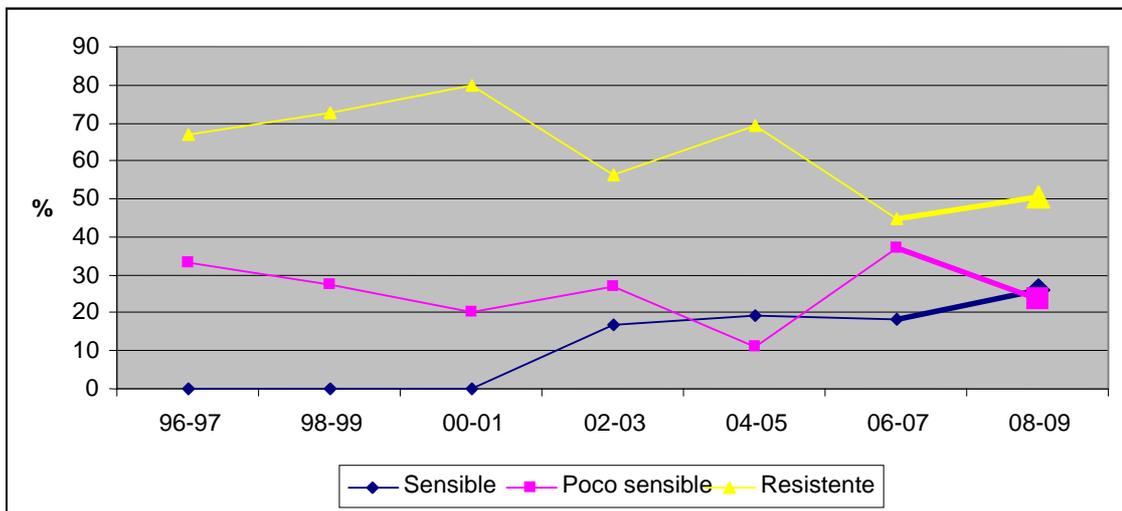
**Gráfico 42 PROYECCIÓN DE E. aerógenes FRENTE A AMK**



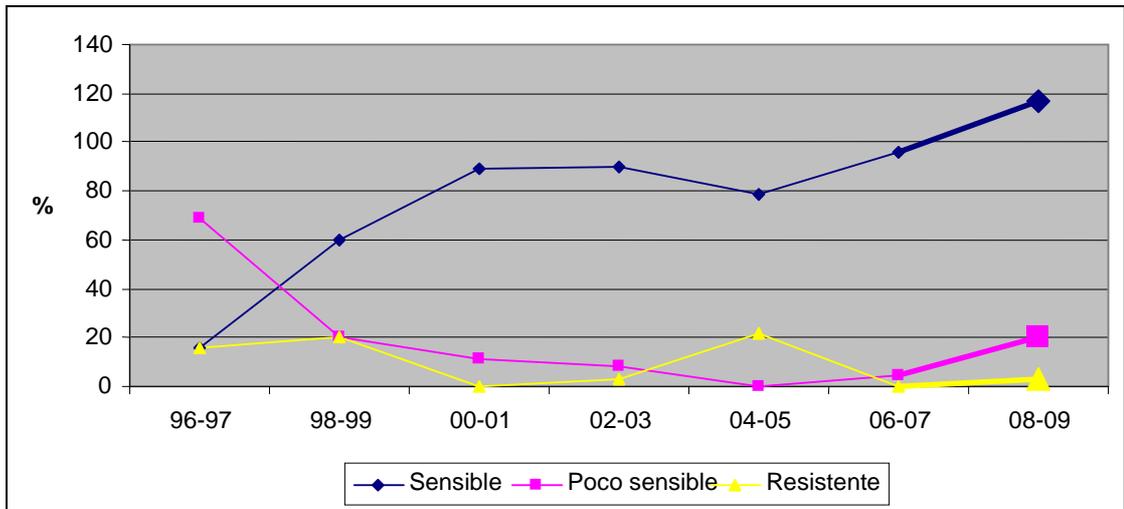
**Gráfico 43. PROYECCIÓN DE E. aerógenes FRENTE A GEN**



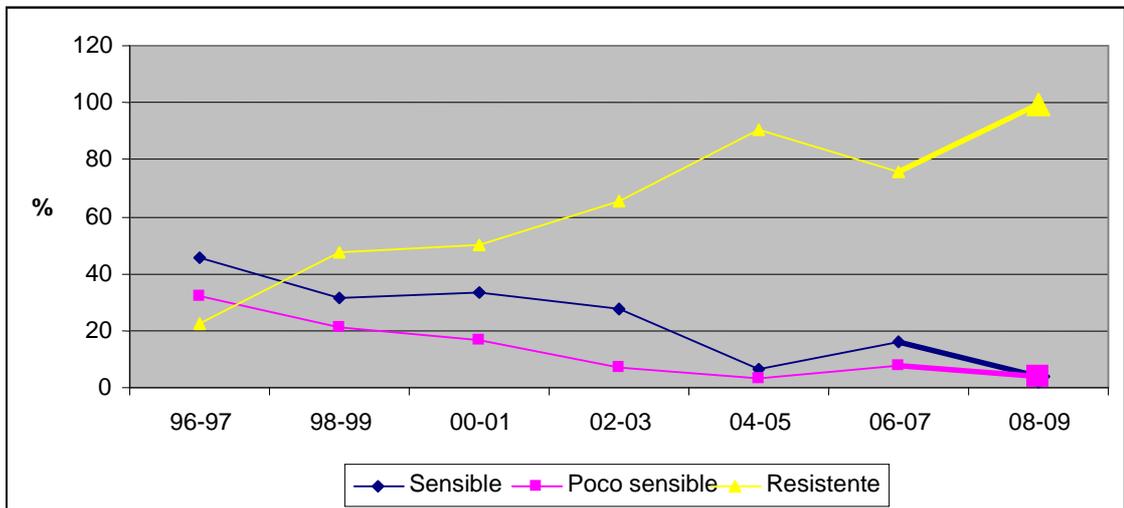
**Gráfico 44. PROYECCIÓN DE E. aerógenes FRENTE A AMX**



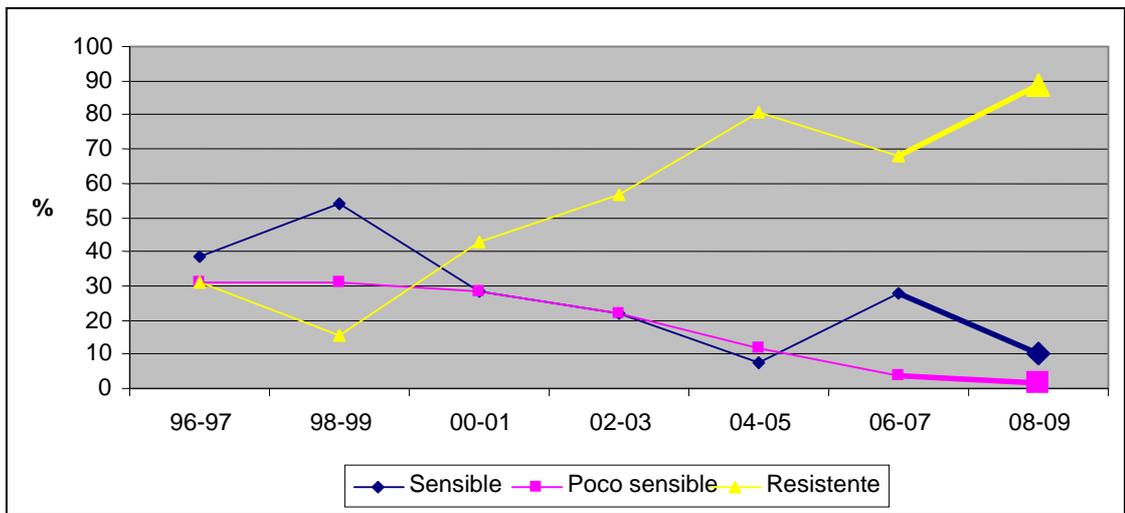
**Gráfico 45. PROYECCIÓN DE E. aerógenes FRENTE A CRO**



