

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN-León
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Bioanálisis Clínico**



**Resistencia antibacteriana de uropatógenos aislados
de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad.
León, 2009-2010.**

**Tesis para optar al Título de
Licenciado en Bioanálisis Clínico**

Autores

Diana Margarita Cortés Selva
Martha Raquel Estrada Leytón

Tutor: Lic. William Morales

León, Marzo de 2011



Agradecimiento

Al Lic. William Morales García, por su incansable esmero y dedicación con nosotras y por ser un maestro de la vida que nos inspira a ser mejores personas y mejores investigadoras.

A los licenciados del departamento de microbiología y parasitología, que nos brindaron su colaboración hasta el final de nuestra investigación, especialmente al Lic. Oscar Arbizu por su apoyo constante



Dedicatoria

A Dios, por ser el guía que nos impulsa dándonos la fortaleza y sabiduría para realizar nuestras funciones de la mejor manera posible.

A la Virgen María, por ser la intercesora que nos brinda protección y esperanza en los momentos tempestuosos.

A nuestros padres, que con su esfuerzo, ejemplo y amor nos dan las pautas para alcanzar nuestras metas.

Resumen

Las infecciones de vías urinarias son una de las indicaciones más frecuentes para la prescripción de antibióticos. Debido a que el tratamiento de las infecciones no complicadas es empírico, es necesario contar con estudios actualizados de los patrones de resistencia de los uropatógenos a los antimicrobianos.

Se analizaron 181 muestras de orina, recolectadas en el Laboratorio clínico HEODRA, SILAIS-León y Campus Médico, de las cuales 73 tuvieron crecimiento significativo ($\geq 10^5$ UFC/ml). Los aislados Gram-negativos se identificaron mediante el sistema Rapid-One y se les realizó prueba de sensibilidad a los antibióticos según el método de Kirby Bauer, y pruebas para detección de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), con las recomendaciones de Clinical and Laboratory Standards Institute. Los datos fueron analizados con el programa WHONET 5.5. Los aislados más frecuentes fueron *Escherichia coli* (67%), *Klebsiella pneumoniae* (15%) y Estafilococo coagulasa negativa (8%). *E. coli* presentó alta resistencia a ciprofloxacina (41%), trimetoprim-sulfametoxazole (37%) y amoxicilina-ácido clavulánico (37%). Amikacina y Nitrofurantoína mostraron la mayor eficacia con un porcentaje de susceptibilidad $\geq 92\%$. *K. pneumoniae* mostró resistencia elevada a Amoxicilina-ácido clavulánico (36%) y susceptibilidad a Amikacina (100%), Cefepime (100%) y Gentamicina (91%). Los estafilococos coagulasa negativa mostraron resistencia a Clindamicina (40%) y Eritromicina (20%). El 20% de los aislados de *E.coli* fueron productores de BLEE, de las cuales el 90% presentó multirresistencia.

Se recomienda que se continúe el uso de Nitrofurantoína para el tratamiento de las infecciones de vías urinarias en Nicaragua. La tasa elevada de *E.coli* productora de BLEE con multirresistencia es alarmante, se recomienda vigilancia epidemiológica a fin de tomar medidas preventivas eficaces.

INDICE

Contenido	Pág. No
INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
JUSTIFICACION.....	6
OBJETIVOS.....	7
MARCO TEORICO.....	8
MATERIAL Y METODOS.....	17
RESULTADOS.....	19
DISCUSION.....	24
CONCLUSIONES.....	31
RECOMENDACIONES.....	32
BIBLIOGRAFIA.....	33
ANEXOS	

Introducción

La resistencia a agentes antimicrobianos es un problema de salud pública de magnitud mundial y en los últimos años uno de los aspectos más alarmantes en relación a las enfermedades infecciosas ha sido el dramático incremento en la incidencia de resistencia antimicrobiana entre patógenos causantes de infecciones. (1)

La prescripción no adecuada y abusiva de los antibióticos, la prolongación de los planes más allá de lo necesario, la aplicación de dosis no óptimas, la irregularidad en la toma de las drogas, son los principales factores que han llevado a que hoy la tasa de resistencia antimicrobiana sea tan elevada (2). Lo que trae como consecuencia un aumento en días de hospitalización y costos más altos.

Es de esperar, que en países como Nicaragua, donde la automedicación es una práctica relativamente generalizada y no hay regulación de prescripciones de antibióticos el aumento de uropatógenos resistente a una gran variedad de antimicrobianos sea de gran preocupación y una gran amenaza para el tratamiento clínico. Por lo que se hace necesario desarrollar estrategias para controlar el aumento de cepas multi-resistentes.

La infección del tracto urinario es la respuesta inflamatoria del urotelio a la invasión bacteriana, generalmente asociada a bacteriuria, piuria y síntomas (3). Es una importante causa de morbilidad humana, siendo muy frecuentes tanto en el ámbito comunitario como nosocomial, afectando a personas de diversos grupos etáreos, y siendo más frecuentes en mujeres (4,5,6), estando también asociado a factores tales como enfermedades crónicas como diabetes mellitus, cateterizaciones, factores obstructivos y factores funcionales (7).

Numerosos patógenos han sido asociados a infecciones urinarias, principalmente se incluyen a *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Streptococcus faecalis* y *Pseudomonas aeruginosa* (6, 8, 9).

El propósito del presente estudio es obtener una información detallada de la etiología de las infecciones urinarias, conocer los patrones de resistencia de los uropatógenos y frecuencia de producción de beta lactamasas de espectro extendido en aislados en la población de León que asisten al Laboratorio HEODRA, Centro de salud del SILAIS León y al laboratorio de Microbiología y Parasitología de la UNAN-León.

Antecedentes

La resistencia de uropatógenos en infecciones del tracto urinario fue estudiada en León en el 2003 por Matute et al., quienes reportaron que *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* y *Enterobacter spp* fueron los patógenos más frecuentes y observaron altas resistencia de *E. coli* a amoxicilina (82%), trimetoprim-sulfametoxazol (64%), cefalotina (58%) ciprofloxacina (30%), amoxicilina/ácido clavulánico (21%) y gentamicina (12%) (4).

En Nicaragua, un estudio realizado por Padilla en el 2002 identificó a *E. coli*, *Enterobacter spp.* y *Klebsiella spp.* como los principales patógenos causantes de IVU, reportando a *E. coli* altamente resistente a trimetoprim sulfametoxazole (44%) y ampicilina (78%). (2)

Cáceres et al. estudiaron el perfil de resistencia antimicrobiana de los hospitales nor-occidentales de Nicaragua. Los microorganismos más frecuentemente reportados fueron *Estafilococos aureus* (385 cepas), *E. coli* (209 cepas), *Pseudomona spp.* (180 cepas) seguidas por un menor número de cepas de *Shígella spp.*, *Streptococcus beta hemolíticos del grupo A* y otros bacilos Gram negativos. Penicilina fue el fármaco de menor efectividad contra *E. aureus*; un porcentaje importante mayor del 25% fueron resistentes a Meticilina principalmente. En relación a las bacterias Gram negativas, Trimetoprim- sulfametoxazole fue el antimicrobiano de menor efectividad contra *E. coli* aislados de urocultivos. (8)

En León, Centeno Kauffman en el año 2004 estudió en el área de Ginecología las infecciones de vías urinarias y su patrón de resistencia antimicrobiana, concluyendo que la bacteria más frecuentemente aislada fue *Escherichia coli* (60%), seguido de otras enterobacterias. *E. coli* fue sensible a Nitrofurantoina (93.3%), Cefazolina, Ceftriaxona y resistente a amoxicilina + ácido clavulánico y trimetoprim sulfametoxazol. Mientras que las demás enterobacterias resultaron ser resistentes a la nitrofurantoína (70%) y sensible a gentamicina (80%). (10)

Más recientemente, Bours et al (2008). en un estudio de infecciones urinarias en León concluyeron que *Escherichia coli*, *Serratia spp.* y *E. fergusonii* fueron los patógenos más frecuentes, y observó altas resistencias de *E. coli* a ampicilina (61.4%), cefalotina (45.5%), trimetoprim sulfametoxazole (38.6%) ciprofloxacina (31.8%), ceftriaxona (20.5%) y mostró que nitrofurantoína y amikacina fueron las únicas drogas a la cual *E. coli* tuvo mayor del 90% de sensibilidad. También reportaron 13 cepas (29.5%) de *E. coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). (11)

Planteamiento del problema

La información disponible sobre la resistencia a los antimicrobianos muestra una clara tendencia a un rápido aumento de este fenómeno, particularmente en los países como el nuestro donde existe abuso en el consumo de los antibióticos. A este problema se suma la rápida aparición y diseminación de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, que son resistentes a la mayoría de los antibióticos beta-lactámicos, incluyendo las cefalosporinas de última generación. Las infecciones resistentes afectan de manera adversa la salud pública, aumentando la mortalidad, la duración de la enfermedad y los costos de tratamiento, además de favorecer la diseminación de la infección.

