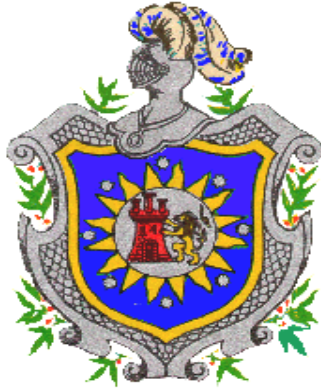


*Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua*  
*Facultad de Ciencias Médicas*  
*UNAN-LEON.*



**TESIS**

*Para optar al título de*  
*Doctor en Medicina y Cirugía*

*“Perfil de resistencia antimicrobiana de los agentes etiologicos aislados en pacientes con infecciones del tracto urinario ingresados en el hospital Victoria Motta, Jinotega, de enero 2009 – junio 2010.”*

***Autores:*** *Roberto Carlos Martínez Flores.*  
*Byron José Reyes Castillo*

***Tutor:*** *Dr. Armando José Matute, Ph.D*  
*Médico Especialista en Medicina Interna*

***Asesor:*** *Dr. Francisco Tercero, Ph.D*  
*Prof. Titular Dpto. Salud Pública*

## ÍNDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINAS</b>
Introducción	1
Antecedentes	3
Justificación	4
Planteamiento del problema	5
Objetivos	6
Marco Teórico	7
Diseño Metodológico	17
Resultados	22
Discusión	24
Conclusiones	27
Recomendaciones	28
Referencias	29
Anexos	32

## Introducción

La infección de vías urinarias (IVU) es una de las infecciones más comunes que afecta al ser humano a lo largo de su vida y que causa búsqueda de ayuda médica a diario en todo el mundo. El término Infección de vías urinarias es un término general que se refiere a una infección en el tracto urinario, usualmente de etiología bacteriana. <sup>(1,2)</sup>

Las infecciones urinarias siguen en frecuencia a las del aparato respiratorio, se estima que del 10-20% de las mujeres sufre al menos un episodio de infección urinaria a lo largo de toda su vida. A partir de los 50 años la prevalencia de IVU aumenta en forma progresiva quizás por padecimiento prostático o manipulaciones urológicas. En ancianos de ambos sexos con enfermedades crónicas u hospitalizados la prevalencia de bacteriuria supera el 25% de la población. <sup>(2)</sup>

Existe una gran variedad de microorganismos causantes de infecciones de vías urinarias, siendo los más frecuentes *E.coli*, *Enterobacter*, *klebsiella*, *enterococos*, *pseudomonas* y *proteus*; y con menor frecuencia levaduras, virus, *chlamydia trachomatis* y *ureoplasma*; todos ellos mostrando resistencia antimicrobiana en ascenso debido al uso indiscriminado de antibióticos como lo confirman estudios realizados en diferentes países. <sup>(3)</sup>

El espectro de manifestaciones clínicas de las IVU presenta un rango muy amplio, desde una bacteriuria asintomática hasta una pielonefritis. Debido a la amplia variabilidad de las manifestaciones clínicas que presenta las IVU, debería de existir un método coherente en el abordaje de este problema. <sup>(1,2)</sup>

Cuando el paciente se presenta por una IVU, las decisiones iniciales deben ser tomadas en base a un tratamiento empírico sobre estudios previos, donde se hallan definido la frecuencia de presentación del perfil epidemiológico y de las bacterias en los diferentes grupos poblacionales. Tales estudios son útiles en la toma de decisiones en un primer momento mientras se establece un diagnóstico definitivo, basado en un urocultivo con su patrón de sensibilidad, ya que los patrones de resistencia varían geográficamente. <sup>(3,4)</sup>

Es muy importante conocer el comportamiento de las IVU en una población determinada ya que contribuye a un adecuado manejo de forma individualizada. Y de acuerdo al comportamiento general de ellas permite tomar decisiones en el abordaje empírico de pacientes sintomáticos sin urocultivo, contribuyendo a bajar los costos del tratamiento en los pacientes. También permite a la institución perfilar programas subsecuentes para el buen funcionamiento en la captación, diagnóstico y manejo de las infecciones de las vías urinarias.

## Antecedentes

El programa de vigilancia antimicrobiana que existe en algunos hospitales de los países latinoamericanos reporta resistencia por parte de *E. coli* y *Klebsiella* a las penicilinas y fluoroquinolonas, así como del *Enterobacter* a ciprofloxacina en un 35% y a la ceftazidima hasta en el 45% de los casos, pero es susceptible en 95% a cefepime. La *Pseudomona aeruginosa* muestra resistencia a ciprofloxacina y ceftazidima, pero es sensible a imipenen en el 95%.<sup>(2)</sup>

De junio a noviembre del 2002, en el HEODRA-León se realizó un estudio de prevalencia de las infecciones del tracto urinario donde se encontró 32% de pacientes con urocultivo positivo, *E.coli* 54% fue el más frecuente, seguido por *Klebsella ssp* 18%, *Enterobacter ssp* 11%.<sup>(4)</sup>

De julio de 2007 a diciembre de 2008 se realizó otro estudio en Medicina Interna del HEODRA, y revelo que en el 54.2% de pacientes se aisló *E. coli* ocupando el primer lugar como germen causante de infecciones de vías urinarias. Otros microorganismos bacterianos menos frecuentes fueron *Serratia spp* (8.3%) *Staphylococcos aureus* y *Cedicia* (6.25 %), siendo mucho menos común *Enterobacter* y *klebsiella*.<sup>(3)</sup>

En este estudio el patrón de resistencia de *E. coli* fue alta para ampicilina, cefalexina, cefazolina, ciprofloxacina; y se observó una tendencia creciente de resistencia al uso de ceftriaxona. Sin embargo, se evidenció que fue altamente sensible a los carbapenems (Imipenen) aminoglucósido (gentamicina, amikacina) y nitrofurantoína.<sup>(3)</sup>

A nivel del SILAIS-Jinotega no se ha realizado ningún estudio similar, ni que oriente de manera explícita el comportamiento epidemiológico de las enfermedades del tracto urinario en cuanto a resistencia y sensibilidad a los antibióticos de uso más común por el personal médico-asistencial

## **Justificación**

Las infecciones de vías urinarias es una enfermedad muy frecuente en nuestro medio y representa en Nicaragua un problema de salud pública.