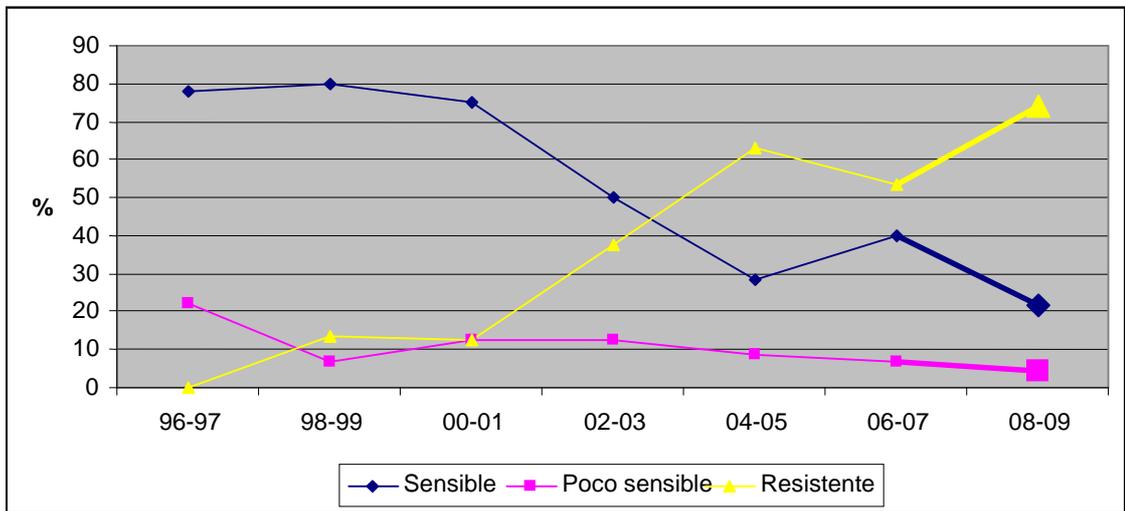
**Gráfico 46. PROYECCIÓN DE E. aerógenes FRENTE A NAL**



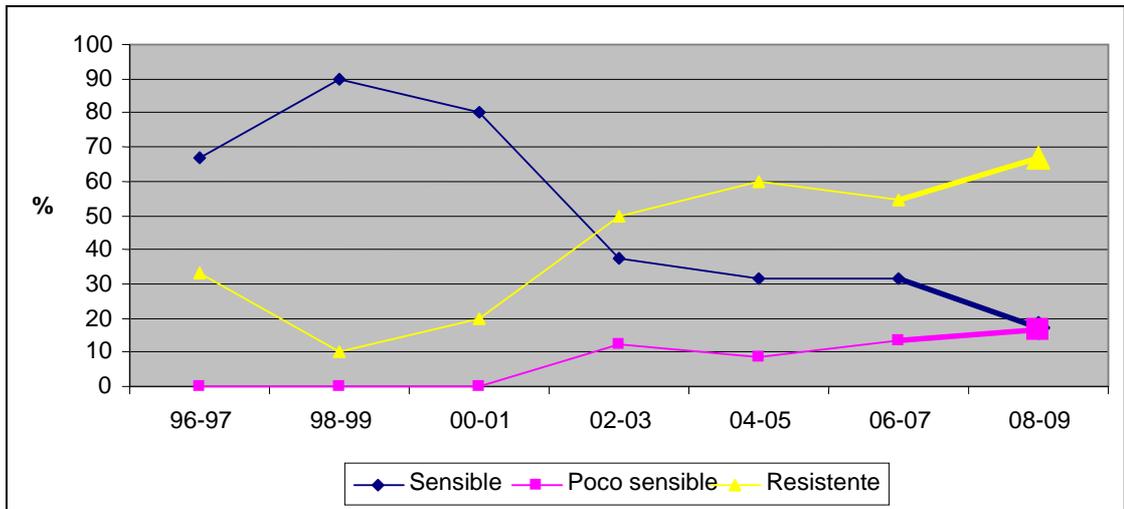
**Gráfico 47. PROYECCIÓN DE E. aerógenes FRENTE A PIP**



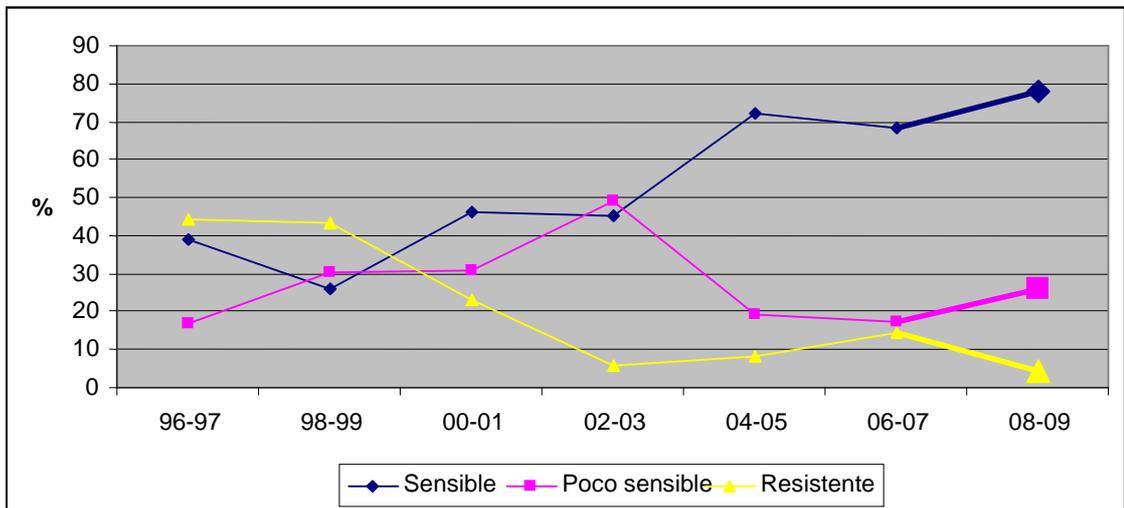
**Gráfico 48. PROYECCIÓN DE E. aerógenes FRENTE A NOR**



**Gráfico 49. PROYECCIÓN DE E. aerógenes FRENTE A CIP**



**Gráfico 50. PROYECCIÓN DE E. aerógenes FRENTE A NIT**



PROYECCIONES PARA EL PERIODO 2008-2009 DE LA EVOLUCIÓN DE E. hafniae

Gráfico 51. PROYECCIÓN DE E. hafniae FRENTE A SXT

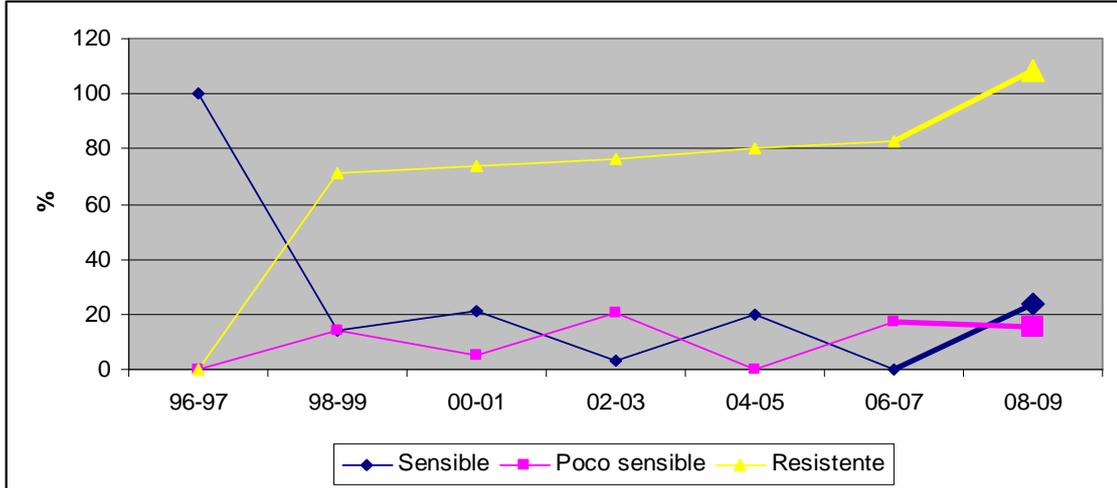
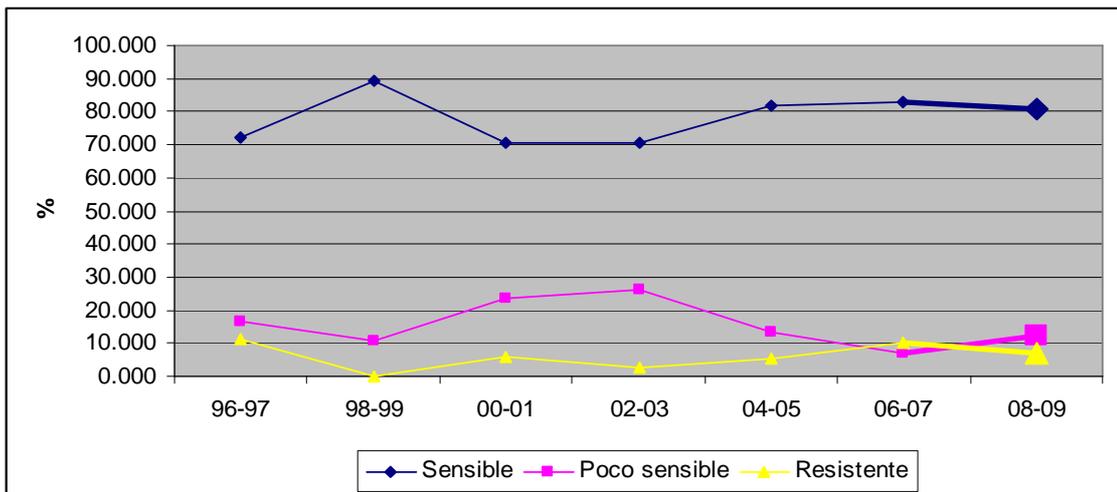
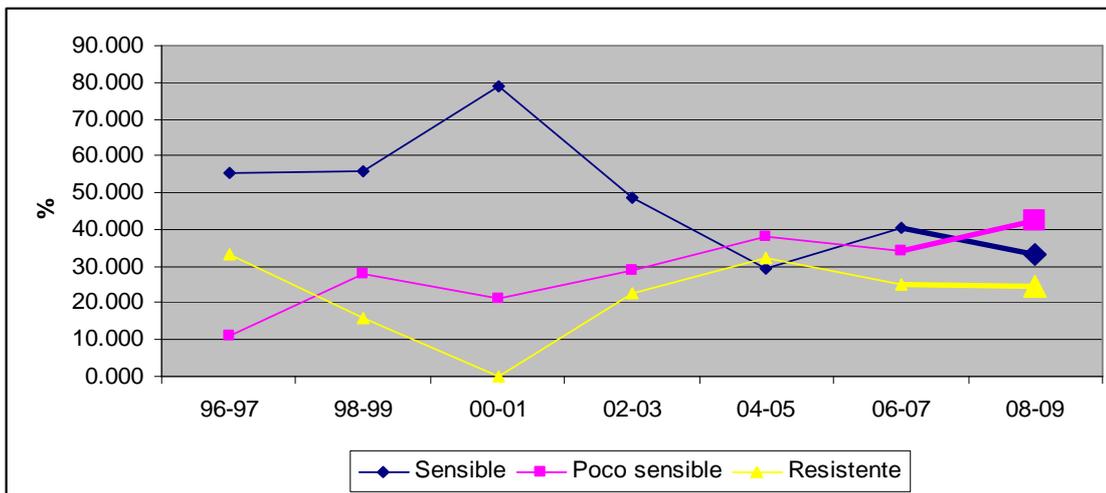