El conocimiento de las tendencias de resistencia a los antimicrobianos es especialmente importante en aquellas infecciones donde se aplican normas de tratamiento empírico, como las infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad.

Puesto que las infecciones del tracto urinario son una de las principales causas de consumo de antimicrobianos y en las que se aplican normas de tratamiento empírico, derivadas del conocimiento epidemiológico de la etiología y de los patrones locales de susceptibilidad antimicrobiana, es necesario valorar constantemente la resistencia para seleccionar los antimicrobianos efectivos. Dado el rápido aumento de la resistencia observado en nuestro medio, es de mayor importancia hacer estas valoraciones con mayor frecuencia, así como conocer la prevalencia y tendencias de los patógenos productores de beta-lactamasas de espectro extendido. El último estudio de resistencia de los uropatógenos en León se realizó hace ya dos años.

Justificación

El estudio de los agentes etiológicos de infecciones de vías urinarias y sus patrones de resistencias antimicrobianas es importante porque permite una selección de antibióticos más eficaces para la terapia empírica de las infecciones del tracto urinario. De este modo se podrán elaborar normas actualizadas para la antibioterapia empírica de las infecciones urinarias en la comunidad.

Objetivos

Objetivo General

Determinar la resistencia antimicrobiana de las bacterias aisladas en infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad, en la ciudad de León.

Objetivos Específicos

1. Identificar las bacterias aisladas en infecciones de las vías urinarias adquirida en la comunidad.
2. Conocer los patrones de resistencia antimicrobiana de las principales bacterias identificadas.
3. Determinar la frecuencia de aislados productores de betalactamasas de espectro extendido

Marco Teórico

La emergente resistencia a antibióticos es un problema global. La resistencia a agentes antimicrobianos ha resultado en morbilidad y mortalidad debido a fallas en el tratamiento y costos médicos aumentados.

El uso apropiado de drogas antimicrobianas tiene un beneficio incuestionable, pero los médicos y los pacientes frecuentemente usan estos agentes de manera irracional. El uso inadecuado de antibióticos para tratar infecciones virales, la prescripción innecesaria de agentes caros y de amplio espectro y la no utilización de las recomendaciones establecidas para la quimio profilaxis han sido los factores que contribuye al aumento de la resistencia.

Los patrones de resistencia pueden variar local y regionalmente, así que se necesita recolectar información actualizada. Los patrones pueden cambiar rápidamente y necesitan ser monitoreados de cerca debido a las implicaciones que tienen para salud pública y como un indicador de uso apropiado o inapropiado de antibióticos en esa área.

Microorganismos causantes de infecciones en vías urinarias

Las infecciones de vías urinarias tienen en el 95% de los casos una etiología bacteriana.

Muchos microorganismos distintos pueden infectar las vías urinarias, pero los agentes más habituales, con gran diferencia son los bacilos Gram negativos. *Escherichia coli* origina el 80% aproximadamente de las infecciones agudas. *Proteus spp.* y *Klebsiella*

spp. y, en ocasiones, *Enterobacter*, dan cuenta de un porcentaje menor de infecciones no complicadas. Estos microorganismos, junto con *Serratia* y *Pseudomonas* son los principales protagonistas en infecciones hospitalarias asociadas a catéter y adquieren importancia creciente en infecciones recurrentes. (12)

Cocos Grampositivos son causantes de un menor número de infecciones de las vías urinarias. *Staphylococcus saprophyticus* es el responsable del 10 – 15% de infecciones agudas sintomáticas. *Staphylococcus aureus* produce infecciones en los pacientes con cálculos renales o sometidos a técnicas instrumentales previas.

En mujeres con síntomas urinarios agudos los agentes etiológicos más importantes son los de transmisión sexual y productores de uretritis, como *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y virus del herpes simple. (12)

Agentes fúngicos tales como *Candida spp.* e *Histoplasma capsulatum* representan también una causa importante de infección del tracto urinario. Así como también el protozoo *Trichomonas vaginalis* está asociado en menor medida a infecciones de las vías urinarias. (13)

Resistencia antimicrobiana

Las bacterias 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. 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 eventos genéticos como:

Mutación: es el resultado de un cambio espontáneo en un locus que controla la susceptibilidad a un determinado agente, ocurre con una frecuencia relativamente baja, pero cuando las bacterias son expuestas a los agentes antimicrobianos solo las células mutantes sobreviven.

Conjugación: las bacterias con frecuencia contienen elementos genéticos extracromosómicos llamados plásmidos, muchos de los cuales llevan los genes de resistencia antimicrobiana. Cuando dos células bacterianas se encuentran cercas se puede dar la formación de un puente conocido como pilus, lo que permite que una copia del plásmido se replique y transfiera de una célula a otra.

Transformación: es el proceso en el cual las bacterias incorporan en el cromosoma fragmentos desnudos de ADN que transportan genes de resistencia, el resultado es una célula resistente.

Transducción: cuando los bacteriófagos se multiplican en el citoplasma de un bacteria, fragmentos de ADN de plásmidos o cromosomas pueden empacarse en una capsula viral y entrar en otra célula huésped.

Transposición: los transposones son secuencias genéticas especializadas móviles que tienen la capacidad de moverse de un área del cromosoma bacteriano a otra o entre cromosomas y plásmidos o ADN de bacteriófagos. (14)

Mecanismos de resistencia de las bacterias:

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 de las bacterias son fundamentalmente los siguientes:

1) 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 grampositivos suelen ser plasmídicas, inducibles y extracelulares y en las gram negativas de origen plasmídico o por transposones, constitutivas y periplásmicas.

2) 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).

3) Alteración por parte de la bacteria de su punto diana, 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). (15)

4) Bomba de eflujo: una amplia variedad de bombas de eflujo proveen resistencia antimicrobiana tanto en bacterias gram positivas como en gram negativas. El eflujo activo de antibióticos es mediado por proteínas trans-membrana insertadas en la membrana citoplásmica y, en el caso de los microorganismos gram negativos involucra

también componentes en la membrana externa y periplasma. Estas proteínas forman canales que exportan activamente a un agente antimicrobiano fuera de la célula tan rápido como entra. (14)

5) Alteración de las rutas metabólicas: La resistencia es consecuencia de la alteración de rutas metabólicas que es capaz de eludir la reacción inhibida por el antimicrobiano. Mutaciones que inactivan la timidilato sintetasa bloquean la conversión de deoxiuridilato a timidilato. Estos mutantes requieren timina o timidina exógena para la síntesis de ADN y por ende son resistentes a antagonistas de la ruta del folato como las sulfonamidas y trimetoprima

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.

La utilización de los antimicrobianos es la causa principal de la resistencia. Paradójicamente, esa presión selectiva es resultado de una combinación del uso excesivo que se hace en muchas partes del mundo, en particular para combatir infecciones menores, de un uso incorrecto por falta de acceso a un tratamiento apropiado y de una subutilización debida a la falta de recursos financieros para terminar los tratamientos. (16)

La resistencia cuesta dinero, medios de subsistencia y vidas humanas y amenaza con socavar la eficacia de los programas de atención de la salud. Se ha descrito recientemente como una amenaza para la estabilidad mundial y la seguridad de los países. Unos pocos estudios han indicado que los clones resistentes se pueden

reemplazar por otros susceptibles; sin embargo, en general, la resistencia tarda en revertirse o es irreversible. (16)

Resistencia de las bacterias a los principales grupos de antimicrobianos

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).