La realización y existencia de estudios nos brindan información sobre el perfil de resistencia antimicrobiana de los agentes etiologicos aislados, en una población determinada. Además, nos ayuda a tomar decisiones en el manejo empírico de pacientes sintomáticos sin urocultivo, contribuyendo a bajar los costos en su manejo, a conocer el perfil de resistencia local, usar racionalmente los antibióticos, crear y actualizar protocolos de tratamiento para mejorar el abordaje terapéutico de esta enfermedad.

El propósito del estudio es identificar los gérmenes que causan con mayor frecuencia infección de vías urinarias, encontrados en los diferentes grupos poblacionales y el perfil de resistencia antimicrobiana de los agentes aislados en dicha población a estudio, ya que existe evidencia de que los perfiles de resistencia varían geográficamente.

## **Planteamiento del Problema:**

¿Cuál es el perfil de resistencia antimicrobiana de los agentes etiológicos aislados en pacientes con infecciones del tracto urinario, ingresados al hospital Victoria Motta de Jinotega?

## **Objetivos**

### **Objetivo general:**

- Describir el perfil de resistencia antimicrobiana de los agentes etiológicos aislados en pacientes con infecciones del tracto urinario, ingresados en los diferentes servicios del hospital Victoria Motta.

### **Objetivos Específicos:**

- Describir algunas características epidemiológicas y sociales de los pacientes que fueron ingresados con infecciones del tracto urinario.
- Identificar agentes etiológicos aislados en pacientes con infecciones del tracto urinario.
- Identificar los principales hallazgos clínicos relacionados con los agentes etiológicos de pacientes con infecciones del tracto urinario
- Determinar perfil de sensibilidad antimicrobiana de los agentes etiológicos aislados en pacientes con infecciones del tracto urinario.



## Marco Teórico

La infección urinaria (IU) se define como la presencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario. Se entiende por *bacteriuria asintomática* (BA) la presencia en orina de más de 100,000 UFC/ml, en ausencia de síntomas clínicos. Una IU se considera complicada cuando afecta a enfermos con anomalías urológicas anatómicas o funcionales, sonda o instrumentación del tracto urinario, insuficiencia renal crónica, diabetes o inmunodepresión.<sup>(2)</sup>

Las infecciones agudas de las vías urinarias pueden dividirse en dos grandes categorías anatómicas, las infecciones de las vías bajas (uretritis, cistitis y prostatitis) y en las infecciones de vías altas (pielonefritis aguda, absceso renal y perinefrico).<sup>(2)</sup> Las infecciones en estos diversos puntos pueden producirse conjunta o separadamente y pueden ser asintomáticas u ofrecer los síndromes clínicos descritos a continuación. Las infecciones de la uretra y de la vejiga a menudo se consideran superficiales (o mucosas), mientras que la prostatitis, la pielonefritis y la supuración renal indican invasión tisular.<sup>(2)</sup>

*El síndrome uretral agudo:* es caracterizado por *disuria, micción imperiosa y polaquiuria, no acompañado de bacteriuria significativa.* Aunque muy empleada, esta denominación carece de precisión anatómica pues muchos casos de síndrome uretral, son en realidad infecciones de la vejiga.<sup>(2)</sup>

La pielonefritis crónica: se refiere a la nefritis intersticial crónica que se supone es un resultado de la infección bacteriana del riñón. Muchas enfermedades no infecciosas también originan una nefritis intersticial indistinguible anatomopatológicamente de la pielonefritis crónica.<sup>(2)</sup>

### **Etiología**

Existen numerosos organismos que pueden infectar las vías urinarias, aunque los más comunes son los bacilos gram negativos, *Escherichia coli* causa alrededor del 80% de las infecciones agudas de los pacientes que no portan sondas y que carecen de

anomalías urológicas, otros bacilos gram negativos en especial *Proteus*, *Klebsiella* y en ocasiones *Enterobacter*, provocan un porcentaje menor de infecciones no complicadas. Estos microorganismos, además de *Serratia* y *Pseudomonas*, revisten importancia cada vez mayor en las infecciones recidivantes y en las asociadas a manipulación.<sup>(2)</sup>

En las infecciones urinarias, las bacterias gram positivos desempeñan una función menos importante. Se ha identificado una especie coagulasa negativa que provoca 10 a 15% de las infecciones sintomáticas agudas en las mujeres jóvenes *Staphylococcus saprophyticus* y es resistente a la novobiocina. En algunos casos los *Enterococos* inducen cistitis no complicada en mujeres.<sup>(1, 2, 3, 4,5, 6)</sup>

### **Epidemiología**

Más del 95% de las IVU son causadas por una especie bacteriana. Hay una gran diferencia entre la flora bacteriana de la orina en pacientes con episodio inicial de IVU con los que presentan con frecuencia infecciones recurrentes. *Escherichia coli* es la bacteria más frecuente en las infecciones agudas. Sin embargo en las infecciones recurrentes, especialmente ante la presencia de anomalías estructurales del tracto urinario (uropatía obstructiva, anomalías congénitas, vejiga neurógena) la frecuencia relativa de infecciones son causadas por *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Enterobacterias*, además de *enterococos* y *estafilococos*, encontrándose en estos casos de anomalías estructurales el aislamiento de múltiples organismos en la orina.<sup>(1)</sup>

*Stafilococos saprófito* puede causar infección en mujeres jóvenes sexualmente activas, ocurriendo en un 5-15 % de episodios de cistitis aguda en los Estados Unidos.<sup>(2)</sup>

Bacteriuria en adultos: La prevalencia de bacteriuria es mayor en mujeres. La prevalencia en mujeres jóvenes es cerca del 1-3 %. En un 10-20 % de la población femenina experimenta una infección urinaria sintomática en algún momento de su vida.

