

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA EN
UROPATÓGENOS AISLADOS DE PACIENTES
GERIÁTRICOS EN LA CLÍNICA CENTENARIO
PERUANO JAPONESA, ENERO 2014-OCTUBRE 2016**

TESIS

PRESENTADA POR BACHILLER

JACQUELINE VANESSA MIRANDA SANABRIA

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

LIMA-PERÚ

2018

ASESOR

Dr. Joseph Pinto

AGRADECIMIENTO

Me gustaría agradecer a las personas que de diferentes maneras han colaborado no solo en el presente trabajo sino en mi formación académica.

Al Dr. Hugo Segami y a Selena Sánchez por darme la oportunidad de ingresar no solo a mi primer trabajo sino a mi segundo hogar: el laboratorio. Gracias Sele, siempre serás mi maestra.

Domo Arigato Dr. Segami y Dr. Máximo Camiña por su invaluable apoyo durante todos estos años, sin Uds. no hubiera podido seguir la meta que me trace hace 7 años. Gracias a ambos por sus consejos y su comprensión.

A la Dra. Tamy Yamamoto, por su gentileza y todas las facilidades brindadas para poder llevar a cabo este estudio. Gracias por la confianza depositada en mí.

Al Dr. Joseph Pinto por la orientación y supervisión en la realización del presente trabajo. Gracias por transmitirnos su pasión por la ciencia.

A mis amigos del Laboratorio de la Clínica Centenario Peruano Japonesa, en especial al mejor equipo de Guardia: Lourdes, Nelly, Cesar, Jacky, Patty, Dante, Meche, Lizbeth, Hugo, Fernando, Cristian y Liz. Me siento muy afortunada de contar con Uds. Gracias por su amistad, paciencia y todos los momentos compartidos.

DEDICATORIA

A mis padres por su amor y apoyo incondicional

A mis futuros pacientes

RESUMEN

Objetivos: Describir los mecanismos de resistencia bacteriana en los uropatógenos aislados de pacientes geriátricos en la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014-Octubre 2016.

Métodos: Se consolidaron los resultados de urocultivos de 1389 pacientes adultos mayores. La identificación bacteriana, los patrones de susceptibilidad y la detección de mecanismos de resistencia se analizó mediante el sistema Vitek® 2 y pruebas de disco difusión. La susceptibilidad se evaluó en función de las concentraciones mínimas inhibitorias establecidas por la CLSI.

Resultados: El 41.7% de cepas de *Escherichia coli* y 50,9% de *Klebsiella pneumoniae* fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido. En *Pseudomonas aeruginosa* la producción de Carbapenemasas se detectó en 60% de los aislamientos y en 55,5% presentaron impermeabilidad asociada. No se encontró diferencias en la distribución de BLEE en relación a la procedencia ni subgrupo etario geriátrico. La modificación de sitio activo (PBP) y la inactivación enzimática por penicilinasas se presentó en la misma proporción en *Enterococcus faecalis* (7,84%). La resistencia aminoglucósidos estuvo mediada por la producción de enzimas acetiltransferasas en donde la asociación ANT(2'')-I + AAC(3)-II se presentó en *E. coli* (27,1%), *K. Pneumoniae* (46,7%) y *P. mirabilis* (84,6%) en mayor proporción en relación al total de enzimas producidas.

Conclusiones: El mecanismo de resistencia más frecuente fue la inactivación enzimática de betalactámicos y aminoglucósidos. Los pacientes mayores de 60 años presentaron diferencias en los agentes etiológicos y en las proporciones de susceptibilidad y mecanismos de resistencia de los uropatógenos en comparación con adultos entre 18-59 años.

Palabras clave: Resistencia bacteriana, mecanismos de resistencia, Infección urinaria, Geriatría.

ABSTRACT

Objectives: To describe the mechanisms of bacterial resistance in uropathogens isolated from geriatric patients at the Centenary Peruvian Japanese Clinic, January 2014-October 2016.

Methods: Results of urocultures of 1389 patients over 60 years old were consolidated. Bacterial identification, susceptibility patterns and detection of resistance mechanisms were analyzed using the Vitek® 2 system and disk diffusion tests. The susceptibility was evaluated as a function of minimum inhibitory concentrations established by the CLSI.

Results: 41.7% of strains of *Escherichia coli* and 50.9% of *Klebsiella pneumoniae* were producers of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL). In *Pseudomonas aeruginosa* the production of carbapenemases was detected in 60% of the isolates and in 55.5% they presented associated impermeability. No differences were found in the distribution of ESBL in relation to source or geriatric age subgroup. The active site modification (PBP) and the enzymatic inactivation by penicillinase were present in the same proportion in *Enterococcus faecalis* (7.84%). The aminoglycoside resistance was mediated by the production of acetyltransferase enzymes in which the ANT(2'')-I + AAC (3)-II association was present in *E. coli* (27.1%), *K. pneumoniae* (46,7%) and *P. mirabilis* (84.6%) in greater proportion in relation to the total number of enzymes produced.

Conclusions: The most frequent mechanism of resistance was the enzymatic inactivation of beta-lactams and aminoglycosides. Patients older than 60 years had differences in etiologic agents and in the proportions of susceptibility and resistance mechanisms of uropathogens compared to adults aged 18-59 years.

Key words: Bacterial resistance, mechanisms of resistance, urinary infection, Geriatrics.

INTRODUCCIÓN

La presente investigación busca describir los mecanismos de resistencia bacteriana y los patrones de susceptibilidad de los uropatógenos aislados de pacientes geriátricos en la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014-Octubre 2016; y a partir del análisis de estos datos determinar si existe asociación entre los patrones de susceptibilidad en relación a la procedencia, edad de los pacientes y producción de betalactamasas de espectro extendido.

Se inició este estudio a raíz de la alerta epidemiológica emitida por la Organización Mundial de la Salud sobre los altos niveles de resistencia bacteriana que en muchos casos están dejando inefectivos los antimicrobianos que poseemos como arsenal terapéutico comprometiendo la capacidad de tratar infecciones convirtiéndose así en un problema de salud pública global.

La resolución de un problema inicia con la identificación del inconveniente es entonces primordial conocer a fondo la real situación a fin de enfrentarla. En la literatura internacional hay numerosas investigaciones sobre resistencia bacteriana, vigilancias epidemiológicas sobre cómo afecta este problema a sus poblaciones; sin embargo cuando inicié en la búsqueda de información local, encontré escasos estudios en el Perú dirigidos a evaluar los mecanismos de resistencia, la mayoría se limitan a describir los patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos que presentan los microorganismos aislados de pacientes adultos, pero ninguno considera a los pacientes mayores de 60 años como una población de características particulares que demanda un análisis dirigido, sobre todo ahora que la población geriátrica es creciente en nuestro país, es una necesidad hacerlo.