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.

Gluco péptidos

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*

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 expulsión activa. (16)

Quinolonas

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

Tetraciclinas

Aunque existe resistencia por modificación enzimática codificada por transposones, el mecanismo de resistencia más importante en enterobacterias es por expulsión activa y en gram positivos y en algunos gram negativos como *Neisseria*, *Haemophilus*, *Campylobacter* y *Bacteroides*, por producción de proteínas citoplásmicas que impiden la unión de la molécula al ribosoma. En general la resistencia es cruzada para todas las tetraciclinas. (16)

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. (16)

Trimetoprim sulfa

Para muchos organismos el ácido-para amino benzoico (PABA) es un metabolito esencial y está involucrado en la síntesis de ácido fólico, un importante precursor de la síntesis de ácidos nucleicos. La resistencia a dicho antimicrobiano se da por la alteración de la vía metabólico del ácido fólico para que la Trimetoprima no sea capaz de inhibir la enzima dihidropteroata sintetasa. (14)

Métodos de estudio de susceptibilidad antimicrobiana

Los ensayos de susceptibilidad están indicados para apoyar la quimioterapia antimicrobiana de tratamiento en procesos infecciosos por bacterias en las que la identidad del microorganismo no es suficiente para predecir en forma confiable su susceptibilidad. Estos ensayos son a menudo indicados cuando se piensa que el organismo causante pertenece a una especie capaz de mostrar resistencia a los agentes antimicrobianos más comúnmente usados.

Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se dividen es varios tipos. (17)

- a. Difusión
- b. Método Stokes
- c. Método Kirby-Bauer.

1. Dilución

Concentración inhibitoria mínima (CIM)

- a. Técnica de dilución en caldo
- b. Técnica de dilución en placa

2. Difusión y dilución

a. Método de E-Test

Difusión en agar. Este método, que es el más frecuentemente usado, es también llamado difusión por disco o Kirby-Bauer, En este caso, el microorganismo es inoculado en la superficie de una placa de agar, sobre el cual se colocan discos impregnados con una concentración conocida del antibiótico. Las placas se incuban por 16-18 horas a 35°C. Durante la incubación, el antibiótico difunde radialmente desde el disco a través del agar, por lo que su concentración va disminuyendo a medida que se aleja del disco. En un punto determinado, la concentración del antibiótico en el medio es incapaz de inhibir al germen en estudio. El diámetro del área de inhibición alrededor del disco puede ser convertido a las categorías de susceptible, intermedio o resistente (S, I o R). Si las recomendaciones para realizar este método son fielmente seguidas, las categorías se correlacionan muy bien con los resultados de los otros métodos.

Método Stokes: La prueba de susceptibilidad controlada de Stokes consiste en que un organismo control es inoculado en parte del plato y el organismo estudiado es inoculado en el espacio restante del plato. Los discos se colocan en la interfase y las zonas de inhibición son comparadas. El uso de un control de susceptibilidad muestra que el antibiótico es activo. Si el organismo a prueba crece alrededor del disco se puede asumir con seguridad que es resistente a dicho antibiótico.

Dilución en agar. Es considerado el método de referencia. En este método, placas conteniendo una determinada concentración de un antibiótico son inoculadas con el microorganismo en estudio y luego incubadas por 16 a 18 horas. Después de la incubación, se examina si el organismo crece o no en cada una de las placas, con lo cual se determina la concentración inhibitoria mínima (CIM) para el antibiótico.

Dilución en caldo. En este caso, tubos (macrodilución) o microplacas (microdilución) contienen concentraciones crecientes de un determinado antibiótico. El organismo en estudio es inoculado en los diferentes tubos o pocillos de la microplaca y la CIM es

determinada después de la incubación, de la misma forma descrita anteriormente para el método de la dilución en agar. (18)

E-test. Este método ha sido descrito más recientemente y representa una sofisticada combinación de los métodos descritos anteriormente. El E-test es más simple que otros métodos para obtener una CIM. Utiliza una tira de plástico que contiene concentraciones crecientes de un determinado antibiótico que van desde 0,016 ug/ml hasta 256 ug/ml/ Esta tira se pone sobre una placa cde agar que ha sido inoculada con el organismo en estudio. Después de incubar la placa por 16 a 18 horas, se forma un área de inhibición de forma elíptica, en la cual la concentración inhibitoria mínima puede ser leída directamente. Este es el método de elección para hacer estudios de susceptibilidad en gérmenes problemáticos o con requerimientos especiales, como por ejemplo *Streptococcus pnemoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* y gérmenes anaeróbicos.

Material y métodos

Tipo de estudio: Descriptivo de corte transversal.

Población de estudio: Todas las bacterias aisladas a partir de urocultivos en la comunidad de León, en el período comprendido de Julio del 2009 a Agosto del 2010.

Muestra: Estuvo conformada por 73 bacterias aisladas de los urocultivos.

Muestreo: No probabilístico por conveniencia.

Criterio de inclusión:

1. Toda muestra recién llegada al laboratorio que en el examen químico de orina presentó nitritos positivos y esterasa leucocitaria positivas.
2. Toda muestra que presentó un crecimiento bacteriano $\geq 100,000$ UFC/ml.

Recolección de datos y procesamiento: Las muestras fueron recolectadas de los pacientes que asistieron al Laboratorio Clínico del HEODRA, del SILAIS León y del Campus Médico, en frascos estériles y transportadas en termos refrigerados en un período no mayor de 2 horas al Laboratorio de Microbiología de la UNAN-León para su procesamiento. A cada muestra se le realizó un screening mediante el examen químico con cinta reactiva y a aquellas que tuvieron un resultado positivo de nitritos y/o leucocitos, se le realizó un cultivo con 10µl de muestra de orina sin centrifugar en agar sangre y agar MacConkey y se incubaron a 37°C por 18 a 24 horas. A las muestras con crecimiento bacteriano significativo (crecimiento $\geq 10^5$ UFC/mL) se le realizó una tinción

de Gram y se reaislaron para obtener bacterias puras. Posteriormente se identificó el uropatógeno aislado mediante Rapid One System (Remel® Kansas, USA) y se realizaron pruebas de susceptibilidad usando el método de Kirby- Bauer, con sensidiscos Oxoid (Hampshire Inglaterra) y los criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)(19). Se evaluó para bacterias Gram negativas: amoxicilina/ácido clavulánico, trimetoprim sulfametoxazole, nitrofurantoína, ciprofloxacina, gentamicina, cefepime, amikacin. Además, se le realizó la prueba para la detección fenotípica de Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) recomendado por el CLSI con: ceftazidime, meropenem y ticarcilina/ac. Clavulánico con una distancia entre cada sensidisco de 20mm. Se evaluó para Gram positivas: oxacilina, vancomicina, ciprofloxacina, clindamicina, cefotaxime, eritromicina, ceftriaxona. Para el control de calidad se usó la cepa de *Escherichia coli* ATCC 25922 y la cepa *S. aureus* ATCC 25923.

Análisis de los datos: los datos de las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos se analizaron e interpretaron en el programa Whonet versión 5.5 (OMS). Los resultados fueron expresados en frecuencias y porcentaje de resistencia para los aislados más importantes.

Para probar si la multirresistencia estaba asociada a la producción de β -lactamasa, se determinó el O.R. con límite de confianza del 95% mediante el test de Fisher. Se consideró significativo el valor de $p \leq 0.05$.

Resultados

Se analizaron 181 muestras de orina, de las cuales hubo crecimiento bacteriano $\geq 10^5$ UFC en el 40%. El uropatógeno más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli* (67%) seguido de *Klebsiella pneumoniae* (15%), *Estafilococo coagulasa negativa* (8%), *Enterobacter sp.* y *Citrobacter freundii* (3%) y en menor porcentaje *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter calcoaceticus* y *Proteus mirabilis* (1%). Tabla 1.