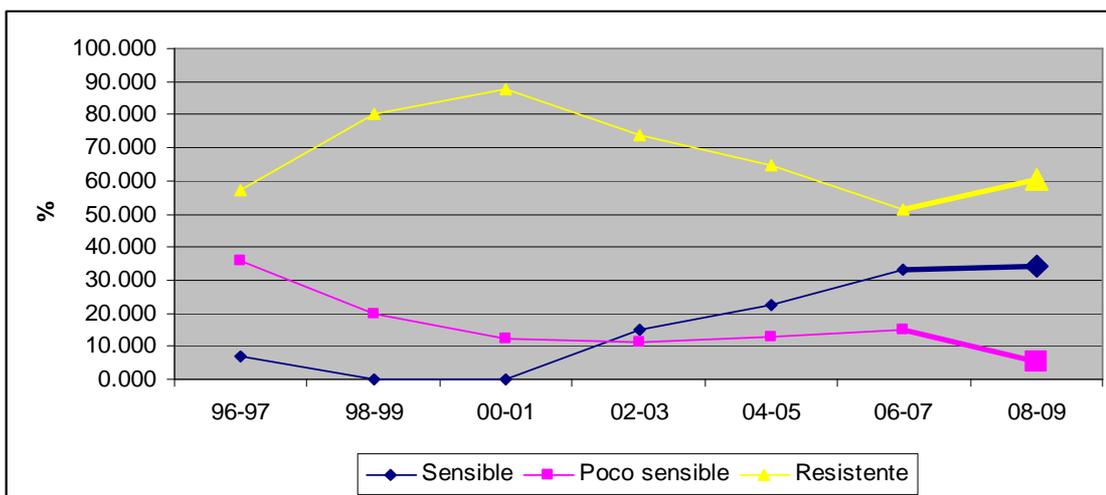
Gráfico 52. PROYECCIÓN DE E. hafniae FRENTE A AMK



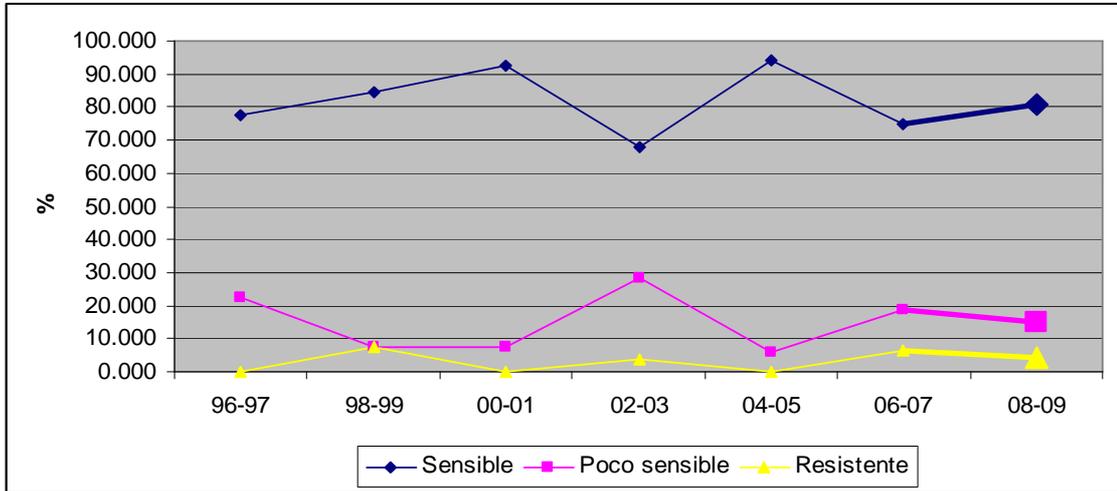
**Gráfico 53. PROYECCIÓN DE E. hafniae FRENTE A GEN**



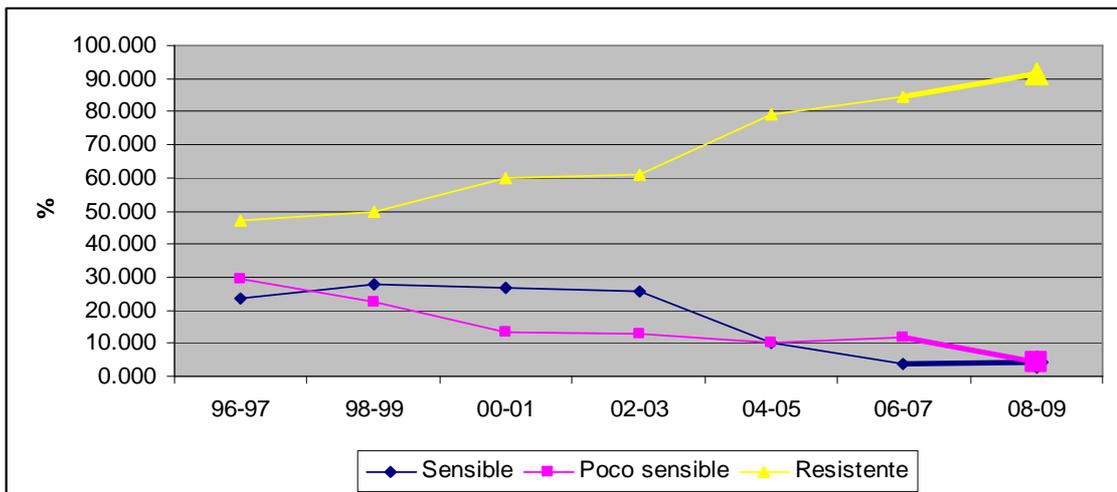
**Gráfico 54. PROYECCIÓN DE E. hafniae FRENTE A AMX**