Esta situación me motivó a abordar el tema en una de las infecciones más comunes como es la infección del tracto urinario y que en pacientes geriátricos es la primera causa de bacteriemia y sepsis.

Para lograr los objetivos trazados, se elaboró una base de datos con los registros de urocultivos de la Clínica Centenario Peruano Japonesa en el periodo Enero 2014- Octubre 2016.

En el análisis de las variables cualitativas se empleó estadística descriptiva. Adicionalmente se realizó el análisis para conocer la distribución de las variables cuantitativas. Para determinar si existen diferencias en los patrones de

susceptibilidad antimicrobiana se empleó el test de Chi-cuadrado. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de significancia del 95%.

El estudio presenta los siguientes capítulos:

En el Capítulo I: se presenta el planteamiento y formulación del problema. Así como la justificación, los objetivos trazados y el propósito de ejecutar esta investigación.

En el Capítulo II se aborda los antecedentes y la base teórica sobre infecciones urinarias en pacientes adultos mayores, antimicrobianos y los mecanismos de resistencia. Se describen las variables y se realiza la definición operacional de términos.

En el Capítulo III Se describe el diseño metodológico y la técnica de recolección, procesamiento y análisis de datos.

En el Capítulo IV se muestran los resultados y se realiza la discusión en relación a otros estudios.

En el Capítulo V se presentan las conclusiones y recomendaciones.

ÍNDICE

CARÁTULA	I
ASESOR.....	II
AGRADECIMIENTO	III
DEDICATORIA	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT.....	VI
INTRODUCCIÓN.....	VII
ÍNDICE	IX
LISTA DE TABLAS	XI
LISTA DE GRÁFICOS	XVI
LISTA DE ANEXOS	XVII
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	2
1.2.1. GENERAL	2
1.2.2. ESPECÍFICOS	2
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	3
1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO.....	4
1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....	4
1.6. OBJETIVOS	4
1.6.1. GENERAL	4
1.6.2. ESPECÍFICOS	4
1.7. PROPÓSITO	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	6
2.2. BASE TEÓRICA.....	11
2.3. MARCO CONCEPTUAL.....	20
2.4. HIPÓTESIS	21
2.4.1 GENERAL	21

2.4.2. ESPECÍFICOS	21
2.5. VARIABLES	22
2.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS.....	22
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	24
3.1. DISEÑO METODOLÓGICO	24
3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	24
3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN	24
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	24
3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	25
3.4. DISEÑO Y RECOLECCIÓN DE DATOS	25
3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	25
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	27
4.1. RESULTADOS.....	27
4.2. DISCUSIÓN	60
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	68
5.1. CONCLUSIONES	68
5.2. RECOMENDACIONES	69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
ANEXOS	81

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Distribución de la población de pacientes geriátricos con urocultivos positivos según género. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	27
Tabla 2	Distribución de los pacientes adultos mayores con urocultivos positivos según subgrupos etarios. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	28
Tabla 3	Distribución del género de acuerdo a los subgrupos etarios. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	28
Tabla 4	Distribución de la frecuencia de uropatógenos aislados. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	29
Tabla 5	Distribución de la frecuencia de uropatógenos aislados según procedencia. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	29
Tabla 6	Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Escherichia coli</i> según procedencia del paciente. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	30
Tabla 7	Perfil de susceptibilidad a Ciprofloxacino, Nitrofurantoina y Ampicilina en cepas de <i>Escherichia coli</i> según procedencia. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	31
Tabla 8	Riesgo de presentar resistencia a antimicrobianos en cepas de <i>Escherichia coli</i> según procedencia. Clínica Centenario Peruano	

	Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	32
Tabla 9	Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Klebsiella pneumoniae</i> según procedencia del paciente. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	33
Tabla 10	Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Proteus mirabilis</i> según procedencia del paciente. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	34
Tabla 11	Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> según procedencia del paciente. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	35
Tabla 12	Perfil de susceptibilidad a Gentamicina en cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> según procedencia. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	35
Tabla 13	Riesgo de presentar resistencia a Gentamicina en cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> según procedencia. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	36
Tabla 14	Distribución de cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR y MDR de acuerdo a la procedencia. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	36
Tabla 15	Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Enterococcus faecalis</i> según procedencia del paciente. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	37
Tabla 16	Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Escherichia coli</i> de acuerdo a subgrupo etario. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	38

Tabla 17	Perfil de susceptibilidad a nitrofurantoina, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, amikacina y cefuroxima en cepas de <i>Escherichia coli</i> según subgrupo etario. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	39
Tabla 18	Riesgo de presentar resistencia a antimicrobianos en cepas de <i>Escherichia coli</i> según subgrupo etario. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	40
Tabla 19	Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Klebsiella pneumoniae</i> de acuerdo a subgrupo etario. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	41
Tabla 20	Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Proteus mirabilis</i> de acuerdo a los subgrupo etario. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	42
Tabla 21	Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> de acuerdo al subgrupo etario. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	43
Tabla 22	Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Enterococcus faecalis</i> de acuerdo a subgrupo etario. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	43
Tabla 23	Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Escherichia coli</i> en aislamientos BLEE positivos y BLEE Negativos. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	44
Tabla 24	Perfil de susceptibilidad a Ampicilina-Sulbactam, Amikacina, Gentamicina, Ciprofloxacino, TMP-SX y Nitrofurantoina en cepas de <i>Escherichia coli</i> productoras y no productoras de BLEE.....	45

Tabla 25	Riesgo de presentar resistencia a antimicrobianos en cepas de <i>Escherichia coli</i> productoras de betalactamasas de espectro extendido. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	46
Tabla 26	Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Klebsiella pneumoniae</i> en aislamientos BLEE positivos y BLEE Negativos. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	47
Tabla 27	Perfil de susceptibilidad a Gentamicina, Ciprofloxacino, TMP-SX y Nitrofurantoina en cepas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productoras y no productoras de BLEE.....	47
Tabla 28	Riesgo de presentar resistencia a antimicrobianos en cepas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productoras de betalactamasas de espectro extendido. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	48
Tabla 29	Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Proteus mirabilis</i> en aislamientos BLEE positivos y BLEE Negativos. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	49
Tabla 30	Perfil de susceptibilidad a Gentamicina, Ciprofloxacino y TMP-SX en cepas de <i>Proteus mirabilis</i> productoras y no productoras de BLEE.....	50
Tabla 31	Riesgo de presentar resistencia a antimicrobianos en cepas de <i>Proteus mirabilis</i> productoras de betalactamasas de espectro extendido. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	50
Tabla 32	Producción de betalactamasas de espectro extendido según género.	

	Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	51
Tabla 33	Distribución de betalactamasas de espectro extendido de acuerdo a los subgrupos etarios de pacientes geriátricos en la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	51
Tabla 34	Frecuencia de betalactamasas de espectro extendido por microorganismo. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	52
Tabla 35	Distribución de betalactamasas de espectro extendido en relación a la procedencia de los urocultivos de pacientes geriátricos en la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	53
Tabla 36	Producción de Betalactamasas de espectro extendido tipo CTX-M según microorganismo. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	53
Tabla 37	Enzimas modificadoras de aminoglucósidos producidas por uropatógenos aislados de pacientes geriátricos de la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	54
Tabla 38	Mecanismos de resistencia bacteriana presentes en los aislamientos de <i>Enterococcus faecalis</i> aislados de urocultivos de paciente geriátricos. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	55

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Histograma de la distribución por edades de los pacientes geriátricos con urocultivos positivos. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	27
Gráfico 2	Distribución anual de mecanismos de resistencia a Betalactámicos en <i>Escherichia coli</i> aisladas de urocultivos de pacientes geriátricos de la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	56
Gráfico 3	Distribución anual de mecanismos de resistencia a Betalactámicos en <i>Klebsiella pneumoniae</i> aisladas de urocultivos de pacientes geriátricos de la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	57
Gráfico 4	Distribución anual de mecanismos de resistencia a Betalactámicos en <i>Proteus mirabilis</i> aisladas de urocultivos de pacientes geriátricos de la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	58
Gráfico 5	Distribución anual de mecanismos de resistencia a Betalactámicos en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aisladas de urocultivos de pacientes geriátricos de la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	58
Gráfico 6	Distribución anual de impermeabilidad a Carbapenems en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aisladas de urocultivos de pacientes geriátricos de la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.....	59

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1	Operacionalización de variables.....	82
Anexo 2	Instrumento.....	83
Anexo 3	Validez de instrumento - Consulta de expertos.....	85
Anexo 4	Matriz de consistencia.....	91

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para abordar este problema es preciso remontarnos en la historia, exactamente hasta 1928, cuando Fleming descubrió el primer antibiótico; marcando un hito en la medicina, iniciando de esta forma la era moderna de los antibióticos, marcando un punto de inflexión en la mortalidad debido a enfermedades infecciosas en el siglo XX, en ese momento se pensó haber encontrado la cura definitiva para las infecciones¹.

En la actualidad; más de 87 años después, nos enfrentamos nuevamente a un futuro incierto, las bacterias han desarrollado mecanismos de adaptación frente a la acción de antimicrobianos, constituyendo a la fecha un problema de salud pública que afecta sobre todo a países en vías de desarrollo como el nuestro, no solo por presentar según reportes, las cifras más altas de resistencia bacteriana sino porque no contamos con los recursos para adquirir nuevas generaciones de antimicrobianos, cuando nos enfrentemos a cepas en las que el arsenal actual es inefectivo^{2,3}.

Esta tendencia a la aparición de cepas resistentes frente a varios grupos de antimicrobianos se ha visto impulsada debido al inapropiado uso de antibióticos, la automedicación y el incumplimiento terapéutico que priman en nuestra población^{4,5}. Las consecuencias negativas del incremento de la resistencia bacteriana se ven expresadas en términos de morbilidad, mortalidad y gastos sanitarios derivados de la atención clínica que amenazan la sostenibilidad de nuestro precario sistema de salud⁶.

La Resistencia bacteriana es un problema que debemos de afrontar al igual que el cambio de la dinámica poblacional, nuestra población está envejeciendo a un ritmo acelerado motivo por el cual debe recibir más atención por parte de los encargados de la formulación de políticas públicas en salud. Este grupo etario presenta mayores tasas de morbilidad y mortalidad debido a enfermedades infecciosas supereditado a los cambios morfofisiológicos del proceso de envejecimiento^{7, 8, 9, 10}.

En pacientes geriátricos, la infección del tracto urinario ocupa el segundo lugar entre los procesos infecciosos y es la principal causa de bacteriemia y sepsis. Estos cuadros se tratan en la mayoría de los casos de forma empírica a la búsqueda de cura clínica y así evitar complicaciones, el tratamiento se basa en la etiología más probable del cuadro y la sensibilidad esperada en los patógenos^{11,12,13}.

Aunque la asociación entre la avanzada edad y la resistencia bacteriana es conocida en la literatura, no se encontró estudios locales que describan los mecanismos de resistencia en las cepas bacterianas que afectan a pacientes mayores de 60 años y solo encontramos estudios que se limitan a describir los patrones de susceptibilidad de los uropatógenos de la población adulta, en la cual incluyen a los adultos mayores a pesar que por las características mencionadas, ellos requieren un análisis independiente. Se considera entonces necesario evaluar la resistencia bacteriana en esta población a fin de optimizar sus alternativas terapéuticas.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. GENERAL

- ¿Cuáles son los mecanismos de resistencia bacteriana en los uropatógenos aislados de pacientes geriátricos en la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016?

1.2.2. ESPECÍFICOS

- ¿Cuáles son las especies bacterianas aisladas en infecciones del tracto urinario en pacientes geriátricos?.
- ¿Cuál es el patrón de susceptibilidad antimicrobiana de los gérmenes aislados en urocultivos de pacientes geriátricos?
- ¿Hay alguna diferencia en los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en pacientes ambulatorios en comparación a los hospitalizados?
- ¿Hay alguna diferencia en los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en los subgrupos etarios de pacientes geriátricos?
- ¿Hay alguna diferencia en los patrones de susceptibilidad antimicrobiana entre cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido y cepas no productoras?

- ¿Hay alguna asociación entre las características del paciente y la producción de betalactamasas de espectro extendido?

1.3. JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN TEÓRICA

La diseminación de resistencia antimicrobiana es considerada por la Organización Mundial de la Salud como un problema internacional de salud pública, es por este motivo que en setiembre del 2001, publica la estrategia para la contención de la resistencia antimicrobiana, en donde sugiere realizar intervenciones a fin de retrasar y reducir la propagación de cepas resistentes, incluyendo como medida clave: la vigilancia epidemiológica.