El riesgo de una segunda infección en mujeres jóvenes es mayor que la primera y cerca del 20 % desarrollan una infección recurrente en los seis meses siguientes. La bacteriuria se incrementa en las mujeres de manera importante con la edad; en mayores de 60 años entre el 10-15 % y en las mayores de 80 años hasta un 45 %. La

prevalencia de bacteriuria en adultos masculinos es baja (0.1 % o menos). En un 10 % de hombres y 20 % de mujeres mayores de 65 años tienen bacteriuria. En contraste con los adultos jóvenes en quienes la bacteriuria es 30 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Después de los 65 años existe una disminución progresiva en la relación mujer/hombre. <sup>(7,8,9)</sup>

Las IVU son una causa frecuente de motivo de consulta y se refiere que alcanza un 10 % de todas las consultas. En su incidencia influyen factores culturales, educacionales y socioeconómicos relacionados con la higiene ambiental y los recursos de infraestructura básica, ya que se observa mayor frecuencia de IVU en individuos con niveles socioeconómicos más bajos. Respecto a la edad, las mujeres entre los 20 y 40 años presentan una mayor frecuencia de cistitis; en los hombres mayores de 40 años la hipertrofia prostática benigna es un factor de riesgo común e importante. <sup>(10,11)</sup>

Las infecciones de las vías urinarias (IVU) siguen en frecuencia a las del aparato respiratorio. Se estima que el 10-20% de las mujeres sufre al menos un episodio de IVU a lo largo de su vida. En el niño y en el adulto joven, tanto la bacteriuria como la infección sintomática son muy raras. A partir de los 50 años la prevalencia de IVU en los varones aumenta en forma progresiva, quizás en relación con patología prostática o manipulaciones urológicas. En la mujer la prevalencia de IVU pasa del 1 % en la edad escolar al 5 % a los 20 años, coincidiendo con el inicio de las relaciones sexuales y los embarazos. A partir de esta edad sigue en aumento a razón del 1-2 % por cada década de vida, de modo que a los 70 años más del 10 % de las mujeres tienen bacteriuria asintomática. En ancianos de ambos sexos afectados de una enfermedad debilitante crónica u hospitalizada, la prevalencia de bacteriuria supera el 25 % de la población. <sup>(7)</sup>

En el Salvador la susceptibilidad antimicrobiana reporta que el 35% es sensible, y el 65% es resistente a *aminoglucósido*, penicilinas y derivados. Los patógenos más resistentes in vitro así como in vivo son: *E. coli*, *staphilococcus áureos*, y *Ps.aeruginosa*. Se calcula una tasa de resistencia 24x1000 habitantes. <sup>(12,13)</sup>

En México el germen aislado con mayor frecuencia fue *E. coli* (41.3% del total). Las cepas de origen nosocomial presentaron menor sensibilidad a todos los antibióticos

estudiados en comparación con las cepas de la comunidad (Amikacina, 92.4 y 97%; Gentamicina, 72.7 y 80.4%; Ciprofloxacina, 46.2 y 58.6%; y Trimetoprim/Sulfa, 35 y 38%). La tendencia anual identificada mostró una disminución progresiva del porcentaje de sensibilidad para *E. coli* de origen hospitalario durante los últimos cuatro años en relación con todos los antibióticos estudiados. <sup>(14, 15)</sup>

• **FACTORES DE RIESGO PARA ADQUIRIR INFECCIONES DE VIAS URINARIAS.** <sup>(2)</sup>

- Sexo femenino: la uretra fémina es más corta que la del varón y está mucho más próxima a la vulva haciendo fácilmente la contaminación y el desarrollo consiguiente de infección urinaria.
- Actividad sexual: lo que puede aumentar el riesgo para adquirir infecciones por *Chlamidias trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*; pudiendo provocar uretritis.
- El uso de ciertos anticonceptivos como los espermicidas, los preservativos y el diafragma.
- La menopausia: durante la cual disminuyen los niveles de lacto bacilos y la vejiga pierde su elasticidad llegando a causar cistocele.
- Enfermedades crónicas asociadas como: diabetes mellitus, SIDA, cálculos renales y anemia de células falciforme.
- Pacientes inmunodeprimidos.
- Presencia de trastornos de la estática pélvica como cistocele.
- Hiperplasia prostática, Reflujo vesicoureteral
- Anomalías congénitas de las vías urinarias.

## **Resistencia bacteriana a los antibióticos**

Se pueden encontrar diversos patrones de resistencia atribuibles al tipo de población en el que se estudien, por ejemplo, la resistencia es mayor en pacientes hospitalizados que en aquellos atendidos en la consulta externa. <sup>(16)</sup>

Un motivo de gran preocupación es la aparición de cepas de bacterias comunes, incluida la *Escherichia coli*, resistentes a antibióticos específicos. La prevalencia de estas bacterias ha aumentado espectacularmente en todo el mundo, y aunque la resistencia es mayor a la penicilina también está aumentando rápidamente con otros antibióticos. Más de un 20 % de bacterias *Escherichia coli* son actualmente resistentes a la penicilina, cefalotina, y sulfametoxazol. El porcentaje está creciendo con el TMP-SMX. La resistencia de la *Escherichia coli* a nitrofurantoína, gentamicina, y ciprofloxacina es aún inferior al 2 % pero como cada vez se utilizan más estos fármacos, las bacterias resistentes también aumentarán. <sup>(2)</sup>

En México la *Escherichia coli* ha mostrado resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol (STX) en 82.86%, ampicilina (AMX) 83.81% y ciprofloxacina (CIP) en 56.19%, éste último dato es superior al informe de L. Blasco Loureiro *et al.* (2006)<sup>(9)</sup> y el de E. Leonés Salido *et al.* (2002)<sup>(10)</sup> para dos poblaciones de España, quienes reportan 4 y 22.7% de resistencia, respectivamente, lo que se puede atribuir a que este antibiótico es de uso restringido en algunas regiones del mundo; además el porcentaje de resistencia que se obtuvo es inferior a 70% para este tipo de antibiótico, de acuerdo con lo publicado por F. C. Rodríguez López *et al.* (2005)<sup>(12)</sup> para otra población de España. M. A. Carranza *et al.* (2003) presentaron patrones de resistencia similares a los de este estudio para una población peruana. <sup>(13)</sup>