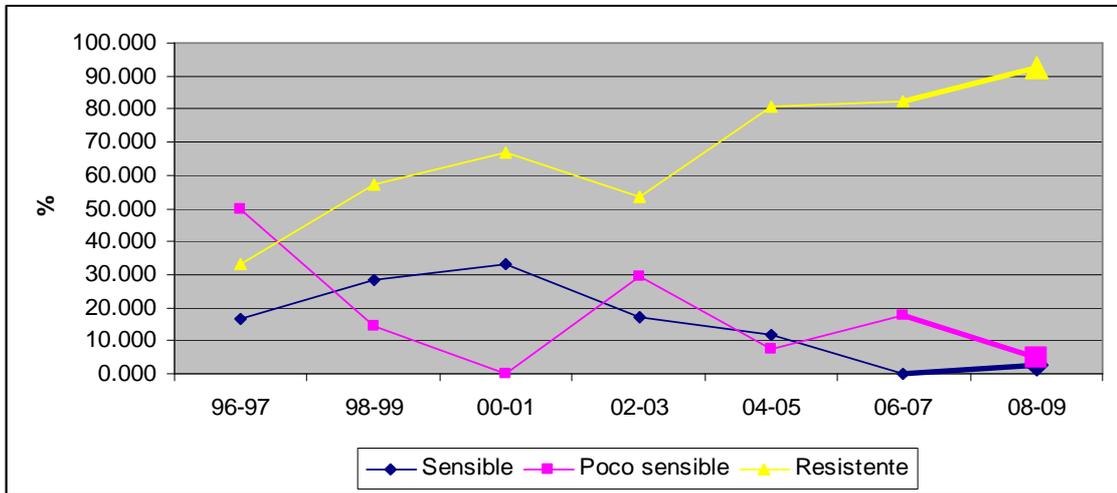
**Gráfico 55. PROYECCIÓN DE E. hafniae FRENTE A CRO**



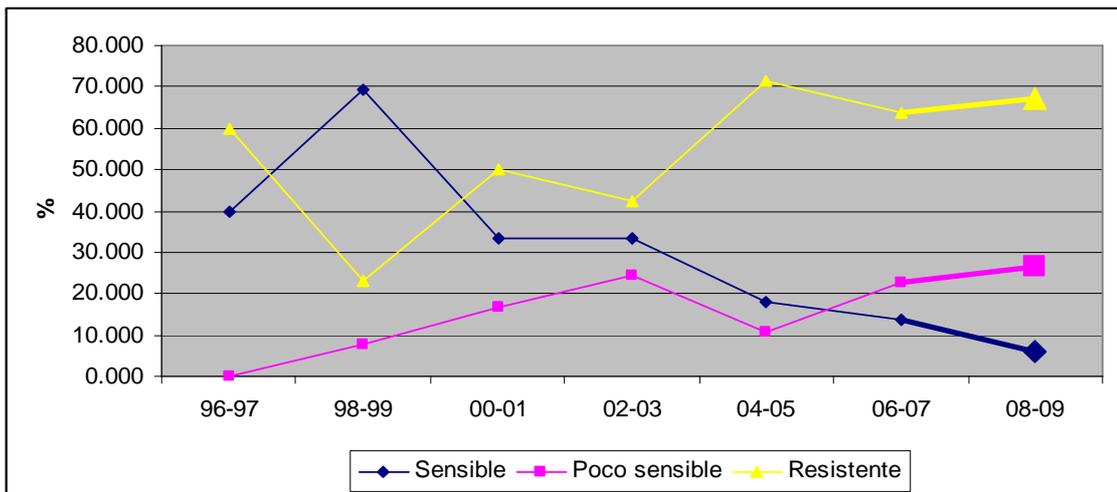
**Gráfico 56. PROYECCIÓN DE E. hafniae FRENTE A NAL**



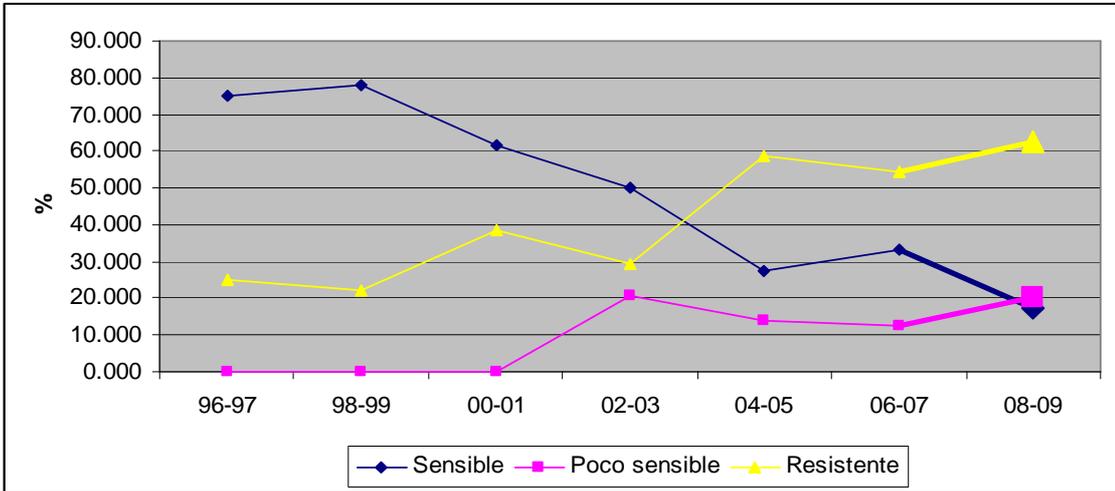
**Gráfico 57. PROYECCIÓN DE E. hafniae FRENTE A PIP**



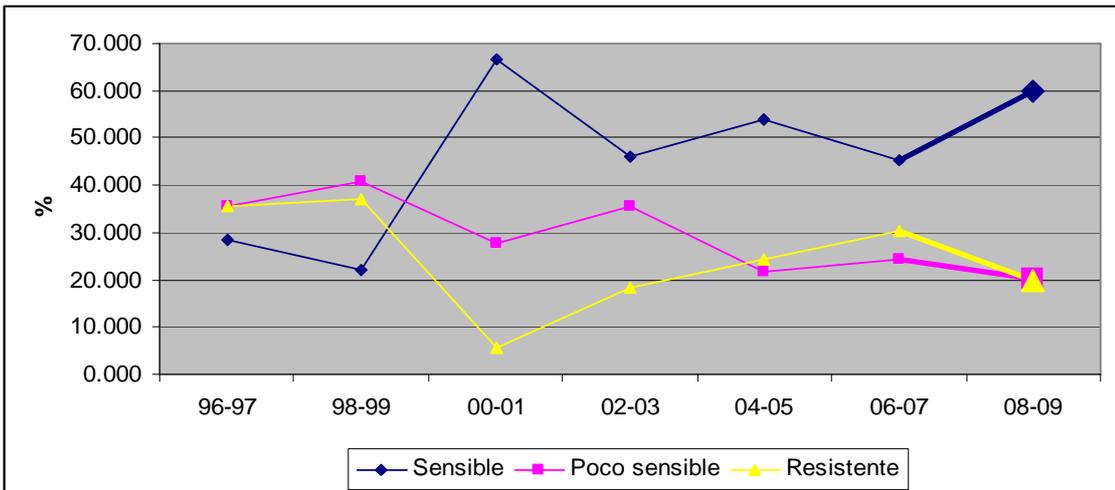
**Gráfico 58. PROYECCIÓN DE E. hafniae FRENTE A NOR**



**Gráfico 59. PROYECCIÓN DE E. hafniae FRENTE A CIP**



**Gráfico 60. PROYECCIÓN DE E. hafniae FRENTE A NIT**



## IV. DISCUSIÓN

### 4.1 SUSCEPTIBILIDAD DE *Escherichia coli*

#### **E. coli vs SULFAMETOXAZOL /TRIMETOPRIMA:**

En la gráfica 1 se observa una tendencia al incremento de la resistencia de **E. coli frente a SXT, registrándose un porcentaje de 88.1%** de resistencia en los casos tratados para el período bianual 06-07 mientras que para el mismo periodo se observa tan solo 9.5% de casos de E. coli sensibles in vitro a este antibiótico . Revisando dos periodos anteriores (04-05 y 02-03) se observa que la resistencia fue en aumento y la sensibilidad en descenso; haciéndose esta tendencia más evidente al observar la proyección para el período 08-09 (Gráfica 31.) en la que la resistencia sobrepasó el 100%. Estos datos coinciden con lo encontrado en otros países como España en el que algunos trabajos ya registraban una resistencia para SXT mayor al 50% de E.coli presente en ITUs extrahospitalarias para el año 1998<sup>(9)</sup>. En nuestro medio se ha encontrado resistencia de **74.1%** el año 2003 <sup>(13)(14)</sup>, **siendo mayor la resistencia encontrada en el presente estudio para ese mismo periodo (Gráfica 1. periodo 02-03) que registró una resistencia de 80.4%**. Estas tendencias al aumento de resistencia a SXT en nuestro medio y en el mundo han determinado que SXT se encuentre en la lista de antibióticos que en la actualidad no están recomendados para usarse en el tratamiento empírico <sup>(15)</sup>, probamente debido al proceso adaptativo-mutacional (resistencia bacteria) el cual se ha visto acelerado por el uso irracional de la antibioticoterapia