JUSTIFICACIÓN PRÁCTICA

En nuestro país, varios grupos de investigación han conducido estudios para evaluar los patrones de resistencia antimicrobiana en pacientes ambulatorios y hospitalizados en cepas aisladas en población pediátrica, adultos y en pacientes oncológicos. En muchos estudios se incluyen a los pacientes adultos mayores en un solo grupo con los adultos, lo que no permite dilucidar la situación epidemiológica en la que se encuentran los pacientes geriátricos. Solo se encontró un estudio realizado por Ruiz¹⁴ en 1989 que describe el perfil de susceptibilidad de cepas de uropatógenos aisladas en pacientes mayores de 60 años, pero no describe los mecanismos de resistencia. Si partimos de lo reportado en estudios extranjeros, los cuales refieren que la población geriátrica presenta una variación no solo en la frecuencia de uropatógenos sino también cifras más elevadas de resistencia, es necesario evaluar estos datos en nuestra población ya que permitirá hacer frente a esta situación problemática.

JUSTIFICACIÓN METODOLÓGICA

En el estudio se evaluará los datos obtenidos de toda la población, lo que nos proporcionará resultados más confiables sobre los mecanismos de resistencia y patrones de susceptibilidad que se presentan en los uropatógenos aislados en pacientes geriátricos, de esta manera los resultados podrán extrapolarse a otros pacientes del mismo grupo etario y que cuenten con las mismas condiciones socioeconómicas.

JUSTIFICACIÓN ECONÓMICA SOCIAL

El conocimiento de los mecanismos de resistencia y patrones de susceptibilidad antimicrobiana contribuye al uso racional de antibióticos, facilitando la elección del tratamiento empírico en pacientes geriátricos. Un tratamiento empírico adecuado desde el inicio se traduce en una menor duración de la enfermedad y disminuye los gastos de atención sanitaria y la carga económica para las familias y el sistema de salud pública.

Persiguiendo estas metas, se decide emprender este estudio.

1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO

El presente estudio busca describir los mecanismos de resistencia bacteriana en los uropatógenos aislados de pacientes geriátricos en la Clínica Centenario Peruano Japonesa, durante el periodo 2014-2016.

1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Los resultados que se obtenga de esta investigación no se pueden extrapolar a otras poblaciones con un perfil socio económico distinto.

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. GENERAL

- Describir los mecanismos de resistencia bacteriana en los uropatógenos aislados de pacientes geriátricos en la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

1.6.2. ESPECÍFICOS

- Describir las especies bacterianas aisladas en infecciones del tracto urinario en pacientes geriátricos.
- Describir el patrón de susceptibilidad antimicrobiana en gérmenes aislados de urocultivos de pacientes geriátricos.
- Determinar si existe asociación entre los patrones de susceptibilidad y la procedencia de los pacientes.
- Determinar si existe asociación entre los patrones de susceptibilidad y la edad de los pacientes.
- Determinar si existe asociación entre los patrones de susceptibilidad y la producción de Betalactamasas de espectro extendido.

- Determinar si existe asociación entre las características del paciente y la producción de betalactamasas de espectro extendido.

1.7. PROPÓSITO

Contribuir a mejorar el uso racional de antibióticos y facilitar la elección del tratamiento empírico óptimo, basados en los datos que se obtengan del estudio de los mecanismos de resistencia bacteriana y patrones de susceptibilidad que estén presentes en los uropatógenos aislados de pacientes geriátricos en la Clínica Centenario Peruano Japonesa.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Khawcharoenporn y sus colegas condujeron un estudio retrospectivo en Tailandia, “Infecciones del tracto urinario debido a Enterobacterias multidrogo-resistentes”, en el cual buscaron determinar los patrones de resistencia antibiótica, factores de riesgo y selección empírica apropiada de antibióticos en infecciones del tracto urinario (ITU) por enterobacterias multidrogo-resistentes (MDR) las que eran resistentes a por lo menos 3 grupos de antibióticos. Contaron con 413 pacientes de los cuales 83 (19%) tuvo una ITU por MDR, los tres patrones más frecuentes fueron resistencia combinada a penicilinas, fluoroquinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol 18/86 (21%), el segundo patrón combina resistencia a penicilinas, TMP-SMX y aminoglucósidos 11/86 (13%) y el tercero incluye resistencia a penicilinas, fluoroquinolonas, TMP-SMX 8/86 (9%). También encontraron que la mayoría de aislamientos MDR (76%) no producen Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE). Entre las cepas no productoras de BLEE, el hallazgo más común fue la resistencia a fluoroquinolonas por lo que sugieren que en su población de pacientes con factores de riesgo para ITU por MDR no se debería usar fluoroquinolonas como terapia empírica¹⁵.

En España Faus Felipe y colaboradores realizaron un estudio prospectivo bajo el título “Infecciones de tracto urinario en pacientes ancianos institucionalizados. Incidencia y factores de riesgo de resistencias bacterianas”, encontrando que los organismos con mayor prevalencia son *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*, los que presentan tasas elevadas de resistencia frente a quinolonas y sulfametoxazol, así también encontraron que el tratamiento oral con fosfomicina presenta el mayor porcentaje de sensibilidad 97%. *Escherichia coli*, constituye solo el 50% de sus aislamientos, representando un porcentaje más bajo en comparación a lo obtenido en población adulta, es así que en el grupo de adultos mayores hay más heterogeneidad en la etiología pareciendo estreptococos del grupo B, *Proteus sp* y *Pseudomonas sp*; siendo destacable el aislamiento de microorganismos como

Acinetobacter y *Providencia* que presentan una alta resistencia intrínseca y son propias del ambiente intrahospitalario¹⁶.

Pak - Leung Ho y colaboradores en China, ejecutaron el estudio “Alta carga de betalactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* de pacientes geriátricos” Este estudio muestra una alta carga de *E. coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en su región, donde aproximadamente la mitad de todos los aislamientos de cepas BLEE positivas se obtienen a partir de pacientes mayores de 75 años. Estas representan en el 2012, 30.8% de todos los aislamientos de *E. coli*. Sus datos corroboran trabajos anteriores que a mayor edad hay más riesgo de adquirir una cepa BLEE. Ellos concluyen que en vista a sus resultados, se debe usar con cautela las cefalosporinas como parte de la terapia empírica para infecciones por *E. coli*. En población geriátrica dada la alta frecuencia de resistencia, no solo en su país sino en otros en donde la carga de BLEE también sea alta¹⁷.