En Nicaragua estudios como Padilla LM. (2002)<sup>(5)</sup> encontró que la susceptibilidad bacteriana para *E. Coli* muestra resistencia del 77.8 % para amoxicilina y 44.4 % para trimetropin sulfa. Una sensibilidad del 96.3 % para ceftriaxone y nitrofurantoina y el 81.5 % para las quinolonas. El comportamiento de las *enterobacter* fue con una sensibilidad del 85.7 % para las quinolonas y para ceftriaxone, no así para amoxicilina

que mostró ser resistente en el 71.4 % y en un 57.2 % para trimetropin sulfa. Se encontró una sensibilidad del 100 % a Ciprofloxacina para la *klebsiella spp.*

Vindell P. R (2004) <sup>(14)</sup> reporta que de las Echerichia coli aisladas, 76.4% fueron sensibles a cefalexina, 97.1% a ceftriaxona, nitrofurantoina y gentamicina. y 67.6% fueron resistentes a la ampicilina. El Enterobacter resultó sensible a la ceftriaxona, gentamicina y Nitrofurantoina en un 92.8%, a la Norfloxacina en un 85.7%, resultando resistente a ampicilina en un 78.5%. La Klebsiella fue sensible a la ceftriaxona y Norfloxacina en un 100%, a la Nitrofurantoina en un 87.5%, resultando resistente en un 87.5% a la ampicilina.

La resistencia secundaria es producto de tratamientos inadecuados en cuanto a tiempo de administración, dosis y elección del fármaco, la alta proporción de resistentes a ciprofloxacina asociados a tratamientos previos, como único factor de riesgo, muestra la oportunidad que se tiene en cada primer tratamiento de controlar la infección. Además, la multirresistencia simultánea a ampicilina, ciprofloxacina y trimetoprim/sulfametoxazol, que son los tres fármacos más comúnmente empleados en el tratamiento de esta enfermedad, eliminan la posibilidad de tratamientos empíricos exitosos y alertan al personal de salud a la presencia de cepas con fenotipos de resistencia reconocidos F1 (resistentes a ampicilina, trimetoprim/ sulfametoxazol y ciprofloxacina).<sup>(10)</sup>

Se ha considerado que para prescribir un tratamiento empírico para IVU es necesario que las tasas de resistencia sean inferiores a 20%, de acuerdo con lo reportado por Leonés Salido *et al.* (2002)<sup>(11)</sup> por tanto, la resistencia elevada a los antibióticos y la aparición de patrones fenotípicos de reconocida resistencia, ponen en evidencia la oportunidad que se tiene al aplicar tratamientos eficaces basados en evidencias microbiológicas, eliminando de la práctica diaria los tratamientos empíricos en los pacientes.<sup>(10)</sup>

La síntesis de quimioterápicos artificiales y el descubrimiento y mejora de los antibióticos han supuesto en este siglo una auténtica revolución médica en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Sin embargo, la extrema versatilidad y adaptabilidad de los microorganismos ha impedido que la victoria humana sobre las

bacterias patógenas haya sido total: muchas bacterias han ido desarrollando en los últimos decenios mecanismos que las protegen frente a muchos fármacos.<sup>(16)</sup>

Ya el mismo Paul Ehrlich, al introducir por primera vez la quimioterapia en protozoos, se dio cuenta (1907) de que algunas cepas desarrollaban resistencia a la droga durante el curso del tratamiento.<sup>(16)</sup>

Tras el optimismo inicial que acompañó a los éxitos de la introducción de las sulfamidas y penicilinas (años 40 y 50), se constató igualmente un fenómeno de surgimiento de resistencias bacterianas a estas drogas. Si bien la quimioterapia ha doblegado las grandes epidemias bacterianas del pasado, las enfermedades infecciosas siguen con nosotros, constituyendo un serio problema.<sup>(16)</sup>

De hecho, desde la introducción de la antibioterapia en todo el mundo, estamos realizando un gigantesco "experimento" de intervención genética en los seres vivos más abundantes del planeta: las bacterias. Estamos "sufriendo" la verdad de la supervivencia Darwiniana de los más aptos, ya que la presión selectiva que representa la aplicación a gran escala de los quimioterápicos ha permitido la diseminación de cepas microbianas con mecanismos de resistencia que, en muchas ocasiones dificultan el adecuado tratamiento clínico.<sup>(16)</sup>

Algunos quimioterápicos de última generación han vuelto a levantar esperanzas: las fluoroquinolonas están manteniendo e incluso incrementando su efectividad. Por otro lado, hay que pensar en un dato de tipo evolutivo: la mayor parte de las especies bacterianas han sido seleccionadas de modo natural con fenotipos sensibles a antibióticos; los cambios genéticos mutacionales que las convierten en resistentes puede que disminuyan su adaptación a otros factores ecológicos, de modo que probablemente la presión de los antibióticos en realidad conduzca en muchos casos a un equilibrio entre cepas sensibles y cepas resistentes. De hecho se ha comprobado un descenso en la frecuencia de cepas resistentes a los antibióticos que se introdujeron hace más tiempo, lo que quizá indique que para ellos se está alcanzando dicho equilibrio.<sup>(16)</sup>

### *Aclaraciones de nomenclatura:*

Llamamos cepa insensible a aquella cuyo fenotipo silvestre le permite resistir de modo natural a un determinado antibiótico. La base de esta insensibilidad suele ser alguna estructura de la bacteria que actúa como barrera (membrana plasmática).<sup>(16)</sup>

Llamamos cepa resistente a una variante surgida por cambios genéticos a partir de un fenotipo silvestre originalmente sensible.

### **BASES GENÉTICAS DE LA RESISTENCIA:**

Una de las aplicaciones prácticas más interesantes de los avances realizados en las últimas décadas en el campo de la Genética Bacteriana ha sido comprender los mecanismos genético-moleculares de la resistencia a antibióticos, lo que está permitiendo un "ataque" más racional a este problema clínico. Una cepa bacteriana puede volverse resistente a un antibiótico por dos tipos principales de mecanismos:

1. Mutación en un gen cromosómico;
2. Introducción de un plásmido R de resistencia. Este segundo mecanismo supone el problema más serio, ya que: está muy extendido; puede conferir resistencia a varios antibióticos a la vez; a diferencia del mecanismo mutacional, no suele suponer una desventaja adaptativa (no disminuye la tasa de crecimiento de la bacteria ni le hace perder sus propiedades de virulencia).<sup>(16)</sup>

### **MECANISMOS BIOQUÍMICOS IMPLICADOS EN LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS**<sup>(16)</sup>

1. Los principales mecanismos se pueden agrupar de la siguiente manera:
2. Disminución de la permeabilidad hacia el antibiótico.
3. Inactivación enzimática del antibiótico
4. Modificación química de la diana sobre la que actúa el antibiótico
5. Síntesis de una enzima resistente.