#### **E. coli vs AMIKACINA:**

Según lo observado en la Gráfica 2. la resistencia a AMK se ha mantenido en niveles muy bajos, registrándose un valor de **2.7%** para el último periodo de estudio, esto responde a que la amikacina es un antibiótico poco usado a nivel comunitario aunque esto está cambiando en los últimos años , además que es uno del los **aminoglucósidos que**

**no es afectado significativamente por las denominadas EMAs (enzimas modificadoras de aminoglucósidos)** . Resulta interesante la disminución progresiva que ha tenido la sensibilidad intermedia llegando al 4,3% para el último periodo junto al ligero incremento que ha tenido la sensibilidad durante los tres últimos periodos que determinó una resistencia de 2.1% para el periodo 06-07. A nivel internacional la AMK se sigue manteniendo como uno de los antibióticos con mayor sensibilidad frente a E. coli tal como lo confirman estudios internacionales que registran resistencias menores al **2.5%** en México <sup>(16)</sup> , que guarda bastante concordancia con la resistencia encontrada en nuestro estudio, aunque a nivel nacional encontramos reportes que indican una resistencia mayor a este antibiótico que llegaría a **14.2%** , tal como afirma un estudio realizado en el año 2003 en el Centro Médico Naval. Por otro lado otro estudio realizado en el 2001 en el hospital Daniel Alcides Carrión <sup>(17)</sup> indicó una resistencia de **2.5 %** bastante similar al nuestro. **Sin importar el lugar donde se realizó el estudio, en todos se demostró una resistencia menor al 20% recomendado por IDSA (Infectious Diseases Society of América) lo cual lo mantiene como antibiótico de elección para uso empírico** <sup>(18)(19)</sup>.

#### **E. coli vs GENTAMICINA:**

Gentamicina, es uno de los antibióticos que mayor variación ha tenido en sus niveles de resistencia y sensibilidad tal como se puede ver en el Gráfico 3. Para el último periodo de estudio (07-08) se registró una resistencia de **15.56 %**, muy similar al encontrado en el estudio hecho en el Hospital Carrión del Callao donde la resistencia llegó a **15%** <sup>(17)</sup> aunque la sensibilidad encontrada en este estudio (85%) fue superior a la encontrada por nosotros (51.1%); que bien podría deberse a que aquel estudio no consideró casos de sensibilidad intermedia (0%) mientras el nuestro si lo hizo (33%) , además consideremos que las condiciones intrahospitalarias son mas propensas para una aparición de resistencia esto no ocurre a nivel comunitario; debemos considerar la

aparición de cepas multiresistentes para aminoglucósidos reportado en UCI (unidad de cuidados intensivos) . Un estudio realizado en el año 2004 en el Hospital Loayza reportó una tasa de sensibilidad de 39,13%<sup>(18)</sup>, muy similar a la encontrada por nosotros para aquel periodo (33.3 %) aunque dicho estudio no analizó tasas de resistencia ni sensibilidad intermedia.

#### **E. coli vs AMOXICILINA:**

Durante mucho tiempo la amoxicilina fue empleada con éxito para el tratamiento de ITUs; en la actualidad son muchos los reportes que indican una pérdida de la sensibilidad para este antibiótico; fenómeno que responde a la alta tasa de utilización de betalactámicos (amoxicilina, ampicilina) para tratamiento empírico en múltiples patologías infecciosas ya que presentan buen perfil farmacológico. Ya para 1996 un estudio en España reportó una resistencia de 74% para ampicilina\* (congénere de amoxicilina y con espectro igual frente a E.coli)<sup>(19)</sup>, En nuestro medio el estudio hecho en el Hospital Loayza el 2004 encontró una sensibilidad de 4,0% en mujeres, de las más bajas reportadas en estudios clínicos<sup>(18)</sup>. El estudio realizado en el Centro Médico Naval el año 2003 encontró una resistencia de **92.9%**<sup>(14)</sup>. En nuestro estudio la tasa de resistencia para el periodo 2004-2005 llegó a **85.4%**. Por lo que su uso a nivel de la terapia empírica estaría seriamente cuestionado.

#### **E. coli vs CEFTRIAXONA:**

Estudios internacionales indican que la tasa de sensibilidad para cefalosporinas de tercera generación para E. coli superaría el 90%<sup>(9)</sup>. En nuestro estudio encontramos una tendencia uniforme en cuanto a la sensibilidad para ceftriaxona que alcanzó su punto más bajo en el periodo 04-05 (82,1% de sensibilidad) y **el más alto en el período 06-07 (100% de sensibilidad)**. Esto concuerda de manera parcial con lo encontrado en estudios locales como el realizado en el Hospital Loayza el 2004 que encontró una sensibilidad total (incluye hombres y mujeres)

de 73,8% <sup>(18)</sup>, pero mayor es la concordancia con el estudio realizado en el Hospital Carrión el 2002 que encontró una sensibilidad de 95% para Ceftriaxona <sup>(17)</sup>.

### **E. coli vs ACIDO NALIDÍXICO:**

Según la evolución de períodos para la relación de E. coli vs NAL observada en el gráfico 6. se obtiene un valor de resistencia de **84.61%** para el período 06-07 contra una sensibilidad de 11.54% para el mismo período; se observa entonces, un marcado aumento de la resistencia como para ser usado como fármaco de primera línea en infecciones del tracto urinario, en este sentido su alto nivel de resistencia contraindica su empleo empírico; esto de acuerdo a la guía de la **INFECTIOUS DISEASE SOCIETY OF AMERICA IDSA 1999** en la cual se recomienda el uso de antimicrobianos a nivel comunitario cuando la resistencia sea menor del 20% <sup>(18)</sup>.

En nuestro medio se observa un marcado incremento de la resistencia a partir de la última década para quinolonas en general; esto concuerda con la literatura internacional, que describe una tendencia al aumento de la resistencia posiblemente por el uso indiscriminado que se está haciendo de estos antibióticos <sup>(18)</sup>. A nivel nacional se tiene una alta resistencia (**47.1%**) en pacientes con infecciones extra hospitalarias y en infecciones intrahospitalarias (31% de resistencia) <sup>(14)</sup>.

Cabe resaltar que estudios previos han demostrado el uso irracional de antibióticos como factor de riesgo en la aparición de resistencia antibiótica, en la mayoría por incumplimiento de la terapia, esto es más evidente con ciprofloxacino y norfloxacino por su uso indiscriminado en la comunidad <sup>(14)(18)</sup>.

### **E. coli vs ÁCIDO PIPEMÍDICO:**

En cuanto a las quinolonas de primera generación, la resistencia de las cepas de *Escherichia coli* aisladas en infecciones urinarias ha aumentado paulatinamente llegando a estar relacionadas con la edad del paciente; hasta en el 50% en mayores de 65 años que tienen recidivas de infección <sup>(9)</sup>, se destaca el aislamiento de más del 20% de cepas de *E. coli* con resistencia a quinolonas <sup>(19)</sup> con lo cual no se recomienda usar quinolonas de primera generación para tratamiento empírico en infecciones del tracto urinario <sup>(19)</sup>. En nuestro estudio se encontró una tasa de resistencia para ácido pipemídico de **91%** y de **86%** para el penúltimo y último período de estudio respectivamente (Gráfica 7), lo cual coincide con lo encontrado internacionalmente <sup>(19)</sup> que confirmaría la progresiva pérdida de efectividad de este grupo de antibióticos.

### **E. coli vs NORFLOXACINO:**

En nuestro estudio se observa un aumento constante de la resistencia a norfloxacino que registra una curva en ascenso casi perfecta, llegando al punto máximo en el último periodo donde llegó a registrar una resistencia de **83%** (Gráfica 8). La resistencia a quinolonas de segunda generación (norfloxacino, ciprofloxacino) probablemente sea al exceso en la prescripción de estos medicamentos que en un inicio demostraron facilidad en su posología, bajos perfiles de toxicidad y gran espectro antibacteriano. Características que los convirtieron en uno de los principales grupos de antibióticos empleados durante la última década, pero que al mismo tiempo trajo consigo un exceso en su prescripción. Debido a esto es que actualmente se reportan cifras que exceden más del 50% de resistencia para la mayoría de fluoroquinolonas <sup>(20)(21)</sup>.

### **E. coli vs CIPROFLOXACINO:**

Se obtienen valores similares a los reportes anteriores nacionales así como internacionales en donde se observa el aumento notable de la

resistencia a las fluroquinolonas, llegando a superar el **50%** de resistencia, como lo reporta el estudio realizado en el CENTRO MEDICO NAVAL con un valor de **53.8%** de resistencia a Ciprofloxacino <sup>(14)</sup>. A nivel internacional también se registran incrementos en la resistencia para este antibiótico, tal como ocurrió en España el año 2005 donde las tasas de resistencia para Ciprofloxacino en pacientes hospitalizados llego a **47.13%** <sup>(22)</sup> y en México en el que se registró **56.19 %** de resistencia <sup>(23)</sup>.