Mahesh y colaboradores en la India, en su trabajo “Infecciones del tracto urinario en ancianos” estudiaron los patrones de resistencia bacteriana en uropatógenos que afectan a ese grupo etario, encontrando que 93 de 194 aislamientos de *E. coli* (47.94%) eran cepas productoras de betalactamasas. Incluyendo todas las bacterias gramnegativas 56.2% eran BLEE positivas pero la mayor resistencia que encontraron fue para el grupo de fluoroquinolonas con un 79.9%¹⁸.

En Suecia, Bloom y su equipo de investigadores en su estudio “Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en ancianos que residen en asilos en comparación a los que viven en sus hogares” evaluaron la prevalencia de carga fecal de *Escherichia coli* BLEE positiva en estos dos grupos compuestos por un total de 160 personas. No encontraron diferencia significativa en las dos poblaciones. La prevalencia promedio fue 10%, además todos los aislamientos fueron susceptibles a imipenem y amikacina¹⁹.

Sanchez y colaboradores en Estados Unidos, en su investigación “Incremento en la resistencia bacteriana en *Escherichia coli* en pacientes geriátricos ambulatorios en comparación a la población adulta en EEUU, 2000-2010”, encontraron que la resistencia crece más rápido en la población geriátrica en todas las especies que

aislaron. El mayor incremento en resistencia fue para ciprofloxacino 9.4% y 23.5% en adultos y adultos mayores respectivamente, en el caso de TMP-SX aumento de 4.3% a 10.5%¹³.

ANTECEDENTES REGIONALES

Castro-Orozco y colaboradores realizaron el estudio “Patrones de resistencia antimicrobiana en uropatógenos gramnegativos aislados de pacientes ambulatorios y hospitalizados Cartagena, 2005-2008”, encontraron una menor actividad in vitro frente a ampicilina/sulbactam y cefuroxima en enterobacterias. En el caso de *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae* la resistencia frente a amoxicilina/ácido clavulánico fue superior a la reportada en otros estudios, encontrándose entre 50-80%. Por sus hallazgos, ellos sugieren que en el tratamiento empírico de su población se puede usar nitrofurantoina, ceftriaxona, cefotaxima y amikacina²⁰.

Guzman-Blanco y colaboradores condujo la investigación “Enterobacterias nosocomiales productoras de betalactamasas en América Latina”, ellos encontraron que hasta 32 % de *Escherichia coli* y 58% de *Klebsiella pneumoniae* fueron cepas BLEE positivas, cifras que son más altas que las encontradas en otras partes del mundo. En la región, entre 11% a 25% de aislamientos de *E. coli* y 45-53% de *Klebsiella pneumoniae* no fueron susceptibles a cefalosporinas de tercera generación. Los antibióticos que quedan con una susceptibilidad mayor a 90% son carbapenems, tigeciclina, y colistina. Los autores sugieren que estrategias de control de infecciones, y vigilancias regionales son necesarias para mitigar este problema de salud pública²¹.

Sanchez Pardo y colaboradores en Colombia, encontraron que *E. coli* presenta una alta resistencia a la ampicilina 54,8% motivo por el cual no es adecuado para uso empírico. Resalta el incremento en la resistencia a quinolonas las cuales presentaban una resistencia de 24.1% en el 2009, y 32.4% en el 2013, mostrando su reducida utilidad en el manejo empírico de infecciones urinarias. La resistencia a carbapenems presenta porcentajes muy bajos con un promedio de 0,02% y 0,06% para meropenem y ertapenem respectivamente. De las cepas de *Escherichia coli* 5.3% fueron BLEE positivas. En *Klebsiella pneumoniae*, la cifra fue mayor con un 11.58%. El tercer agente en frecuencia fue *Proteus mirabilis* (6%), este germen

muestra una resistencia para ciprofloxacino de 2,36% siendo de elección en el tratamiento dirigido, mas no empírico por su baja frecuencia. Concluyen que para su población en el caso de *E coli* quedan como alternativas terapéuticas el empleo fosfomicina, cefuroxima y nitrofurantoina, los cuales presentan tasas de sensibilidad altas con 99%, 92,8 y 90,4 respectivamente²².

Chavez-Valencia y colaboradores, investigaron en México, la etiología en infecciones urinarias no complicadas y la resistencia antimicrobiana para lo cual analizaron las cepas aisladas de urocultivos en el sistema automatizado Vitek® 2. En total, incluyeron 404 cultivos que presentaron desarrollo, 164 de hospitalizados y 240 de pacientes ambulatorio. En el primer grupo fue más frecuente el aislamiento de *Escherichia coli*, seguida de *Enterococcus sp* y *Klebsiella pneumoniae*, mientras que en los hospitalizados fueron *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y levaduras. En los pacientes ambulatorios el 50 % de las cepas de *E. coli* presentaron resistencia a fluoroquinolonas y 66 % a sulfas; en los hospitalizados, 66 y 71% de las *E. coli* fueron resistentes a sulfas y fluoroquinolonas respectivamente. 38 % de *P.aeruginosa* fue resistente a carbapenémicos y aminoglucósidos y 100 % a piperacilina; los enterococos presentaron resistencia a las fluoroquinolonas en un 50%. Los investigadores concluyen que el uropatógeno más frecuente fue *Escherichia coli* y dada la resistencia que presenta a los antimicrobianos más prescritos, los investigadores sugieren adecuar los fármacos de primera línea y resaltan la importancia disminuir la resistencia bacteriana a través de programas de control de antibióticos²³.

En Cuba, García Castellanos y su equipo ejecutaron el estudio “Mecanismos de resistencia a betalactámicos en bacterias Gram negativas”, todo el análisis microbiológico se realizó en el sistema Vitek® 2, se identificaron 623 cepas de *E. coli*, 159 de *K. pneumoniae*, 155 de *P. aeruginosa* y 95 aislamientos de *Enterobacter* spp. El 22,2% del total de aislamientos de enterobacterias producían betalactamasas de espectro extendido. La impermeabilidad a Carbapenems estuvo presente en 3.9% de las cepas aisladas, en la mayor parte de los casos en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*. La producción de carbapenemasas (0,3 %) solo se presentó en *Enterobacter*. El estudio evidencia que la resistencia de los bacilos gram negativos frente a la acción de los

betalactámicos se encuentra determinada sobre todo por la producción de betalactamasas de espectro extendido, y en segundo lugar por la producción de cefalosporinas AmpC, sobretodo en *Enterobacter* spp²⁴.