## **DISMINUCION DE LA PERMEABILIDAD CELULAR HACIA EL ANTIBIOTICO:**

### **Modificación de una barrera preexistente:**

Como ya sabemos, la membrana externa de Gram-negativos supone una barrera natural que hace que muchas bacterias de este grupo sean insensibles a varios antibióticos (p. ej., la vancomicina y la bacitracina no pueden atravesar las porinas).

No todas las bacterias Gram-negativas son igualmente impermeables a los mismos antibióticos:

Entre las menos impermeables están *Haemophilus* y *Neisseria*, que dejan pasar a numerosos B-lactámicos. Las *Entero bacterias* suelen ser intermedias.

Las bacterias del gen. *Pseudomonas* son insensibles a la mayoría de antibióticos B-lactámicos, porque no pueden pasar a través de la membrana externa. En otros casos, la resistencia se debe a alteraciones en la cápsula: algunos neumococos resistentes a estreptomina y eritromicina dependen de este tipo de mecanismo. <sup>(16)</sup>

### **Alteración del mecanismo de transporte del antibiótico:**

Cuando el antibiótico accede al interior bacteriano por algún mecanismo de transporte específico, una mutación que afecte a dicho sistema de transporte supondrá una mayor resistencia al antibiótico. Por ejemplo, en *E. coli* la cicloserina entra aprovechando el sistema de transporte de la valina o la glicocola. Determinados mutantes incapaces de transportar estos aminoácidos son resistentes a la cicloserina. <sup>(16)</sup>

## **INACTIVACION ENZIMATICA DEL ANTIBIOTICO:**

Este tipo de mecanismo depende en muchos casos de plásmidos R. Los ejemplos típicos son las resistencias a  $\beta$ -lactámicos, la resistencia al cloranfenicol y las resistencias a aminoglucósidos. <sup>(16)</sup>

### **Resistencia a $\beta$ -lactámicos por acción de $\beta$ -lactamasas:**

Como ya sabemos, ciertas bacterias producen penicilinasas ( $\beta$ -lactamasas), capaz de abrir el anillo  $\beta$ -lactámico de la penicilina para dar ácido peniciloico, que carece de actividad antibacteriana. Lo mismo ocurre con las cefalosporinas, donde la  $\beta$ -lactamasas (cefalosporinasas) genera un producto inestable inactivo que se descompone rápidamente. Sin embargo, la naturaleza de la cadena lateral (grupo acilo, R) influye notablemente en la susceptibilidad de rotura del anillo  $\beta$ -lactámico por las lactamasas.

(16)

## **Diseño Metodológico**

**Tipo de Estudio:** Descriptivo.

**Área de estudio:** Hospital Victoria Motta, municipio de Jinotega, departamento Jinotega.

**Población y período de estudio:** Pacientes Ingresados con diagnóstico de infección de vías urinarias a los servicios de Medicina Interna, Cirugía, Ortopedia-Traumatología, Pediatría y Gineco-Obstetricia durante enero de 2009 a junio del 2010.

**Muestra:** Todos los urocultivos con resultado positivos para crecimiento bacteriano encontrados en los registros del hospital.

### **Criterios de Inclusión:**

Expedientes que tengan reporte de urocultivo positivos para crecimiento bacteriano mayor de 100,000 unidades formadoras de colonias , historia clínica sugestiva de infección de vías urinarias (IVU) ya sea IVU ALTA: Fiebre > 37.8°C, escalofríos náuseas y vómitos, dolor en flanco o IVU BAJA: disuria, Urgencia, frecuencia y sensibilidad supra púbica; pacientes con sonda Foley y que tenga examen general de orina con datos que orienten a IVU tales como nitritos positivos, leucocituria definida de,  $\geq 10$  leucocitos / campo, bacteriuria.

### **Criterios de exclusión:**

Expedientes con historias clínicas que confirmen el uso de antibiótico 7 días antes de la toma del urocultivo.

Todo expediente que no cumpla con los criterios de inclusión.

### **Procedimiento para la recolección de la información:**

Se utilizará para la recolección de la información, datos del libro de resultados de urocultivos que posee el laboratorio del hospital regional Victoria Motta con la conjunta

utilización de una ficha de recolección de datos. Además de los expedientes clínicos de cada paciente con urocultivo positivo.

**Plan de Análisis:** Los datos serán procesados y analizados en SPSS 15.0. Las variables numéricas serán analizadas en base a razones y porcentajes.

### Operacionalización de Variables.

<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>	<b>Escala/valores</b>
Sexo	Diferencia constitutiva y cívica entre el hombre y la mujer	Femenino Masculino
Edad	Años cumplidos desde su nacimiento	< 15 años ≥ 15 años
Procedencia	Lugar y/o origen habita el paciente	Urbana Rural
Servicio	Se considerará así al nivel de atención especializada en el hospital bajo estudio.	Medicina Interna Cirugía Pediatría Ginecología Ortopedia
Definición de caso.	Expedientes que tengan reporte de urocultivo positivos para crecimiento bacteriano mayor de 100,000 unidades formadoras de colonias , historia clínica sugestiva de infección de vías urinarias (IVU).	Si No
Disuria	Sensación de comezón o dolor al orinar	Si No
Frecuencia Urinaria	Micción anormalmente frecuente	Si No
Urgencia urinaria	Deseo inaguantable de orinar	Si No