Tabla 1. Especies de bacterias aisladas en 73 muestras de orina de infección urinaria adquirida en la comunidad. León, 2009-2010.

Uropatógeno	Frecuencia de aislados	
	No.	%
<i>Escherichia coli</i>	49	67
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	15
<i>Estafilococos.coagulasa negativa</i>	6	8
<i>Enterobacter sp.</i>	2	3
<i>Citrobacter freundii</i>	2	3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1
Total	73	100

Los aislados de *E. coli* (n= 49) reportaron alta resistencia a Ciprofloxacina (41%), Trimetoprim Sulfametoxazole (37%) y Amoxicilina+ Ácido clavulánico (37%). El antibiótico más efectivo para *E.coli* fue Amikacin (96% susceptibilidad) y Nitrofurantoina (92%). Los aislados de *Klebsiella pneumoniae* mostraron alta resistencia a Amoxicilina-Ácido clavulánico (36%), seguido en menor porcentaje Nitrofurantoina (18%), Trimetoprim sulfametoxazole (18%) y Ciprofloxacina (10%). Los antibióticos más eficaces para *K. pneumoniae* fueron Amikacin (100% Susceptibilidad), Cefepime (100% susceptibilidad) Gentamicina (91% susceptibilidad). Tabla 2.

Tabla 2. Resistencia antimicrobiana de los principales microorganismos Gram negativos aislados de muestras de orinas de infección urinaria adquirida en la comunidad de la ciudad de León.

Antimicrobiano	Porcentaje de resistencia	
	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Ciprofloxacina	41	10
Trimetoprim-sulfametoxazole	37	18
Amoxicilina-ácido clavulánico	37	36
Cefepime	20	0
Gentamicina	14	0
Nitrofurantoína	4	18
Amikacina	2	0

Los Estafilococos coagulasa negativa mostraron alta resistencia a Clindamicina (40%) y a Eritromicina (20%), mientras que fueron susceptibles a Ciprofloxacina (100%), Ceftriaxona (100%), Oxacilina (100%) y Vancomicina (100%).

Tabla 3. Resistencia antimicrobiana de Estafilococos coagulasa negativa aislados de infección urinaria adquirida en la comunidad de la ciudad de León.

Antimicrobiano	Porcentaje de resistencia
Clindamicina	40
Eritromicina	20
Ciprofloxacina	0
Cefotaxime	0
Ceftriaxona	0
Oxacilina	0
Vancomicina	0

En la prueba de detección de Beta lactamasa de espectro extendido (BLEE) solamente *E. coli* mostró positividad en el 20 % del total de 49 aislados.

De las 49 cepas aisladas de *E. coli*, 16 (33%) presentaron multiresistencia (resistencia a 3 o más antibióticos de diferente clase). En el caso de *K. pneumoniae* de los 11 aislados solamente uno mostró multiresistencia (9%) Tabla 4.

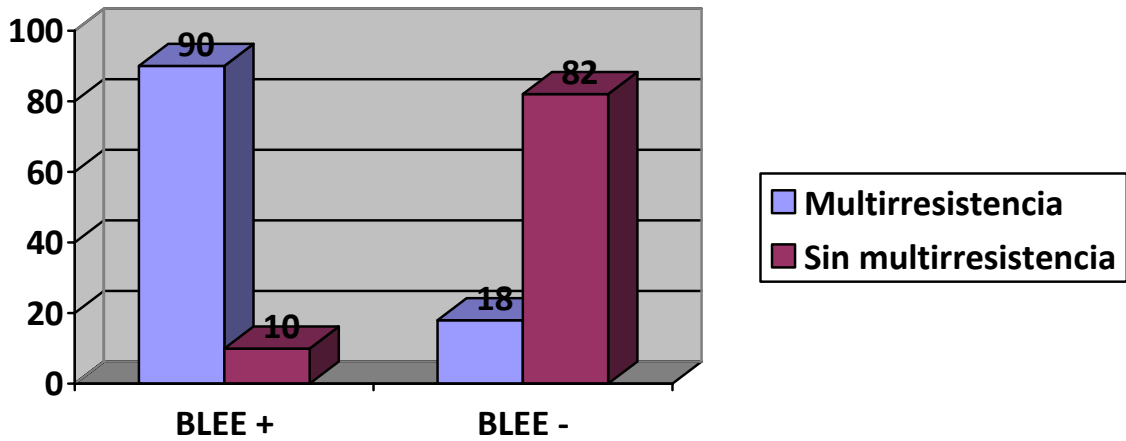
Tabla 4. Aislados multirresistentes de *E.coli* y *K. pneumoniae* de muestras de orina de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad.

Especie	Patrones de multirresistencia	No. de aislados
<i>E. coli</i>	AMC+CIP+TMP-SMX	2
	AMC+CIP+NIF	1
	AMC+TMP-SMX+GEN	1
	AMC+TMP-SMX+FEP	2
	CIP+GEN+FEP	1
	AMC+CIP +TMP-SMX+FEP	2
	AMC+CIP+TMP-SMX+GEN	2
	AMC+CIP+TMP-SMX+NIF	1
	AMC+CIP+GEN+FEP	1
	AMC+CIP+TMP-SMX+GEN+FEP	2
	AMC+CIP+ TMP-SMX+NIF+FEP	1
<i>K. pneumoniae</i>	AMC+CIP+NIF	1
Total		17

AMC:Amoxicilina-ac.clavulánico,CIP:Ciprofloxacina,TMP-SXT:Trimetropinsulfametoxazole,
CEN: Gentamicina, FEP: Cefepime, NIF:Nitrofurantoina

De un total de 10 aislados productores de BLEE, 90% presentaron multirresistencia, mientras que los aislados de *E. coli* no productoras de BLEE presentaron solamente un 18% de multirresistencia. Para determinar si la multirresistencia estaba relacionada con la producción de BLEE se determino el O.R. con un límite de confianza del 95% mediante la prueba de Fisher, encontrándose un O.R. de 41.44 y un valor de p de 0.000049.

Gráfico 1. Frecuencia de multirresistencia de aislados de E.coli de muestras de orinas de la comunidad. León 2009-2010.



Discusión

La resistencia antimicrobiana ha sido un problema alarmante a nivel mundial, pero principalmente en los países en vía de desarrollo (4, 11, 20). Dado que el tratamiento de la cistitis aguda no complicada es usualmente empírico, es probable que algunas personas sean tratadas con un antimicrobiano que no tiene actividad in vitro contra el uropatógeno. A medida que aumenta la prevalencia de resistencia de un agente específico en la población la probabilidad de fracaso supera los beneficios de usar un antimicrobiano empíricamente (21). Debido a las constantes variaciones regionales de la resistencia antimicrobiana, es necesario contar con estudios actualizados de dichas variaciones, los cuales deben guiar las decisiones terapéuticas.

Este estudio presenta importante información de los principales uropatógenos aislados de las muestras de orina de pacientes con infección urinaria adquirida en la comunidad de la ciudad de León. Según nuestros resultados del total de bacterias aisladas el 67% de ellas fueron *Escherichia coli*, seguida de *K. pneumoniae* (15%) y Estafilococos coagulasa negativa (8%). Los resultados coinciden con varios estudios recientes en diversos países (20, 22, 23). Entre los uropatógenos encontrados por Bours et al. (11), en un estudio del 2008 en la ciudad de León, figura *Serratia sp.* como un patógeno importante porque adquiere resistencia rápidamente, sin embargo en nuestro estudio no se aisló esta especie. Probablemente la distribución de *Serratia spp* es focal en nuestro medio, o podría tratarse de un brote en la comunidad.

En cuanto a los perfiles de resistencia a los antimicrobianos de los uropatógenos aislados en nuestro estudio, *E. coli* presentó altos porcentajes de resistencia a Trimetoprim-sulfametoxazole (37%) y a Amoxicilina-ácido clavulánico (37%). Tradicionalmente éstos han sido usados como antimicrobianos de primera línea en el tratamiento de cistitis aguda y pielonefritis no complicada. De acuerdo a Arredondo-García et al (20) el consumo excesivo de los antimicrobianos de primera línea se debe

a tres razones: la abundancia de drogas genéricas, la venta irrestricta de antibióticos y a los altos índices de automedicación.