ANTECEDENTES LOCALES

En Perú, Ruiz de Castilla, condujo el estudio retrospectivo “Infección urinaria en mayores de 60 años hospitalizados en el Centro Medico Naval Cirujano Mayor Santiago Tavera” incluyendo 178 casos en pacientes geriátricos hospitalizados en servicios de Medicina con urocultivo positivo en el periodo 1989-1990. Los gérmenes más frecuentes fueron *Escherichia coli* 44.4%, *Pseudomona* sp. 19.7% y *Enterobacter* 11.8%. En el 62.9% de urocultivos se aisló un solo germen. Los antibióticos con mayor resistencia fueron: ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol y cefalosporina de primera generación. Los antibióticos más usados fueron norfloxacin (29.7%), enofloxacin (28.3%) y cefalosporinas de primera generación (20.5%). Del total de casos, 17.9% fallecieron 65.6% de 32 pacientes sépticos fallecieron¹⁴.

En el 2015, Dávila Molina estudio la prevalencia de infecciones urinarias por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en las salas San Andrés y San Pedro del Hospital Dos de Mayo, encontrando que una infección urinaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido se da una edad promedio de 59.3 años que coincide con el estudio tipo casos y controles elaborado en Trujillo por Ruiz , quien concluye que la edad mayor de 65 años es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por *Escherichia Coli* BLEE (+) con un Odds Ratio de 3.4 (95% CI = 1.5 – 4.3)^{25,26}.

Urbina investigo en el Hospital Sergio Bernales de Collique, la etiología y patrón de susceptibilidad antimicrobiana en infecciones urinarias en adultos en el año 2014, con este fin dividió la muestra en tres grupos etarios en relación a los casos de cepas BLEE según rango de edad, en el grupo conformado por pacientes entre los 18 a 29 años de edad se encontró que éstas representaban el 42.2% (n=19), en el segundo grupo (30 a 59 años), el 39.8% (n=51), y en el grupo de mayores de 60 años, el 51.9% (n=80). Se observó resistencia más elevada en el grupo de los pacientes con edad \geq 60 años. Además, se encontró en todos los grupos etarios

tasas de resistencia mayor al 20% para trimetoprim/sulfametoxazol, ampicilina, cefazolina, ciprofloxacino, ceftriaxona, ampicilina/sulbactam, cefepime, gentamicina y ceftazidima. El único de los antibióticos que presentó una tasa de resistencia superior al 20% fue nitrofurantoina en sólo uno de los rangos de edad, el de los pacientes con 60 años o más²⁷.

Álvaro condujo el estudio “Perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad en pacientes ambulatorios del Hospital Nacional Daniel A. Carrión. Callao – Perú” en donde encontró que si bien es cierto *E. coli* es el germen más frecuente en todos los grupos etarios, *Pseudomonas aeruginosa* aparece como uropatógeno solo en varones ≥ 40 años con hipertrofia prostática²⁸.

2.2. BASE TEÓRICA

DEFINICIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) se define como la colonización, invasión y multiplicación microbiana del aparato urinario que sobrepasa la respuesta inmunológica del huésped generando una reacción inflamatoria y alteraciones funcionales y morfológicas^{29, 30}.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones del tracto urinario afecta a millones de personas cada año, constituyendo un importante problema de salud. Representa la patología infecciosa más frecuente en el ambiente hospitalario y ocupa el segundo lugar en el ámbito extrahospitalario después de las infecciones respiratorias, afectando a ambos sexos y a todo grupo etario^{29, 31}.

La incidencia de ITU se relaciona estrechamente con las variables epidemiológicas, se incrementa con la edad en ambos sexos. Solo durante los primeros meses de vida es más frecuente en el sexo masculino, luego afecta sobre todo a mujeres hasta los 50 – 65 años; a partir de esta edad la incidencia en los varones aumenta progresivamente hasta igualar a las de las mujeres. Así, en las mujeres la prevalencia es de un 5-30% en la etapa postmenopáusica, mientras que en el sexo masculino por encima de 65 años la prevalencia fluctúa entre 15-40%^{32, 33}.

ETIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES URINARIAS

La invasión del aparato urinario sano se da por microorganismos conocidos como "uropatógenos", que son capaces de sobrepasar, soslayar o minimizar los sistemas de defensa del huésped³⁴.

Los agentes etiológicos de las infecciones del tracto urinario en los ancianos suelen ser bacterias aeróbicas Gram negativas del tracto intestinal. El microorganismo más frecuente sigue siendo *Escherichia coli*, si bien otros bacilos gram negativos, pertenecientes a los géneros *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas* pueden presentarse con frecuencia superiores a las que se presentan en otros grupos etarios. También podemos encontrar gérmenes Gram positivos como *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Streptococcus* del grupo B^{35,36}.

Las diferencias bacteriológicas se basan en las características del paciente, como el lugar de domicilio y la utilización de sondaje vesical. En los pacientes geriátricos que viven en sus domicilios, se calcula de *E. coli* es el agente causal en el 75%-80% de las infecciones urinarias, disminuyendo hasta 40-50% en caso de pacientes hospitalizados y portadores de sonda vesical³⁷.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La elección de un antibiótico para ser usado empíricamente está condicionada por varios factores entre ellos: aspectos farmacocinéticos (semivida larga, altas concentraciones en orina); repercusiones sobre la flora intestinal, que tenga poco efectos secundarios, una aceptable tolerancia y bajo costo. Asimismo el estado de las resistencias antimicrobianas también condiciona la elección³⁸.

Solo se prescriben para tratamiento empírico en ITU, los antimicrobianos que presentan tasas de resistencia inferiores al 20%, resistencias mayores elevan la morbilidad y los costos por prolongar la estancia hospitalaria e incrementar las complicaciones³⁹.

La resistencia a los antimicrobianos se puede definir como la capacidad natural o adquirida por parte de una bacteria de ser refractaria al efecto bacteriostático o bactericida de un antimicrobiano⁴⁰.

La aparición de resistencia se debe sobre todo a la presión selectiva generada por el uso de antibióticos, lo que genera mutaciones a nivel cromosómico o mediante plásmidos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la prescripción inapropiada de los antibióticos, la prolongación del tratamiento más allá de lo necesario, la poca adherencia y la automedicación son las causas del incremento de la resistencia bacteriana.