<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>	<b>Escala/valores</b>
Retención urinaria	Mantenimiento de orina en vejiga e incapacidad para orinar	Si No
Náuseas	Sensación desagradable de repulsión de los alimentos y deseo inminente de vomitar	Si No
Vómitos	Consiste en la expulsión forzada del contenido gástrico por la boca	Si No
Sensibilidad suprapubica	Dolor por encima del pubis	Si No
Escalofríos	Sensación de frío	Si No
Fiebre	Elevación de la temperatura > 37.8°C	Si No
Agente	Microorganismo patológico causante de la sepsis urinaria identificado a través del urocultivo.	<i>Se esperan encontrar: E.coli; Klebsella ssp; Enterobacter ssp</i>
Sensibilidad	Propiedad de los microorganismos de ceder a la acción de ciertos agentes.	Si No

Resistencia	Propiedad por la cual ciertos microorganismos no son sensibles a determinadas antibioticos.	Si No
-------------	---	----------

## Resultados

Durante el período de estudio se analizaron 100 pacientes con infecciones del tracto urinario ingresados al hospital Victoria Motta, Jinotega. La mayoría de estos pacientes tenían entre 15-29 años (41%), seguido por el grupo de 30-49 años (31%) y de menores de 15 años (23%). El porcentaje fue mayor en el sexo femenino que en el masculino (76% vs. 24%), con una razón de 3:1. El 64% procedía de zonas urbanas y 36% de zonas rurales (Cuadro 1).

Casi la mitad de casos (47%) fueron atendidos en el servicio de emergencia, en ginecología y pediatría se registró el 29% y 20%, respectivamente, mientras que en cirugía solamente se reportaron el 4% de los casos (Cuadro 1). Los principales hallazgos clínicos fueron: fiebre (100%), dolor lumbar (38%), vómitos (29%), disuria (27%) y sensibilidad supra púbrica (18%).

El principal agente etiológico en las infecciones del tracto urinario fue *E. coli* (66%), seguido de *K. pneumoniae* (7%), *Enterobacter cloacae* (6%), *Pantoea agglomerans* (5%), *E. hermanii* (4%) y *Proteus* (4%). Otros gémenes reportados fueron: *Acinetobacter spp*, *Enterobacter fergusonii* y *Citrobacter amalanaticus* (Cuadro 2).

En el cuadro 3 se presenta el perfil de sensibilidad antimicrobiana de todos los casos. La sensibilidad fue mayor en los siguientes antibióticos: amikacina (85%), imipenem 76%, ciprofloxacina y gentamicina con 71% cada uno, nitrofurantoína 70% y ceftriaxona 63%. Por otro lado, la resistencia fue mayor en ampicilina (79%), trimetoprim sulfametoxazol (28%), gentamicina 24% y ciprofloxacina 22%.

En los cuadros 4 y 5 se presenta el perfil de sensibilidad antimicrobiana de los principales agentes etiológicos de las infecciones del tracto urinario. La *E. coli* fue más sensible a la amikacina (85%), imipenem (76%), gentamicina (71%) y nitrofurantoína (70%), sin embargo, fue más resistente a la ampicilina (79%), trimetoprim sulfametoxazol (27%) y ciprofloxacina (23%).



La *K. pneumoniae* fue más sensible a ciprofloxacina, nitrofurantoína e imipenem, pero fue más resistente a ampicilina, trimetoprin sulfa y gentamicina. *Enterobacter cloacae* fue más sensible a imipenem y gentamicina, pero más resistente a amikacina. *Pantoea agglomerans* fue más sensible a amikacina, imipenem y ceftriaxona, pero más resistente a ampicilina. Con respecto a *E. hermannii* y *proteus*, la ampicilina fue el antibiótico con mayor resistencia.

## Discusión

La realización y existencia de este estudio nos brinda información sobre el perfil de sensibilidad antimicrobiana de los agentes etiológicos aislados, en una población determinada. Lo encontrado, nos ayuda a tomar decisiones en el manejo empírico de pacientes sintomáticos sin urocultivo, contribuyendo a bajar los costos en su manejo, a conocer el perfil de resistencia local, usar racionalmente los antibióticos, crear y actualizar protocolos de tratamiento para mejorar el abordaje terapéutico de esta enfermedad que es un problema de salud pública.

En este estudio se encontró que el sexo predominante es el femenino (76%), que concuerda con estudios anteriormente realizados. <sup>(3, 4,5, 6)</sup>.

La procedencia encontrada en este estudio nos revela que los pacientes tienen procedencia urbana que ingresaron inicialmente por la emergencia del hospital victoria y que ha la vez fue el servicio que más reportó urocultivos positivo, seguido del servicio de ginecología.

El grupo de edad que más se vio afectada en nuestro estudio, fue el de 15 y 30 años.

Los resultados de este estudio revela que el agente más frecuente de las infecciones del tracto urinario en el hospital Victoria Motta de Jinotega fue *E. coli* (66%), lo cual es consistente con lo reportado en la literatura. La *E. coli* es el microorganismo predominante en todos los estudios realizados y varía desde un 48% hasta un 90% de los gérmenes aislados. <sup>(7, 8,9)</sup> Esta frecuencia es similar a la reportada en algunos estudios; pero inferior a la reportada por otros, como los estudios realizados en la ciudad de León por Padilla L.M (et al.) en el cual encontraron que la *E. coli* constituía el 61.4%,<sup>(5)</sup> y en el último estudio Moreno T(et al.) reporta 54.2%.<sup>(6)</sup> El segundo lugar de frecuencia fue para *K. pneumoniae* (7%) al igual que en otros estudios. <sup>(3, 4,5, 6)</sup>

En nuestro estudio se determinó que el signo cardinal de los pacientes con infección del tracto urinario fue la fiebre (100%). Cabe destacar que estas IVU fueron altas, según

clasificación por sintomatología y por ende estaban ingresadas en el hospital victoria mota.