Según las recomendaciones más recientes de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, IDSA, (21) los antimicrobianos de primera línea para usar en cistitis no complicadas son Nitrofurantoina y Trimetoprim-sulfametoxazole, siempre y cuando los porcentajes no superen el umbral del 20%, límite que se ha establecido en base a opinión experta derivado de estudios clínicos, in vitro y modelos matemáticos. Cuando los antimicrobianos antes mencionados no pueden utilizarse, la IDSA recomienda como alternativa los B-lactámicos como Amoxicilina-ác. Clavulánico. Así mismo, las normas de tratamiento para las infecciones urinarias formuladas por MINSA-HEODRA, 2004 (24) recomienda amoxicilina-ácido clavulánico como alternativa para el tratamiento de la cistitis complicada o no complicada. Se puede afirmar, por lo tanto que en nuestro país, debido a los altos índices de resistencia a Amoxicilina-ac. Clavulánico y Trimetoprim-sulfametoxazole, éstos no deben usarse más como tratamiento de Infección de vías urinarias, lo que coincide también con otros autores (20, 25, 26, 27).

Nuestro estudio nos permite conocer que *E. coli* presenta cifras alarmantes de resistencia a la ciprofloxacina, antimicrobiano de uso alternativo, pero que se prescribe altamente en nuestro país, siendo el porcentaje de resistencia de 41%, lo que coincide con estudios en otros países como Brasil, Bolivia (26, 27) y localmente con el estudio de Bours et al. (11). En los casos de pielonefritis, IDSA (21) continúa recomendando ciprofloxacina como terapia empírica en pacientes que no requieran hospitalización y cuando los porcentajes de resistencia de las cepas locales no sobrepasen el 10%. La recomendación de una prevalencia de resistencia de 10% en las fluoroquinolonas como el umbral para su uso se basa principalmente en la opinión de expertos, porque hay muy pocos datos para proporcionar una orientación basada en la evidencia.

El alto porcentaje de resistencia a quinolonas se explica debido a que éstas se han convertido en uno de los antibióticos más prescritos para la infección de vías urinarias en las últimas dos décadas (28) ya que se ha comprobado la relación entre el uso previo de Fluoroquinolonas y el desarrollo de resistencia bacteriana a estos antibióticos (29). Así también, hay una preocupación con respecto a la recomendación de las fluoroquinolonas debido a que su uso puede conferir resistencia no sólo a uropatógenos sino también a otros organismos causantes de infecciones difíciles de tratar en otros sitios y debido a la preocupación sobre la asociación entre fluoroquinolonas y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (21).

Con respecto a la sensibilidad a aminoglucósidos presentada por *E. coli*, Amikacina mostró la mayor eficacia, con un porcentaje de susceptibilidad del 96 %, mientras que Gentamicina mostró una susceptibilidad del 86%. Diferencias de actividad de estos aminoglucósidos han sido documentados por muchos autores (30, 31) y puede estar explicado por la presencia o ausencia de genes como: aac (6')-Ib, aac(3)IIa) que producen enzimas que degradan la gentamicina. Dichos aminoglucósidos a pesar de su buena efectividad deben de ser usados con reserva, debido a los efectos colaterales que poseen, ya que su toxicidad (ototoxicidad y nefrotoxicidad) ha sido comprobada.

La resistencia de *E. coli* a cefalosporinas de primera a cuarta generación ha sido ampliamente documentada, los niveles de resistencia varían desde un 6% hasta un 55%. (11, 27, 32, 33). Cefepime es una cefalosporina de cuarta generación de amplio espectro y alta efectividad, actúa bloqueando la síntesis y regeneración de la pared bacteriana. En nuestro estudio se muestra que el 20% de los aislados de *E. coli* presentaron resistencia al Cefepime. Este antibiótico no se recomienda debido a que tiene costo elevado y a que la administración del mismo es por vía parenteral, así también se debe tener mucha reserva en su prescripción ya que presenta resistencias que se encuentran en el límite de eficacia.

El antibiótico más eficaz para *E. coli* fue Nitrofurantoina, al cual la bacteria tiene una susceptibilidad de 92%, lo que coincide con muchos estudios a nivel mundial (20, 22) y a nivel local (4, 10, 11), nuestros resultados respaldan la recomendación actual de usar este antiséptico urinario como de primera línea principalmente para tratamiento de infecciones del tracto urinario bajo no complicadas (11, 20). Otras ventajas de este antibiótico son: produce daños colaterales mínimos en la flora fecal normal (21), alcanza buenas concentraciones, tiene baja resistencia y se administra fácilmente durante 5 a 7 días.

En cuanto a *K. pneumoniae*, nuestros aislados presentan diferencias significativas en sus patrones de resistencia en comparación con los aislados de *E. coli*, presentando alta resistencia a Amoxicilina-ac. Clavulánico (36%). El comportamiento de las cepas fue diferente frente a Ciprofloxacina y Gentamicina mostrando sensibilidades mayores del 90%, lo cual coincide con un estudio realizado por Aipak et al. (32) en donde se reporta una resistencia de 0% para fluoroquinolonas y con Araújo et al. (26) donde *Klebsiella* presentó una resistencia de 2.4%.

Extrahospitalariamente las cepas de estafilococos coagulasa negativa son invariablemente *S. saprophyticus* (34). Existen pocos estudios de resistencia antimicrobiana en *S. saprophyticus*, incluso algunos recomiendan no realizar antibiograma, ya que son bacterias consideradas sensibles a los antibióticos utilizados en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario (35). Conforme a nuestros resultados, los estafilococos coagulasa negativa son sensibles a la mayoría de los antimicrobianos comúnmente utilizados, sin embargo presentan elevada resistencia a la Clindamicina y en menor proporción a la Eritromicina (40 y 20 % respectivamente). En comparación, Orden-Martínez et al. (35) encontraron un total de 125 cepas de *S. saprophyticus*, el (37,7%) fueron resistentes a eritromicina, y cinco de ellas también lo fueron a clindamicina (1,5%).

Las betalactamasas de espectro extendido tienen la capacidad para hidrolizar y causar resistencia a varios tipos de antibióticos beta-lactámicos incluyendo cefalosporinas de tercera generación (cefoxitina, ceftriaxona, ceftazidima) y monobactams (aztreonam) pero no las cefamicinas (cefoxitina y cefotetán) y los carbapenems (imipenem, meropenem y ertapenem). Las bacterias que producen BLEE son una causa importante de falla de tratamiento con cefalosporinas.

La mayoría de las BLEE se pueden dividir en tres grupos: TEM, SHV y CTX-M. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son las mayores productoras de BLEE. Un reporte reciente de la IDSA (21) incluye a *E. coli* y *Klebsiella* productoras de BLEE en la lista de las seis bacterias resistentes para las que se necesitan urgentemente nuevas terapias.

Las bacterias que producen enzimas del tipo CTX-M se han vuelto las más prevalentes en los últimos 5 años, en algunos países europeos y latinoamericanos. La epidemiología de las bacterias que producen enzimas CTX-M es muy diferente de las que producen betalactamasas de tipo TEM y SVH. Las enzimas CTX-M no se limitan a las infecciones nosocomiales causadas por *Klebsiella spp.* *E. coli* es mayormente responsable de producir b-lactamasas de tipo CTX-M y es un importante productor de BLEE en la comunidad.

En nuestro estudio se encontró que el 20% de los aislados de *E. coli* eran productoras de BLEE, lo que es una frecuencia elevada y se sitúa en el extremo del rango de prevalencias de bacterias productoras de BLEE reportadas en Latinoamérica (36, 37). Sin embargo Bours et al. (11) reportaron una frecuencia de 29.5% de *E. coli* productoras de BLEE en infecciones urinarias de origen comunitario en la ciudad de León. Probablemente la diferencia se debe a que usaron ceftriaxona como indicador

de producción de BLEE, método que detecta más las cepas con actividad de ceftazidimasa.