ANTIMICROBIANOS

Los antimicrobianos se pueden definir como sustancias químicas que son producto del metabolismo microbiano (bacterias, hongos, actinomicetos), a este grupo también se le conoce como antibióticos, otro grupo de antimicrobianos son sintetizados en el laboratorio pero ambos grupos son capaces de matar o inhibir el crecimiento de otros microorganismos^{41, 42}.

En la práctica diaria, las clasificaciones que más se utilizan se basan en el mecanismo de acción del antimicrobiano⁴¹.

- 1.- Inhibición de la síntesis de la pared celular: Bacitracina, fosfomicina, penicilinas, cefalosporinas, teicoplanina, vancomicina.
- 2.- Alteración de la membrana citoplasmática: Polimixina, colistina, nistatina, anfotericina B.
- 3.- Inhibición de la síntesis proteica: Eritromicina, tetraciclina, cloranfenicol, lincomicina, aminoglucósidos.
- 4.- Bloqueo de la síntesis de los ácidos nucleicos: Trimetropín, quinolonas, rifampicina, sulfonamidas.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE ANTIMICROBIANOS⁴¹

AMINOGLUCÓSIDOS

- Amikacina
- Gentamicina
- Tobramicina

Son antimicrobianos que se unen a la fracción 30 S de los ribosomas bacterianos, generando la producción de proteínas bacterianas defectuosas o bien la inhibición total de la síntesis de proteínas bacterianas.

BETALACTÁMICOS: PENICILINAS

- Bencilpenicilinas
- Aminopenicilinas

Son antibióticos que tienen un efecto bactericida, actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular. Actúa en las etapas finales de la síntesis de peptidoglucano inhibiendo la transpeptidación, polímero esencial para síntesis de la pared bacteriana. La alteración de la pared genera la destrucción de la bacteria por la activación de enzimas autolíticas^{41, 42}.

BETALACTÁMICOS: CEFALOSPORINAS

- Primera generación: Cefalotina, cefazolina
- Segunda generación: Cefuroxima
- Tercera generación: Ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima
- Cuarta generación: Cefepime

Actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana.

BETALACTÁMICOS: MONOBACTÁMICOS

- Aztreonam

Tienen un efecto bactericida, inhibiendo la síntesis de la pared celular de las bacterias.

BETALACTÁMICOS: CARBAPENEMS

- Imipenem
- Ertapenem
- Meropenem

Inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana.

BETALACTÁMICOS: INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS

- Amoxicilina –Ácido Clavulanico,
- Ampicilina-Sulbactam, Piperacilina-Tazobactam

Presentan actividad antibacteriana muy limitada, pero pueden fijarse a las betalactamasas de forma irreversible neutralizando su acción. Se asocian a

betalactámicos para potenciar su actividad bloqueando el mecanismo de resistencia enzimático⁴².

GLICOPÉPTIDOS

- Vancomicina
- Teicoplanina

Antimicrobianos que actúan a través de la inhibición de la síntesis de la pared celular de bacterias gram positivos.

MACRÓLIDOS

- Eritromicina

Para ejercer su acción bacteriostática o bactericida se fijan a la subunidad ribosomal 50S, inhibiendo la síntesis de proteínas.

QUINOLONAS

- Ciprofloxacino
- Norfloxacino

Esta familia de antimicrobianos actúa inhibiendo la acción de la enzima bacteriana ADN-girasa, clave en la conformación de doble hélice del ADN⁴².

SULFAMIDAS

- Trimetoprim

Presentan un efecto bacteriostático, actúan inhibiendo la síntesis de la vitamina B9 de los organismos susceptibles⁴¹.

TETRACICLINAS

- Tetraciclina
- Tigeciclina

A diferencia de los aminoglucósidos, son generalmente bacteriostáticos a las concentraciones que alcanzan en los tejidos humanos pero actúan de forma similar a ellos⁴².

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Las bacterias pueden adquirir más de un mecanismo de resistencia a través de cambios estructurales y fisiológicos que afectan la acción de los antibióticos. Entre ellos tenemos:

MODIFICACIÓN DEL SITIO DE ACCIÓN DEL ANTIBIÓTICO

Los antimicrobianos se unen a sitios específicos de la estructura bacteriana, a fin de interrumpir el ciclo vital de la bacteria. Es así que los betalactámicos y glicopéptidos actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular, los aminoglucósidos inhiben la subunidad ribosomal 30S y las oxazolidinonas inhiben la subunidad 50S ribosomal, las quinolonas inhiben la DNA-girasa. Por consiguiente si una parte de la estructura del sitio de acción es alterada por la bacteria, será imposible que el antimicrobiano pueda ejercer su acción bactericida o bacteriostática tornándose ineficiente contra la bacteria, esta alteración puede ser física o química. La modificación del sitio activo es el principal mecanismo de resistencia de las bacterias Gram positivas sobre todo *Staphylococcus sp* y *Enterococcus sp* quienes generan cambios en la estructura de los sitios de acción de los betalactámicos a nivel de las proteínas de unión de la penicilina (PBP)^{43, 44, 45}.

Este mecanismo también se presenta en bacterias Gram negativas para generar resistencia a macrólidos, en este caso ellas modifican el sitio blanco en la subunidad 50S ribosomal por la metilación de un residuo de adenina en el dominio V del ARNr23S⁴⁶.

Asimismo, este mismo mecanismo también es el responsable de la resistencia a fluoroquinolonas debido a la mutación en genes que codifican enzimas bacterianas que participan en la síntesis de ácidos nucleicos, se trata de un tipo de resistencias cromosómica que da lugar a mutaciones en segmentos del material genético que codifican sobre todo la subunidad A de las enzimas DNA girasa y la topoisomerasa IV⁴⁷.

ALTERACIÓN DE LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA MEDIANTE PORINAS

Este mecanismo modifica las porinas generando la disminución de la captación del antibiótico, lo que dificulta al paso del antimicrobiano a través de la membrana externa en las bacterias Gram negativas generando resistencia a carbapenems, aminoglucósidos y fluoroquinolonas⁴⁸.

Si bien es cierto la alteración de la permeabilidad también se puede deber a cambios en la estructura de la bicapa lipídica de las bacterias, lo más común es que sean las proteínas que forman los canales las que sufran modificaciones en su conformación y no permitan que los antimicrobianos ingresen al espacio periplasmático, al no ingresar se incrementa la concentración mínima inhibitoria. Las porinas pueden ser específicas o no, *Pseudomonas aeruginosa* por ejemplo genera mutaciones en la porina OprD generando que no se exprese en la membrana celular y por consiguiente Imipenem no pueda ingresar confiriendo resistencia^{48, 49}.