Para el análisis del perfil de sensibilidad antimicrobiana se debe tener en cuenta que el tratamiento de la IVU generalmente es empírico, siempre y cuando el perfil de resistencia para los medicamentos utilizados con este fin, no superen el 20%.<sup>(16)</sup> De tal manera nosotros encontramos que en el perfil de sensibilidad para E. coli, de cada 100 bacterias aisladas 79 son resistentes a ampicilina, esto sucede también con el trimetropin sulfa que de cada 100 bacterias aisladas 27 son resistentes a este antibiótico lo que concuerda con estudios realizados.<sup>(3, 4,5, 6)</sup> esto indica que dichos antibióticos no estarían indicados para tratamiento empírico de esta patología. Aunque la ciprofloxacina (23%) y gentamicina (21%) sobrepasan el límite establecido pero, están muy cerca del mismo lo cual será preocupante para los médicos asistenciales y la población vulnerable a padecer infecciones del tracto urinario. La amikacina (3%), nitrofurontoina (3%) y cefalosporinas fueron los fármacos que presentaron las resistencias más bajas para este microorganismo, lo cual hoy en día se conserva como en estudios realizados,<sup>(3, 4,5, 6)</sup> a uno de ellos se le ha dado seguimiento<sup>(3)</sup> y el ultimo estudio fue aceptado en febrero de este año, donde se encuentran resultados similares, de modo que las intervenciones han podido frenar en la región del pacifico la resistencia de estos antibióticos para E. Coli.

En cuanto a K. pneumoniae, es alarmante el perfil de resistencia bastante superior al 20% encontrado para trimetropin sulfa y Betalactámicos, esto concuerda en cierta medida con otros estudios donde también se observa un patrón similar.<sup>(9, 10)</sup>

Se pudo determinar que las cifras de resistencias elevadas para ampicilinas, trimetropim sulfa, un antibiótico que ya salió de la lista básica de medicamentos, pero que aún continua utilizándose por prescriptores y laboratorio en la sección de bacteriología del Hospital Victoria Motta, en particular la resistencia a los B-lactámicos en este estudio, podría ser debido a su uso masivo en la práctica clínica, a su amplio espectro de acción, potencia bactericida y propiedades farmacocinéticas que los convierte en uno de los grupos de antibióticos de más amplia aceptación.

En contraste, una explicación para la menor resistencia encontrada para amikacina y nitrofurantoína podría ser el hecho de su elevado costo y la baja adherencia que se determina por algunas reacciones adversas del tratamiento, limitan su utilización.

## Conclusiones

- La mayoría de los pacientes se caracterizaron por ser menores de 30 años, sexo femenino y de procedencia urbana.
- Los principales hallazgos clínicos fueron: fiebre, dolor lumbar, vómitos , disuria y sensibilidad suprabúbica.
- El principal agente etiológico en las infecciones del tracto urinario fue E. coli, la cual fue más sensible a la amikacina, imipenem, y nitrofurantoína, pero fue más resistente a la ampicilina, trimetoprin sulfa y ciprofloxacina.
- La ampicilina y trimetoprin sulfa fueron los antibióticos con mayor resistencia.
- Es preocupante la resistencia encontrada para ampicilina en este estudio.

## **Recomendaciones**

- Se debería evitar el uso de ampicilina para IVU debido a que los principales agentes etiológicos responsables de infección del tracto urinario presentan un perfil de resistencia que por superar el punto de corte del 20%, no estarían indicados para tratamiento empírico en esta institución.
- Debe implementarse una vigilancia constante sobre la resistencia a antibióticos como ciprofloxacina y gentamicina, y de su correcta dosificación y cumplimiento, para evitar o postergar la pérdida de un grupo de antibióticos muy valiosos en el tratamiento empírico de este tipo de infección.
- Promocionar el uso racional de antibióticos.
- Divulgar estos resultados a los trabajadores de la salud que son prescriptores de antibióticos.

## Referencias

1. Centeno Kauffman, E. IVU: Etiología y patrón de resistencia/sensibilidad en pacientes atendidos en el servicio de ginecología del HEODRA, durante el período 20 de Junio 2002 – 28 de Octubre del 2004.
2. Caspe [et al]. Harrison Principios de Medicina Interna. 16<sup>a</sup> edición. México, D.F.: McGraw Hill Interamericana. 2006.
3. Matute A.J, Hak E, Schurink C.A.M, McArthur A, Alonso E, (et al) Resistance of uropathogens in symptomatic urinary tract infections in Leon, Nicaragua. 2004 May; 23(5):506-9.
4. Bours P.H.A, Polak R., Hoepelman A.I.M, Delgado E, Jarquin A, Matute A.J, Increasing resistance in community acquired-urinary tract infectious in latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines Departament of internal medicine and infectious diseases, Departamente of internal medicine, Utrecht, the Netherlands. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (UNAN) león, Nicaragua. International Journal of infectious diseases February, 25, 2010.
5. Padilla LM. "Comportamiento clínico epidemiológico y de laboratorio de las infecciones de vías urinarias, en pacientes atendidos en el departamento de Medicina Interna del HEODRA en la ciudad de León de Junio – Diciembre 2002.
6. Moreno Toval J. Etiología y patrón de resistencia antimicrobiana en pacientes con Infección de Vías Urinarias que acuden al servicio de Medicina Interna del HEODRA de la ciudad de León en el período de Julio 2007 a Diciembre 2008.
7. Gupta, Kalpana ana stemm, Walter E. Outcomes associated with trimethoprim /sulphamethoyazole (TMP/SMX) Therapy in TMP/SMX Resistant communitgacquired UTI. International Tournal of Antimicrobial Angents. 2002: 19: 554 –556.

8. Mandell, Douglas and Bennetts. Principles and Practice of infectious Diseases. Fourth Edition 2005. Vol. 1. Pag. 662-687.
9. Vasquez Hidalgo A. Eficacia de medicamentos en enfermedades infecciosas administrados en pacientes adultos. Clínica asistencial Soyapango, San salvador el Salvador 1997-2000.
10. Gallardo Luna M. G. MG, Magaña Aquino M. Andrade Rodríguez, H. J, Jiménez de la Torre M. J. (et al) /Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Resistencia a fármacos empleados en infección de vías urinarias en pacientes de primer contacto en una Unidad de Medicina Familiar del IMSS. México D.F. vol. 28, núm. 1, enero-marzo 2008
11. Leonés Salido E, Banderas Donaire M J y Jiménez Sánchez A. Etiología y resistencias bacterianas de las infecciones urinarias en un centro de salud rural. *medicina de Familia. España* 2002; 3:34-8.
12. Rodríguez López F C, Franco Álvarez de Luna F, Gordillo Urbano R M. y Ibarra González A. Microorganismos aislados de muestras de orina procedentes de la comunidad y patrón de sensibilidad en un periodo de 12 años. *Rev. Esp Quimioterap. España* 2005; 18:159-167.
13. Carranza, M. A., D. Rodríguez y J. Díaz, "Etiología y resistencia bacteriana de las infecciones urinarias en pacientes hospitalizados en el Centro Médico Naval entre enero y diciembre de 2003", *Rev. Soc. Per. Med. Inter. Perú* 2003; 16:5-13.
14. Vindell P. R "ESTUDIO MICROBIOLÓGICO DE INFECCIONES DEL TRACTOURINARIO EN MUJERES EMBARAZADAS", en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del HEODRA en la ciudad de León de Junio del 2002 – Noviembre del 2004.
15. Alonso B, Bernadá M, Pereda M y Traversa M. Infección urinaria en niños: agentes patógenos y sensibilidad antibiótica. *Arch. Pediatr. Urug.* 2001;72: 268-273.