Una característica importante de las bacterias productoras de BLEE es su resistencia a otras clases de antibióticos diferentes de los betalactámicos. Muchas cepas que expresan la β -lactamasas de tipo CTX-M son multirresistentes. Se han encontrado genes que confieren resistencia a los aminoglucósidos y a la tetraciclina en los mismos plásmidos que tienen los genes CTX-M. También, los genes que confieren la resistencia a las quinolonas, mediada por plásmidos, se han encontrado asociados a los genes CTX-M. (38)

En nuestro estudio, 9 de un total de 10 aislados de *E. coli* presentaron multiresistencia a los antibióticos probados; la mitad de ellas eran resistentes a 4 y 5 antibióticos. Además, se encontró que la multiresistencia estaba significativamente asociada a la característica de producir BLEE. De modo similar, Khadri H & Alzohairy (39) encontraron que 26% de sus aislados de infecciones urinarias fueron productoras de BLEE en las que la resistencia múltiple fue mayor en las productoras de BLEE que en las no productoras (39). La tendencia a la multirresistencia de las cepas productoras de BLEE ha sido ampliamente documentada. Por ejemplo, en España, Rodríguez et al. (40) reportaron que de 43 infecciones sanguíneas por *E. coli* productora de BLEE, la mitad se iniciaron como infección urinaria ocurrida en la comunidad y en su mayoría eran del tipo CTX-M. Estas bacterias eran co-resistentes a TMP-SMX, gentamicina y ciprofloxacina. Del mismo modo, en Portugal, Mendonça et al. (38) encontraron que el 98% de las cepas productoras de CTX-M-15 fueron resistentes a las quinolonas y el 95% a los aminoglucósidos. La multirresistencia de las bacterias productoras de BLEE dificulta cada vez más el tratamiento de las infecciones de vías urinarias en la comunidad pues aumenta la tasa de fracasos terapéuticos y reduce las opciones de antimicrobianos efectivos.

La producción combinada de enzimas CTX-M y OXA por *E. coli* aumenta la resistencia a los inhibidores de β -lactamasas. El porcentaje elevado de resistencia a la amoxicilina + ácido clavulánico encontrado en nuestro estudio sugiere la presencia de estas enzimas en nuestros aislados productores de BLEE. De modo similar, en Portugal, Mendonça reportó que el 92% de sus aislados que tenían el gen *bla*_{CTX-M-15} también poseían el gen *bla*_{OXA-30} y que el 24 % de sus aislados fueron resistentes al clavulanato y tazobactam y más del 98% fueron resistentes al sulbactam. Por tanto, es dudosa la utilidad de beta-lactámicos con inhibidor de β -lactamasa en pacientes con infección urinaria que no responden al tratamiento empírico de primera elección.

Otra característica de las bacteria productoras de CTX-M es que no sólo causan infecciones nosocomiales sino que se diseminan en la comunidad con rapidez, como lo demuestra un estudio prospectivo, en varias ciudades de los Estados Unidos (41) en donde se reportó que los porcentajes anuales de *E. coli* productoras de BLEE entre los aislados de infecciones en la comunidad se incrementaron 14 veces durante el período de estudio de cinco años y de 2006 a 2008 el número anual de productores de CTX-M constituyó de 54 al 64% de los BLEE-positivos.

Un hallazgo de interés en nuestro estudio fue que todas los aislados de *E. coli* productores de BLEE fueron resistentes al cefepime, que es una cefalosporina de última generación que se ha utilizado poco en nuestro medio. Así también Mendonça et al. (38) encontraron que el 99% de las cepas BLEE + productoras de CTX-M-15 fueron resistentes al cefepime.

La resistencia al cefepime está relacionada con las enzimas de tipo CTX-M-14 y CTX-M-15. Chong et al. (42), en un estudio de bacteremias en pacientes con neutropenia, reportaron que todas las cepas de *E.coli* y *Klebsiella* resistentes al cefepime se identificaron fenotípicamente como aislados productores de BLEE. Doce aislados de *E.*

coli resistentes al cefepime se clasificaron en los siguientes 4 tipos: CTX-M-14 sólo, combinación de CTX-M14 y CTX-M-2, combinación de CTX-M-14 y TEM y TEM sólo. Además, la mayoría de los aislados resistentes al cefepime también fueron resistentes a varias otras cefalosporinas de IV generación tales como ceftazoprima y ceftipuro pero mostraron susceptibilidad a los carbapenems y al meropenem. La mayoría de los aislados productores de BLEE y resistentes al cefepime fueron susceptibles a los aminoglucósidos.

Según lo anterior, nuestros aislados de *E. coli* productores de BLEE probablemente son productores de CTX-M-14 o de CTX-M-15. Si se considera que la frecuencia de *E. coli* productoras de BLEE en la comunidad local es ya de 20% ó de 30%, según otro estudio (43) y que la tendencia es al aumento se puede vislumbrar una situación alarmante de una rápida diseminación de patógenos multirresistentes en la comunidad y se requiere de inmediato un programa de vigilancia de la resistencia antimicrobiana de las bacterias causantes de infecciones en la comunidad.

Conclusiones

- Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Escherichia coli* (65%) seguido de *Klebsiella pneumoniae* (15%), *Estafilococos coagulasa-negativa* (8%).
- *Escherichia coli* presentó altas resistencias a Ciprofloxacina (41%) Trimetoprim Sulfametoxazole (37%) y Amoxicilina-ac. Clavulánico (37%). El antibiótico más efectivo para *E.coli* fue Amikacin (96% susceptibilidad) seguido de Nitrofurantoína (92% susceptibilidad).
- De los aislados de *Klebsiella pneumoniae* la mayor resistencia antimicrobiana fue a Amoxicilina-ac.clavulánico (36%). Se obtuvieron aislados con alta sensibilidad a Amikacin(100%), Cefepime (100%) y Gentamicina (91%).
- Los estafilococos coagulasa negativa mostraron resistencia a Clindamicina (40%) y a Eritromicina (20%) y fueron susceptible a Ciprofloxacina (100%), Ceftriaxona (100%), Oxacilina (100%) y Vancomicina (100%).
- Se encontraron 10 (20%) cepas de *E. coli* productoras de BLEE. De éstas, el 90% de las cepas fueron multirresistentes.

Recomendaciones

- Elaborar sistemáticamente estudios de resistencia antimicrobiana que permitan la creación de un programa de sistema de vigilancia para una continua actualización de las normas de tratamiento.
- Realizar una prueba de BLEE de rutina junto con el antibiograma convencional en todos los estudios de vigilancia de la resistencia antimicrobiana de las bacterias causantes de infecciones de vías urinarias.

Bibliografía

1. Cáceres M, Herrera K, Espinoza M. et al. Resistencia antimicrobiana en Hospitales nor-occidentales de Nicaragua. Universitas Volumen 1 Año 1, 2007, 27-32
2. Centers for Disease Control and Prevention, Food and Drug Administration and the National Institutes of Health. A Public Health Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance. Interagency Task Force. Co-chairs; 1999.
3. Valdevenito, Juan. Infección urinaria recurrente en la mujer. Revista Chilena Infectología 2008; 25 (4):268-276.
4. Padilla, Manuel. Comportamiento Clínico, Epidemiológico y de Laboratorio de las Infecciones de Vías Urinarias en Pacientes Atendidos en el Departamento de Medicina Interna del HEODRA Durante el periodo de Junio a Diciembre del 2002. Monografía. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua- León. Marzo 2003.
5. Gallardo Luna, M.G et al. Resistencia a fármacos empleados en infección de vías urinarias en pacientes de primer contacto en una Unidad de Medicina Familiar del IMSS. Enfermedades Infecciosas y Microbiología 2008 28 (1): 13-18.
6. Matute et al. Resistance of uropathogens in symptomatic urinary tract infections in León Nicaragua. International Journal of Antimicrobial agents 23 (2004) 506-509.