Su uso empírico se justifica cuando se cuenta con un índice de resistencia por debajo del 20% como antibiótico de primera línea, pero actualmente se manejan valores mayores al 50% de resistencia optando por otros antibióticos de primera línea como la nitrofurantoína.

**La Organización Mundial de la Salud considera que “el uso abusivo de los antibióticos es una de las principales causas del incremento de la resistencia bacteriana”, siendo uno de los mayores problemas de salud pública** <sup>(24) (25)</sup>.

En nuestros resultados se observa la tendencia al aumento de la resistencia con valores de más de **60%** para ciprofloxacino (Gráfica 9), lo cual es un serio indicador de la ineficacia que el antibiótico podría estar presentando como terapia empírica de primera línea para el tratamiento de ITUs comunitarias, lo cual evidencia la problemática del mal uso de la terapia antibiótica y su repercusión en la aparición de la resistencia bacteriana.

### **E. coli vs NITROFURANTOINA**

Es importante señalar que en algunos casos la administración de nitrofurantoína es limitada a pesar de su elevada eficacia frente a E. coli debido a su toxicidad y complejo esquema de tratamiento. <sup>(26) (24)</sup>

A nivel internacional se reportan variaciones en cuanto a la resistencia con respecto a las regiones del mundo, por citar un ejemplo en Costa

Rica para el año 2004 se reporta 77% de resistencia de E. coli vs NIT, siendo esta la más alta encontrada en Latinoamérica <sup>(27)</sup>.

Los hallazgos muestran que ante el aumento de la resistencia a las quinolonas su uso debe ser prudente y si bien es cierto la resistencia para NIT es baja, no debe considerarse una alternativa frente a quinolonas debido a efectos secundarios graves tales como cistitis aguda, siendo solo una buena opción en ITU baja. En cuanto a su efectividad se ha documentado también una resistencia en aumento en nuestro medio en los últimos años, se muestra un estudio realizado en una población del Callao (Lima-Perú) en donde se encontró una resistencia de **20%** para E. coli vs NIT en el Hospital Daniel Alcides Carrión 2003-2004 <sup>(17)</sup>. **El estudio NAUTICA, realizado en EE UU y Canadá para determinar resistencia para patógenos causantes de ITU muestra una resistencia 1.1% de E. coli vs NIT para año 2004-2005** <sup>(24)</sup> sólo por citar dos últimos reportes, donde se observa diferencias en cuanto a resultados dependiendo de la región y en algunos casos obedece a políticas de salud siendo de mucho mayor repercusión en países donde se cuente con una política de uso de antimicrobianos y uso racional de medicamentos.

En nuestro estudio, la NIT es uno de los antibacterianos que ha mostrado un nivel de eficacia en ascenso llegando a picos de sensibilidad de 85%, 80% en el penúltimo y último periodo respectivamente, lo que demostraría –al menos teóricamente- una notable superioridad comparada con las fluoroquinolonas. Es interesante observar en la misma Gráfica 10, que en el primer período de estudio (96-97) la sensibilidad para NIT era de 31% y para el segundo periodo (98-99) esta descendió a llegando incluso a ser superada por la resistencia la cual alcanzó un **32%**. A partir de este punto la sensibilidad fue en ascenso y la resistencia siguió el camino contrario. Un hecho que podría explicar esta tendencia para NIT sería que durante estos períodos de tiempo las quinolonas alcanzaron tasas de prescripción muy elevadas lo que habría convertido a la NIT en un

fármaco relegado por la comunidad médica, lo que posibilitó finalmente un fenómeno de “recuperación de sensibilidad” que actualmente se está registrando. Esto resulta compatible con un estudio realizado en España el 2001, donde NIT (95% de sensibilidad) ocupó el segundo lugar en sensibilidad frente a *E. coli*, solo superado por las celafalosporinas de tercera generación (98% de sensibilidad)<sup>(25)</sup>. Estos resultados podrían alentar nuevamente el uso de NIT en la población pediátrica en donde se le considera en muchos protocolos como tratamiento de primera línea en infecciones urinarias del tracto urinario bajo <sup>(29)</sup> <sup>(24)</sup>.

#### 4.2 **Susceptibilidad de *Enterobacter aerógenes*:**

Existen pocos datos respecto a la prevalencia de esta bacteria como causante de infecciones del tracto urinario tanto a nivel nacional como internacional. En el presente estudio, se determinó una prevalencia bastante elevada para *Enterobacter aerógenes* como factor causal de ITU siendo el tercer germen en importancia después de *E. coli*. Los estudios realizados en el Hospital Loayza el 2004 <sup>(18)</sup>, no encontraron gran prevalencia de este germen, (0,3% de un total de 289 casos de ITU), asimismo no aparece en la lista de agentes etiológicos de ITU en el estudio realizado el 2003 en el Centro Médico Naval <sup>(14)</sup>, siendo *Klebsiella sp*, *Pseudomonas sp*, *Morganella morganii*, *Proteus sp*, *Citrobacter* (en ese orden) los gérmenes con mayor frecuencia después de *E. coli*. A nivel internacional también registra prevalencias muy bajas; en un estudio realizado en Costa Rica <sup>(27)</sup> no figura el género *Enterobacter* como agente etiológico de importancia. Otro estudio llevado a cabo en Sucre, Venezuela <sup>(26)</sup> registra a *Enterobacter aerógenes* en quinto lugar en importancia en la etiopatogenia de las ITUs evaluadas a nivel no hospitalario. Sólo se encontró una referencia bibliográfica que posiciona al género *Enterobacter* como agente infeccioso de importancia y fue un estudio realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Caldas de Colombia <sup>(30)</sup> durante los años 92 a 94. Si bien este estudio determinó que el género *Enterobacter*

era el primer agente de infección intrahospitalaria (incluidas las ITU) en las UCI, no es comparable con nuestra investigación, ya que prácticamente la totalidad de los pacientes en dicho estudio adquirieron el germen durante su estancia intrahospitalaria mientras que nuestro estudio incluyó sólo infecciones adquiridas en la comunidad. Otros estudios refuerzan la tesis que el género *Enterobacter* sólo reviste importancia cuando es adquirido durante la estancia intrahospitalaria y se observa generalmente en pacientes internados con algún grado de estrés fisiológico (politraumatizados, quemados) o con algún déficit nutricional o inmunodepresión, pero no es causa importante de infecciones adquiridas a nivel extra hospitalario o de la comunidad; de tal forma que nuestro estudio sería uno de los pocos que calificaría al género *Enterobacter* como factor etiológico de gran importancia para el desarrollo de Infecciones del tracto Urinario a nivel comunitario.

***Susceptibilidad antibiótica para *Enterobacter aerógenes* en nuestro estudio:*** *Enterobacter aerógenes* ha adquirido gran resistencia a SXT llegando a casi **70 %** de resistencia para el último período de estudio 2006-2007 (Tabla 11); lo mismo ha sucedido frente a amoxicilina, ácido nalidíxico para el mismo periodo de estudio (45% y 76% de resistencia respectivamente Gráficas 14 y 16). El gráfico 17 muestra una resistencia elevada para PIP (**68%**), y la tabla 18. muestra una sensibilidad muy baja para NOR, que prácticamente no ha tenido mayores variaciones desde el periodo 98-99 hasta el actual. No ocurre lo mismo con CIP (gráfico 19.) aunque la resistencia se ha mantenido por encima de 20% (límite máximo aceptado para la resistencia de un antibiótico para tratamiento empírico)<sup>(19)</sup>.

En el extremo opuesto *Enterobacter aerógenes* continua mostrando significativa sensibilidad durante el periodo 2006-2007 frente a NIT (La gráfica 20. muestra una sensibilidad de 68%), frente a AMK (la gráfica 12. muestra una sensibilidad de 88%), frente a GEN (la tabla 13. indica una sensibilidad de 57%) y finalmente frente a ceftriaxona la Gráfica 15. indica una sensibilidad de 95%, la más alta de todas.