16.Hardman Joel G. [et al] GOODMAN and GILMAN Bases Farmacológicas de la Terapéutica.10º edición Mc Graw Hill Interamericana. México 2002.

# Anexos.

Cuadro1 Características socio demográficas de pacientes con infecciones del tracto urinario (%) ingresados al hospital Victoria Motta, Jinotega, de enero 2009 a junio 2010.

<b>Características</b>	<b>Masculino (n=24)</b>	<b>Femenino (n=76)</b>	<b>Total (n=100)</b>
<b>Edad (años):*</b>			
≤14	44	56	23
15-29	10	90	41
30-49	32	68	31
≥ 50	0	100	5
<b>Procedencia:</b>			
Urbano	23	77	64
Rural	25	75	36
<b>Sala:*</b>			
Medicina Interna	30	70	47
Ginecología	0	100	29
Pediatría	40	60	20
Cirugía	50	50	4

\* Valor de  $p \leq 0.05$ .

Fuente: secundaria

Cuadro 2 Principales agentes en pacientes con infecciones del tracto urinario (%), según sexo, ingresados al hospital Victoria Motta, Jinotega, de enero 2009 a junio 2010

<b>Agentes</b>	<b>Masculino (n=24)</b>	<b>Femenino (n=76)</b>	<b>Total (n=100)</b>
<i>E. coli</i>	50	71	66
<i>K. pneumoniae</i>	13	5	7
<i>Enterobacter cloacae</i>	17	3	6
<i>Pantoea agglomerans</i>	0	6	5
<i>E. hermanii</i>	8	3	4
<i>Proteus</i>	8	3	4
<i>Acinetobacter spp</i>	0	3	2
<i>Enterobacter fergusonii</i>	0	3	2
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	4	1	2
No crecimiento	0	3	2

Fuente: secundaria

Cuadro 3 Perfil de sensibilidad antimicrobiana en pacientes con infecciones del tracto urinario (%), ingresados al hospital Victoria Motta, Jinotega, de enero 2009 a junio 2010.

<b>Antibióticos</b>	<b>Sensibilidad (n=100)</b>	<b>Resistencia (n=100)</b>
Ciprofloxacina	71	22
Nitrofurantoína	70	5
Levofloxacina	19	5
Aztreonam	26	3
Imipenem	76	--
Ceftriaxona	63	6
Gentamicina	71	24
Ampicilina	11	79
Amikacina	85	5
Cefotaxima	19	6
Ceftrazidima	3	3
Trimetoprin sulfa	12	28
Doxiciclina	--	2

Fuente: secundaria

Cuadro 4 Perfil de sensibilidad (**S**) y resistencia (**R**) de los principales agentes etiológicos en pacientes con infecciones del tracto urinario (%), ingresados al hospital Victoria Motta, Jinotega, de enero 2009 a junio 2010.

Antibióticos	E. coli (n=66)		K. pneumonia (n=7)		Enterobacter cloacae (n=6)		Pantoea agglomerans (n=5)		E. hermannii (n=4)		Proteus (n=4)	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Ciprofloxacina	71	23	100	0	17	0	40	60	100	0	75	0
Nitrofurantoína	70	3	86	0	17	0	60	0	100	0	50	50
Levofloxacina	19	6	0	14	17	0	40	0	25	0	50	0
Aztreonam	26	5	29	0	0	0	20	0	50	0	0	0
Imipenem	76	--	71	--	34	--	80	--	100	--	75	--
Ceftriaxona	63	5	43	0	17	0	80	0	50	0	75	0
Gentamicina	71	21	57	43	34	0	60	40	100	0	75	25
Ampicilina	11	79	14	100	0	33	0	80	0	100	25	50
Amikacina	85	3	57	29	34	0	100	0	75	0	75	0
Cefotaxima	19	5	14	14	0	0	40	0	25	0	50	0
Ceftrazidima	3	2	0	0	0	0	0	0	25	0	0	0
Trimetoprin sulfa	12	27	0	57	17	0	0	40	25	0	50	0
Doxiciclina	--	2	--	0	--	0	--	0	--	25	--	0

Fuente: secundaria

“Comportamiento clínico y patrón de resistencia antimicrobiana de las infecciones del tracto urinario en pacientes ingresados en el hospital Victoria Motta, Jinotega, de enero 2009 – junio 2010.”

**I. Datos generales:**

1. No. Ficha: \_\_\_\_\_
2. No. Expediente: \_\_\_\_\_
3. Servicio: \_\_\_\_\_
4. Edad: \_\_\_\_\_
5. Sexo: \_\_\_\_\_
6. Procedencia:
  - a. Rural
  - b. Urbana\_\_

**II. Hallazgos clínicos:**

7. Síntomas:
  - a. Náuseas y Vómitos
  - b. Disuria
  - c. Dolor en Flanco
  - d. Urgencia
  - e. Frecuencia
  - f. Escalofríos
  - g. Otros: \_\_\_\_\_
8. Signos:
  - a. Fiebre > **37.8**
  - b. Leucocituria
  - c. Bacteriuria
  - d. Sensibilidad Supra púbica
  - e. Otros: \_\_\_\_\_

**III. DATOS DE LABORATORIO**

9. Fecha y hora de recepción del cultivo: \_\_\_\_\_

10. Agente causal: \_\_\_\_\_

11. Antibiograma:

a. Resistencia: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

b. Sensibilidad: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