7. Anton J, Esteban R, Ortes R. Infección urinaria. Tratado de geriatría para residentes.. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG). Madrid, España. Capítulo 42. 429-433
8. Gales A, Sader H., Jones R. et al. Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2000). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 44 (2002) 289–299.
9. Koch C, Ribeiro JC, Schnor OH et al. Antimicrobial resistance of uropathogens among outpatients, 2000-2004. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2008 May-Jun; 41(3):277-81
10. Centeno Kauffman, Esperanza. Infección de vías urinarias: Etiología y patrón de resistencia antimicrobiana. Servicio Ginecología del HEODRA- León. Tesis. UNAN León, 2005.
11. Bours P. H. A., Pollak R., Hoepelman A.I.M. et al. Increasing resistance in community acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines. *International Journal of Antimicrobial agents* 14 (2010) e 770-e774.
12. Larcombe, James. Urinary Tract Infection In Children. Clinical review. *Clinical evidence*. *British Medical Journal* 1999; 319:1173-1175
13. Mandell, Douglas and Bennetts. Principles and Practice of infectious Diseases. Fourth Edition 2000. Vol. 1. Pag. 662-687

14. Coyle Marie B. Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. Department of Laboratory Medicine and Microbiology. Organización panamericana de la salud, University of Washington Edit, Editora Coordinadora. Washington-USA. 2000.

15. Isselbacher, Kurt. Harrison Principios de Medicina Interna. Infecciones del tracto urinario y pielonefritis. 13ª Edición. Editorial Interamericana McGraw Hill. 2004

16. Mims, Cedric. Microbiología medica. 2ª Edición. Editorial Harcourt. España 1998. 221-227

17. Daza Pérez, R. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 1998; 22: 57-67

18. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial OMS de contención de la resistencia a los antimicrobianos Resumen. Disponible en:

(http://www.antibioticos.msc.es/PDF/resist_OMS_estrategia_mundial_resumen.pdf)

Accesado 11 Abril 2009.

19. Clinical Laboratory Standarda Institute. Performance standards for antimicrobials susceptibility testing; twentieth informational supplement 2010. (M100-S20). Vol 30. N° 1. Wayne, PA: CLSI

20. Arredondo-García J, Soriano-Becerril D., Solórzano-Santos F. et al. Resistance of Uropathogenic Bacteria to First-Line Antibiotics in Mexico City: A multicenter

Susceptibility Analysis. *Current Therapeutic Research*. V 68, Number 2. March/April 2007.

21. Gupta K, Hooton T, Naber K et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of acute uncomplicated cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(5): e 103-e120

22. Ho Pak-leung, Yip K., Chow K. et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause acute uncomplicated cystitis in women in Hong Kong: a prospective multicenter study in 2006 to 2008. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 66 (2010) 87-93.

23. Szasz M. Lehotkai, N, Kristof K. et al. Prevalence and antimicrobial resistance of uropathogens in different inpatient wards. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* 56 (4) pp. 375-387 (2009).

24. Matute A., Cuadra R., Zúñiga E. et al. Guía Terapéutica: Infecciones del Tracto Urinario en Adultos, Mujeres, Embarazadas y niños. HEODRA UNAN-León. Nicaragua, Enero 2004.

25. De Francesco M.A, Ravizzola G., Peroni L. et al. Urinary tract infections in Brescia, Italy: Etiology of uropathogens and antimicrobial resistance of common uropathogens. *Medical Science Monitor* 2007; 13 (6): BR136-144

26. Araújo SMH, Mourão C., Oliveira JL, Melo IFS et al. Antimicrobial resistance of uropathogens in women with acute uncomplicated cystitis from primary care settings. *International Urology and Nephrology*. Publicado on-line el 18 de Junio de 2010. Digital Object Identifier (DOI): 10.1007/s11255-010-9777-9

27. Yáñez N., Quiroz P, Illanez D. et al. Epidemiología y sensibilidad antimicrobiana de infecciones urinarias en pacientes del hospital Vietma, Enero 2008- Agosto 2009. *Revista Científica Ciencias Médicas* 2010; 13 (1): 11-13

28. García- Morúa A., Hernández-Torrez A., Salazar-de-Hoyos J. et al. Etiología y resistencia antibiótica de las infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad en Monterrey N.L. *Revista Mexicana Urología* 2009; 69 (2):45-48

29. Arslan H., Azap O.K., Onder-Ergoenul O. et al. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community acquired urinary tract infections in Turkey. *Journal. Antimicrobial Chemotherapy* 2005: 56; 914-918.

30. Díaz P, Bello H. Domínguez M. et al. Resistencia a gentamicina, amikacina y ciprofloxacina en cepas hospitalarias de *Klebsiella pneumoniae* subespecie subespecie *pneumoniae* productoras de B-Lactamasa de espectro extendido. *Revista Medica Chile* 2004; 132: 1173-1178.

31. Spanu T., Luzzaro F, Perilli M. et al. Occurrence of extended-spectrum B-lactamase in members of the family Enterobacteriaceae in Italy: Implications for resistance to B-lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2002; 46: 196-202.

32. Aypak C. et al. Empiric antibiotic therapy in acute uncomplicated urinary tract infections and fluoroquinolone resistance: a prospective observational study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2009, 8:27.

33. Akram M. et al. Etiology and antibiotic resistance of community acquired urinary tract infections in JNMC Hospital Aligarh, India. *Annals of Microbiology and Antimicrobials* 2007, 6:4.

34. Nicolle L. et al. Characterization of coagulase-negative Staphylococci from urinary tract specimens. *Journal of clinical microbiology*, Vol. 17. No.2 feb 1983, p 267-271

35. Orden-Martínez, B. et al. Que estamos aprendiendo de *Staphylococcus Saprophyticus* Enfer, *Infec Microbiol Clin* 2008; 26 (8, 495-9). España

36. Villegas MV, Correa A, Perez F, Miranda MC, et al. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian hospitals. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*. 2004; 49(3):217-22.

37. Rossi F, García P, Ronzon B, Curcio D, et al. Rates of Antimicrobial Resistance in Latin America (2004-2007) and in vitro Activity of the Glycylcycline Tigecycline and of Other Antibiotics. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2008;12(5):405-415.

38. Mendonça N, Leitão, J, Manageiro V., *et al.* Spread of Extended Spectrum β -lactamasesn CTX-M producing E.coli clinical isolates in community and nosocomial environments in Portugal. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.2007; 51(6):1946-1955
39. Khadri H & Alzohairy. High prevelence of multidrug resistance and extended spectrum B-lactamase producin bacteria among community-acquired urinaty tract infections. *Journal of Bacteriology Research* 2009; 1(9): 105-110
40. Rodríguez-Baño J, Navarro M, Romero L y colaboradores. Clinical and Molecular Epidemiology of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Escherichia Coli as a Cause of Nosocomial Infection or Colonization: Implications for Control. *Clinical Infectious Diseases* 42(1):37-45, Ene 2006
41. Qi, C., Pilla V., Yu J.H., & Reed K. Changing prevalence of Escherichia coli with CTX-M-type extended spectrum β -lactamases in outpatient urinary E. coli between 2003 and 2008. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2010; 67:87-91
42. Chong Y, Yakushij H., Ito Y. and Kamimura T. Cefepime-resistant Gram negative bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *International Journal of Infectious Diseases* 14S (2010) e171-175
43. Pitout J. and Laupland K. Extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: an emerging public health concern. *Lancet Infectious Diseases*. 2008; 8:159-166.

ANEXOS

Ficha de Resultados de datos

Resistencia antibacteriana de uropatógenos aislados de infecciones urinarias
adquiridas en la comunidad. León, 2009-2010.