### 4.3 Susceptibilidad de *Enterobacter hafniae*:

Esta especie bacteriana ocupa el segundo lugar en importancia como agente causal de ITUs en el presente estudio, después de *E. coli*. No existen fuentes bibliográficas que mencionen a esta bacteria como agente causal de importancia de ITUs tanto a nivel nacional como internacional <sup>(31)</sup>. Por el contrario, la investigación bibliográfica llevada a cabo determinó que esta especie al parecer ya no existe como tal, pues según una revisión taxonómica llevada a cabo en 1985 <sup>(32)</sup> basada en criterios genéticos y bioquímicos determinaron que *Enterobacter hafniae* no podía seguir siendo incluida dentro del género “*Enterobacter*” por lo que a partir de ese momento y al parecer por aceptación mayoritaria de la comunidad científica, esta bacteria cambio su denominación a “*Hafnia alvei*”. En base a esta nueva denominación se ha encontrado que *Hafnia alvei* es causante de infecciones solo en condiciones especiales tales como estancia intrahospitalaria prolongada, pacientes con cáncer sometidos a radioterapia, inmunodeprimidos o con antibioticoterapia de amplio espectro <sup>(30)</sup>. *Hafnia alvei* por otro lado es flora habitual no solo del hombre sino también de las aves de corral por lo que su contagio podría estar relacionado al contacto con estos animales y a una condición predisponente ya descrita <sup>(15)</sup>. Es contradictorio haber encontrado prevalencias tan altas para *Hafnia alvei* en el presente estudio (14% en periodo 97-98, 21% en periodo 00-01 y 29% para el periodo 02-03) ocupando siempre el segundo lugar en cuanto a prevalencia en las etiologías de ITUS solo superada por *E. coli*. La bibliografía indica que las infecciones por este germen son excepcionales <sup>(15)</sup>, lo cual no va de acuerdo con nuestros resultados.

Aun así describiremos los resultados encontrados.

*Enterobacter hafniae* (*Hafnia alvei*) resultó resistente a SXT (Gráfica 22.), AMX (Gráfica 24), NAL (Gráfica 26), PIP (Gráfica 27.), NOR (Gráfica 28), y CIP (Gráfico 29)

Por otro lado *Enterobacter hafniae* (*hafnia alvei*) resulto ser sensible a:

- Amikacina (Gráfica 22) 83% de sensibilidad para el periodo 06-07
- Gentamicina (Gráfica 23) 40% de sensibilidad para el periodo 06-07
- Ceftriaxona (Gráfica 25) 75% de sensibilidad para el periodo 06-07
- Nitrofurantoína (Gráfica 30) 45% de sensibilidad para el periodo 06-07

#### 4.4 Comparación con la resistencia a los antibióticos a nivel

##### internacional:

A nivel internacional la resistencia bacteriana se incrementa año a año, pero en nuestro país se estaría desarrollando de forma más rápida en relación a otros. **El estudio NAUTICA <sup>(24)</sup> que evalúa la resistencia bacteriana en Norteamérica (EEUU y Canadá) determinó un índice global de resistencia para diferentes antibióticos, algunos incluidos en este estudio y se observó las siguientes diferencias para el periodo 2003-2004:**

- Resistencia de E. coli para SXT en EEUU: 21,3% y en nuestro estudio fue 80%
- Resistencia de E. coli para CIP en EEUU: 5,5% y en nuestro estudio fue 50%
- Resistencia de E. coli para Ampicilina en EEUU: 37,7% y en nuestro medio la resistencia frente a AMX fue 76,2% \*
- Resistencia de E. coli para NIT en EEUU: 1,1% y en nuestro medio fue 8,9%

Como se puede observar, la resistencia a los antibióticos es un problema mundial pero en nuestro país, las cifras son superiores y se incrementan en un tiempo menor. La comparación con el estudio NAUTICA reviste especial importancia porque se compara los resultados obtenidos en nuestro medio con los de un país en el que existe un estricto control en la dispensación de antibióticos. La acelerada resistencia a los antibióticos en nuestro país podría explicarse por prácticas inadecuadas, propias de nuestra población (automedicación, interrupción de la

terapia), por errores en la prescripción antibiótica <sup>(33) (34) (35)</sup> (errores en la dosificación, prescripción antibiótica sin sustento microbiológico) así como por la falta de acciones de las autoridades sanitarias que hasta la fecha no elaboran programas encaminados a disminuir esta problemática. Entre los factores que favorecen la resistencia a los antibióticos destacan la automedicación, la venta indiscriminada de antibióticos sin exigir la receta médica, la falta de cultura básica acerca de los antibióticos entre la población, los tratamientos interrumpidos y otros factores que analizó el MINSA en un estudio realizado a nivel de Lima en el 2008 y que evalúa la responsabilidad social de los establecimientos farmacéuticos <sup>(36) (37)</sup>

(\*) Tanto ampicilina como amoxicilina comparten muchas características en común como lo es, mismo grupo farmacológico, mismo mecanismo de acción y mismo espectro antibacteriano por lo cual una comparación entre sus resistencias es válida <sup>(6)</sup>

## V. CONCLUSIONES

De la evaluación de **la resistencia bacteriana en microorganismos prevalentes en infecciones del tracto urinario a partir de antibiogramas usados en el SAAAC. Periodo 1996-2007**, llegamos a las siguientes conclusiones:

1. El curso de aparición de resistencia bacteriana según grupo de antibióticos fue el siguiente:
  - a. SXT mostró un curso ascendente en cuanto a su resistencia para las 3 bacterias a lo largo de los periodos de estudio. La resistencia máxima para este antimicrobiano se registró en el periodo 2006-2007 y correspondió a E. coli. (88% de resistencia)
  - b. El primer aminoglucosido evaluado, AMK registró niveles de resistencia sumamente bajos (por debajo del 5%) y su curva de resistencia nunca mostró tendencia al ascenso para ninguna de las 3 bacterias durante todo el estudio. GEN, el segundo aminoglucosido, alcanzó valores altos de resistencia y su curva fue bastante variable para cada bacteria sin observarse tendencias ascendentes o descendentes, pero para el último periodo (06-07) esta resistencia decayó a 15% para E.coli, el germen de mayor importancia, considerándose apto su utilización empírica.
  - c. Las quinolonas ( NAL, PIP, NOR y CIP) en estas, la resistencia tiene un claro curso ascendente llegando, para las tres primeras quinolonas, de 30%resistencia( periodo 96-97) hasta 80%( periodo 06-07) y mas critico en el ciprofloxacino donde la resistencia varió mas rápidamente en los últimos periodos del estudio (20% a 70%resistencia )periodo 06-07,
  - d. AMX (el primer betalactámico evaluado) presentó aumento marcado de la resistencia llegando a valores de 85% (periodo 06-07) y una curva de resistencia en constante ascenso para las tres bacterias, considerándosele uno de los menos efectivos. CRO (segundo betalactamico) mantuvo una curva de resistencia muy

similar al de amikacina considerándosele uno de los de mayor efectividad.

- e. NIT (nitrofurano) presentó curvas bastante variables para *E. aerógenes* y *E. hafniae*, pero mostró una resistencia en descenso para los cuatro últimos periodos (menores al 15%) en el caso de *E. coolí*, que resulta el germen de mayor importancia.
2. Los antibacterianos que presentan mayor incidencia de casos de resistencia bacteriana son: Norfloxacino, Amoxicilina, Ácido pipemídico, Sulfametoxazol/trimetoprim, Ácido nalidíxico (en ese orden ascendente de menor a mayor resistencia).
3. los antibacterianos que presentan menor incidencia de casos de resistencia bacteriana y cuya efectividad se mantiene estable o poco mermada a lo largo del tiempo que involucra el estudio de evaluación de la resistencia bacteriana estos son: ceftriaxona, amikacina y nitrofurantoína.
4. las tres bacterias que involucran el estudio, la que mayor incidencias de casos presenta es *Escherichia coli* siendo el principal patógeno involucrado en infecciones del tracto urinario según la literatura y reportes internacionales, para *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter hafniae* la incidencia de casos es alta en nuestro medio con respecto a los reportes internacionales donde estas bacterias no son significativas.

## VI. RECOMENDACIONES

### 6.1 **En cuanto a los pacientes y la comunidad:**

6.1.1 El gobierno a través del MINSA debe promover el uso racional de los antibióticos en la comunidad. Se debe elaborar estrategias para modificar algunos mitos y creencias falsas que la población tiene acerca de los antibióticos.

### 6.2 **En relación a los profesionales prescriptores y dispensadores:**

6.2.1 Si bien la terapia empírica en el uso de ATB es necesaria en muchos casos, el antibiótico debe ser seleccionado según el germen más probable que la clínica y el patrón epidemiológico indiquen. En nuestro medio muchas veces no se solicita el antibiograma respectivo y se abusa de los antibióticos de amplio espectro, cuya prescripción masiva termina incrementando su resistencia.

6.2.2 Existe la creencia que surgirán nuevos ATB más eficaces a medida que los actuales se vuelvan obsoletos pero esto no está sucediendo. Es de suma importancia cuidar los ATB actuales y es función del químico farmacéutico informar periódicamente la evolución de la resistencia bacteriana que año tras año se va registrando a través de trabajos de investigación como el presente.