Datos de Laboratorio:

Identificación del microorganismo:

Microorganismo _____

Nº de aislado _____

Lugar de procedencia del microorganismo:

Emergencia _____

Consulta externa _____

Centro de Salud SILAIS _____

Campus Médico UNAN-León _____

Resistencia antibacteriana Gram negativos

Antibiograma (Kirby-Bauer)	Diametro (mm)	Resultado(Susceptible/Resistente)
Trimetoprin sulfametoxazole		
Gentamicina		
Amikacina		
Cefepime		
Amoxicilina/acido clavulanico		
Nitrofurantoina		
Ciprofloxacina		

Resistencia antibacteriana Gram positivas

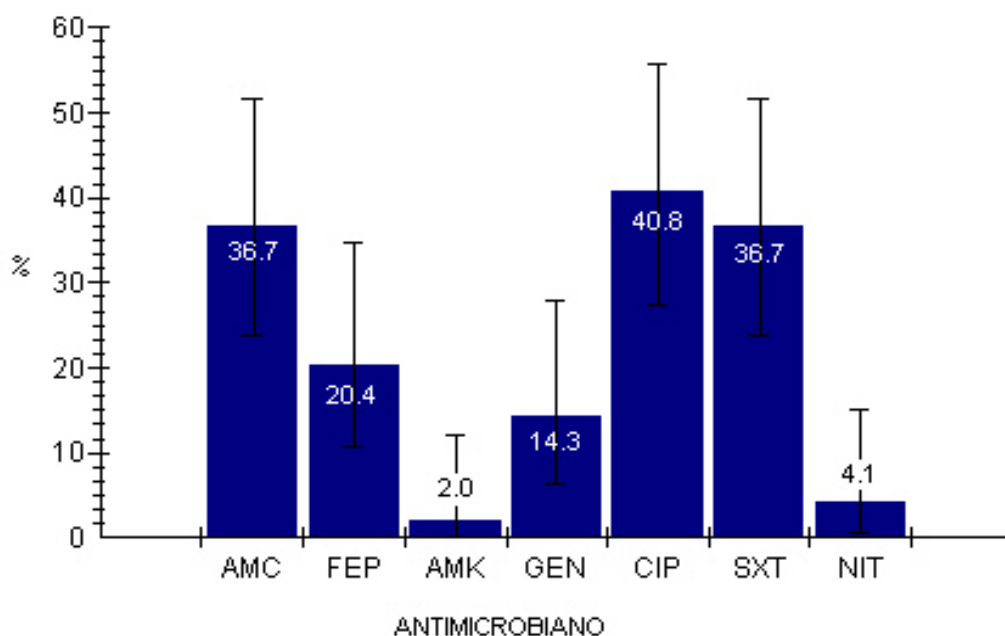
Antibiograma (Kirby-Bauer)	Diametro (mm)	Resultado(Susceptible/Resistente)
Oxacilina		
Vancomicina		
Ciprofloxacina		
Clindamicina		
Cefotaxime		
Eritromicina		
Ceftriaxona		

Mecanismo de resistencia. Gram negativas

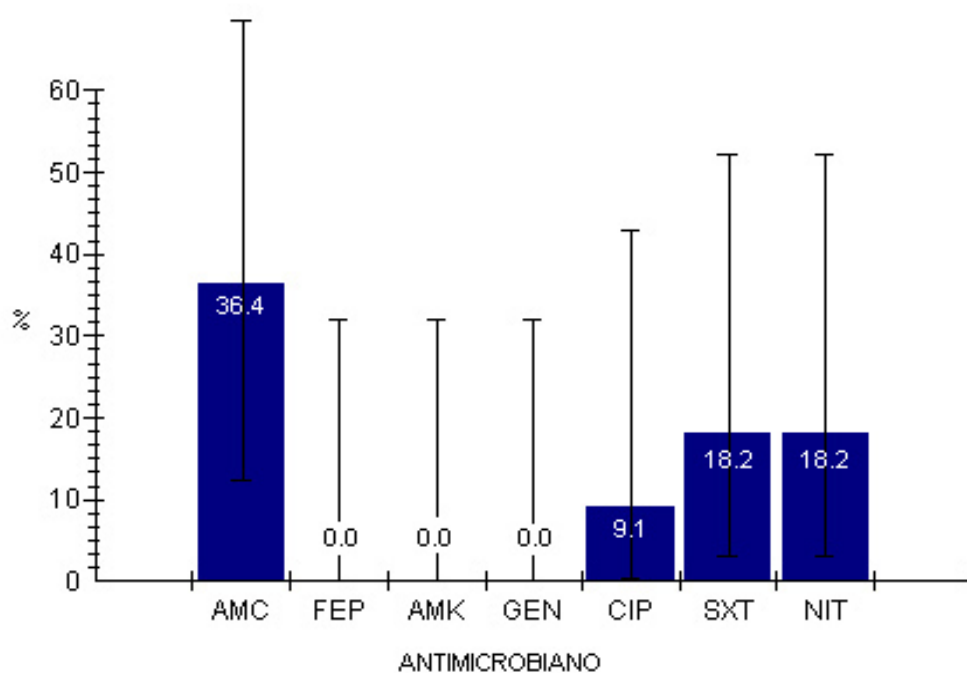
BLEE (+) _____

(-) _____

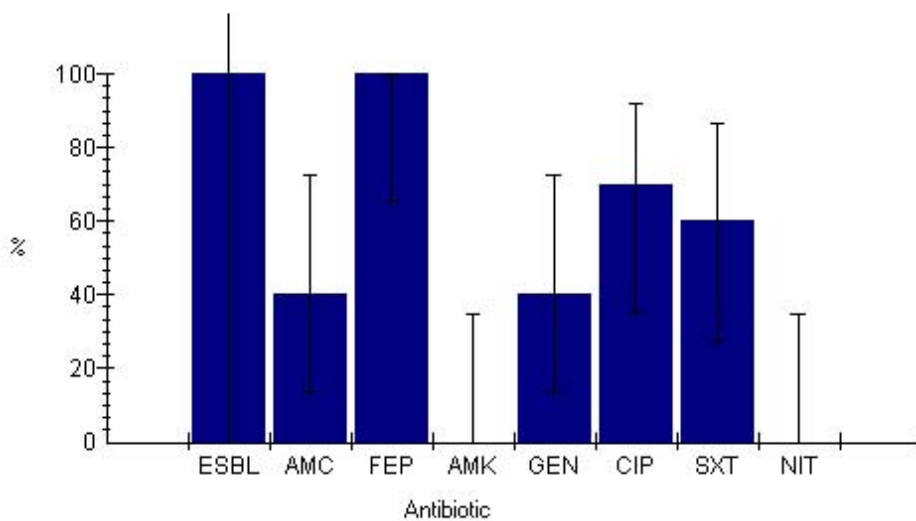
Perfil de resistencia de *E. coli* aisladas de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. León 2010



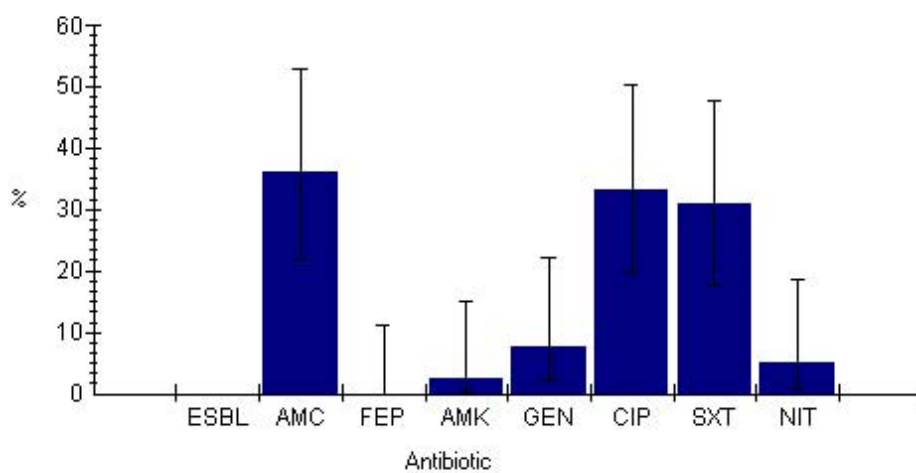
Perfil de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad, León 2010



A. Perfil de Resistencia de E. coli productoras de BLEE



B. Perfil de resistencia de E. coli no productoras de BLEE



Perfil de Resistencia de Estafilococos coagulasa negativa aislados de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad, León 2010.