6.2.3 El Químico Farmacéutico como dispensador de ATB debe informar, aconsejar y realizar campañas a nivel de la comunidad para promover un uso adecuado de estos medicamentos, asimismo debe desalentar el inicio del tratamiento por iniciativa del paciente. Evitar la automedicación.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) Llanos-Zavalaga F, Silva E, Velasquez J, Reyes R, Mayca J *et al.* Prescripción de antibióticos en consulta externa pediátrica de un hospital de Lima, Perú. Rev. Perú Med Exp Salud Publica v.20 n.1 Lima ene. /mar. 2004
- (2) Mella M, Sergio *et al.* Aminoglucosidos-aminociclitoles: Características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia. Rev. Chile. infectología, Santiago, v. 21, n. 4, Dic. 2004.
- (3) Page, Curtis, Sutter, Walker, Hoffman. Principales antibióticos. Michael J. Curtis, Editor "Farmacología Integrada". Elsevier España, Madrid-España, 1998. 32. p.425-442
- (4) Argente HA, Álvarez ME. Infección urinaria .Gabriel H. Aguilar, coordinador. Semiología Médica, Fisiopatología, Semiología y Propedéutica: Editorial medica panamericana S.A. Buenos Aires, 2006.p.825-829.
- (5) Walter E. Stamm. Infecciones urinarias y pielonefritis. Dennis L. Kasper, Editor. Harrison principios de medicina interna. 16ªed. McGraw-Hill Interamericana. México DF, 2006.p.1890-97.
- (6) Lucena J F, Quiroga J, Prieto J M. Examen de orina. La Clínica y el Laboratorio: Guía Terapéutica. 20ª Ed. Elsevier. Barcelona; (1); 2006. P.3-38
- (7) Fernández R F, López H J, Ponce M L, Machado B *et al.* Resistencia Bacteriana. Cuba. 2003; 32(1).p.44-48.
- (8) Avellana M J, Pecho G E. Estudio de la Resistencia a los Antimicrobianos en el Centro Médico Naval de Enero a Diciembre del 2000. (SISBIB). Perú; 2000.

- (9) Daza P R. Resistencia Bacteriana a Antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. Inf. Ter. Sist. Nac. Salud 1998.Madrid; 22:57-67.
- (10) Shafran S D. Infecciones bacterianas: Pedro L. Fernández, Coordinador. Farmacología Integrada. Harcourt Brace de España S A.Madrid;1998.p.425-442.
- (11) Rang, MM Dale, J M Ritter, PK Moore. Antibióticos: Victoria Dorado. Coordinador. Farmacología 5ªed. Elseiver. España S.A. Madrid; 2004. p.635-652.
- (12) Basualdo JA, Coto CE, De Torres R.A. Microbiología Biomédica. Buenos Aires: Editorial Atlante Argentina S.R.L;1996.
- (13) [www.paho.org/spanish/hcp/hct/.../red-paraguay-2001-glosario.pdf](http://www.paho.org/spanish/hcp/hct/.../red-paraguay-2001-glosario.pdf)
- (14) Carranza MA, Rodríguez D, Díaz J. Etiología y Resistencia Bacteriana de las Infecciones urinarias en pacientes hospitalizados en el Centro Medico Naval entre Enero y Diciembre del 2003. Rev. Med. Perú Inter. 2003; 16(3): 5-12.
- (15) Briceño C. Claudio A. Kubiak B. Sánchez M. Estudio sobre factores determinantes de la prescripción y venta de antibióticos en El Callao. (Estudio SAIDI) Perú 2006
- (16) Guajardo L C, Gonzáles M P, Ayala G J. Resistencia Antimicrobiana en la infección urinaria por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad. ¿Cuál antibiótico voy a usar? México. 2009.; 51(2):155-159.
- (17) Melchor Baltazar A. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad en pacientes ambulatorios del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Callao-Perú. 2002
- (18) Astete La Madrid S. Flores Fukuda F. Buckley De Meritens A. Villarreal Menchola J, Sensibilidad antibiótica de los gérmenes

causantes de infecciones urinarias en pacientes ambulatorios en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima-Perú.2004. 17(1):5-8.

- (19) Izquierdo M, Carranza Gonzáles R, Valenzuela Gómez J.C., Fernández Cenjor J Etiología y Resistencia bacteriana de las infecciones urinarias extrahospitalarias. Ciudad Real. 1996:11-14.
- (20) Mesa Redonda 4. Mecanismos moleculares de resistencia bacteriana y su relación con la patogenicidad. (DOCSTOC). (Acceso Setiembre 2008). Disponible en: <http://www.docstoc.com/docs/3268481/Mesa-redonda-Mecanismos-moleculares-de-resistencia-bacteriana-y-su-relación>.
- (21) Sussmann O, Mattos L, Restrepo A. Resistencia Bacteriana. (Acceso setiembre 2008) Disponible en:  
<http://med.javeriana.edu.co/publi/vuniversitas/serial/v43n1/0026%20Resistencia.PDF>
- (22) Álvarez Barranco L C. Infección de vías urinarias en el hospital Universidad del Norte. Salud Uninorte Barranquilla. Colombia. 2007; 23(1):9-18.
- (23) Gallardo M. Magaña Aquino M, Andrade Rodríguez H, Jiménez de la Torre M, Sánchez Álvarez K, Fragoso Morales L. Resistencia a fármacos empleados en infecciones de vías urinarias en pacientes de primer contacto en Unidad de Medicina familiar del IMSS. México. 2008; 28(1): 13-18.
- (24) Zhanel G, Hisanaga T, Laing N, y col. Determinan el índice de Resistencia de *Escherichia coli* frente a diversos antibióticos. International Journal of Antimicrobial agents. 2006; 27(6): 468-475.
- (25) Whagenleher F, Naber K. Tratamiento de las Infecciones Urinarias Bacterianas. Presente y Futuro. 2006;49(2): 235-244.

- (26) Espinoza J, Micheli E, Donato M. Frecuencia y susceptibilidad antibiótica de enterobacterias aisladas de urocultivos, en comunidades del estado Sucre, durante el lapso 2005-2006. España. 2009:33-43
- (27) Salas Bogantes R, Sancho Rodríguez J. Resistencia bacteriana a los antibióticos en infecciones del tracto urinario bajo, en pacientes de consulta externa en el área de salud de Palmares.2004; 17:1-2
- (28) Bretones Alcázar J, Del Pino y Pino D, Morales Torres M, Abad Vivas Pérez-J, Molina Aparicio J, Viciano Garofano D. Estudio Observacional de los Urocultivos y antibiogramas realizados ambulatoriamente en un área de salud. Almería. 2002;12 (7):34-39
- (29) Gonzáles E, Carranza C, Soto C, Romero P. Estudio comparativo sobre la actividad del Trimetoprim-Sulfametoxazol y Nitrofurantoina en infecciones urinarias del niño. Rev. Chilena Ped. Chile. 1985.; 56(5):341-344.
- (30) León Jaramillo E, Resistencia bacteriana a los antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Caldas, 1992-1994 Rev. Colombia Med. 1996; 27: 69-76
- (31) García A. Resistencia antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* aisladas de ITU durante los años 2000 a abril 2002. Chimbote –Perú. 2002;19:21-22
- (32) Farmer J. Betty R. Hickman-Brenner F. McWhorter A. Huntley Carter G. Asbury M, Conradine Riddle et al. Biochemical Identification of New Species and Biogroups of Enterobacteriaceae Isolated from Clinical Specimens. Journal of clinical microbiology Jan. 1985, p. 46-76 Vol. 21, No. 1
- (33) Flores Sicha M, Pérez Bazán L, Trelles Guzmán M, Málaga Rodríguez G, Loza Munaris C, Tapia Egoavil E. Infección urinaria intrahospitalaria en los servicios de hospitalización de Medicina de un Hospital general. Rev. Med. Heredia. Lima 2008;19(2):46-52.

- (34) David N Gilbert, Robert C, Moellering, Merle A Sande. The Sanford guide to antimicrobial therapy: Guia Terapéutica .36<sup>a</sup>ed.USA:2006
- (35) Manual de Establecimientos farmacéuticos con responsabilidad social para establecimientos públicos y privados de la red Bellavista, La Perla, Callao y Carmen de La Legua. DISA I CALLAO. Uso adecuado de antibióticos. Lima. 2008. 101-151.
- (36) Maguiña Vargas C. Uso racional de antibióticos. Revista Diagnóstico. Perú. 2008; 47(4):147-148.
- (37) Echevarría Zárate J. Estado actual de la resistencia bacteriana. Revista Diagnóstico. Perú. 2008; 47(4): 164-173