BOMBAS DE EFLUJO

Este mecanismo se debe a la presencia de un sistema de bombas que expulsan el antimicrobiano del espacio intracelular o periplasmático; según el tipo de bacteria, hacia el medio extracelular evitando así que ejerza su acción. Está presente en bacterias gram negativas como positivas, es un mecanismo inespecífico que afecta a betalactámicos, fluoroquinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas^{49, 50}.

Las bombas actúan con gasto de energía a través de la hidrólisis de ATP o cotransporte iónico. Su aparición puede deberse a sobreproducción intrínseca cromosómica o adquisición a través de plásmidos. Por lo general ocasionan incrementos de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI), pero si coexisten junto a otro mecanismo producen resistencia⁵¹.

INACTIVACIÓN ENZIMÁTICA

Si el antimicrobiano no consigue ser expulsado, la bacteria a fin de no ser susceptible a la acción del fármaco busca destruirlo o generar cambios en su estructura a través de la acción de enzimas hidrolasas, acetilasas, acetiltransferasas o fosfatasas. Es un mecanismo bastante frecuente responsable de la resistencia a betalactámicos, aminoglucósidos, estreptograminas, cloranfenicol y lincosamidas. Estas enzimas son capaces de hidrolizar el núcleo de los betalactámicos al romper el enlace amida o la hidrólisis del anillo lactona de Eritromicina. Pueden ser constitutivas, es decir se producen siempre sin la necesidad de exposición al antimicrobiano o inducibles por la exposición a este^{48,}

⁵².

El principal exponente de este mecanismo son las betalactamasas que se encuentran en el espacio periplasmático en las bacterias Gram negativas o son excretadas al exterior como lo hacen las bacterias Gram positivas. Es así que existen varios tipos pero las que representan un verdadero problema son las Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), betalactamasas tipo AmpC y carbapenemasas tipo MBL, KPC u OXA^{48, 49}.

La clasificación de betalactamasas descrita por Bush, Jacob y Medeiros⁵¹ se basa en los substratos sobre los que actúan las enzimas y en su susceptibilidad frente a cefamicinas e inhibidores como el sulbactam, tazobactam y clavulanato, considera 4 grupos:

- Grupo 1: Betalactamasas Tipo AmpC son enzimas con acción cefalosporinasa, no son inhibidas por ácido clavulánico ni por EDTA, sensibles a cefoxitina, disco que se emplea *in vitro* para su detección fenotípica.
- Grupo 2: Penicilinasas y cefalosporinasas inhibibles por Ácido clavulánico, Aquí encontramos las enzima productoras de BLEE: TEM-1, SHV, CTX-M.
- Grupo 3: son inhibidas por EDTA pero no por Ácido clavulánico, corresponden a las metaloenzimas.
- Grupo 4: Penicilinasas no inhibidas satisfactoriamente por ácido clavulánico.

BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Las betalactamasas de espectro extendido pertenecen al grupo 2be, su denominación se debe a que confieren resistencia a una amplia gama de antibióticos betalactámicos como las ureidopenicilinas, aminopenicilinas y carboxipenicilinas, monobactámicos y cefalosporinas de tercera, cuarta generación. Las cepas productoras de BLEE conservan sensibilidad frente a cefamicinas y carbapenems. La hidrólisis del núcleo betalactámico que generan puede ser inhibida por inhibidores de betalactamasas tales como tazobactam, sulbactam y ácido clavulánico. Este mecanismo de resistencia enzimático se encuentra codificado en plásmidos lo que permite su fácil diseminación entre bacterias del mismo género e incluso distintos. Puede estar presente en cualquier enterobacteria, por lo general *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*^{44, 47, 50}.

Las Betalactamasas de espectro extendido más frecuentes en la actualidad son tipo TEM, SHV y CTX-M (Cefotaximasa), la rápida diseminación de esta última es preocupante⁵³.

BETALACTAMASAS INDUCIBLES TIPO AMPC

Son serin-betalactamasas, producidas de forma cromosómica inducible por *Providencia sp*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter sp*, *Hafnia alevi* y *Pseudomonas aeruginosa*^{54, 55}. Esta enzima no hidroliza cefalosporinas de cuarta generación, carbapenems ni son inhibidas por sulbactam, tazobactam ni ácido clavulánico.

Algunas bacterias como *Escherichia coli* poseen AmpC cromosómica no inducible (constitutiva) es decir solo cuando hay una hiperproducción adquieren resistencia a los betalactámicos excepto cefalosporinas de cuarta generación y carbapenems^{54, 56}.

CARBAPENEMASAS

Pueden hidrolizar a todos los miembros de la familia de betalactámicos y se clasifican en 2 tipos en base a estudios moleculares: Tipo serina y tipo Metalobetalactamasa.

En las enterobacterias es necesario para lograr resistencia a carbapenems que este mecanismo este acompañado de cierre de porinas (impermeabilidad).

- Las tipos serina se dividen en Clase A: IMI-1, KPC-1, GES 2 y Clase D: OXA
- Metalobetalactamasas conforman la Clase B: IMP, VIM, GIM-1⁵⁷.

MULTIRESISTENCIA

Cada vez es más frecuente la multiresistencia bacteriana. Hasta hace unos años no había un consenso en la definición hasta que se estandarizo por el Centro De Control De Enfermedades Americano (CDC) y El Centro de Control de Enfermedades de Europa (ECDC) los siguientes conceptos^{58, 59}.

- Multidrogo resistente (MDR): resistencia al menos a un antibiótico de tres o más familias de antimicrobianos no relacionadas.

- Extremadamente resistente (XDR): son aquellas cepas que no presentan sensibilidad a por lo menos un antimicrobiano en todas las categorías excepto a dos de ellos. Para *Pseudomonas aeruginosa* la definición aplica cuando no es sensible al menos a un agente en más de 6 categorías.
- Panresistente (PPR): aislamiento que no presenta sensibilidad a ninguna categoría antimicrobiana.

2.3. MARCO CONCEPTUAL

- **Antibiograma:** Perfil de sensibilidad de una bacteria a un conjunto de agentes antimicrobianos¹.
- **Antibiótico:** Cualquier agente antimicrobiano producido por un microorganismo. Puede ejercer un efecto bactericida o bacteriostático¹.
- **Antimicrobiano:** Cualquier sustancia natural o sintética que ejerce un efecto inhibitor o letal sobre una bacteria³.
- **Betalactamasas:** Enzimas producidas por microorganismos que destruyen la actividad de los agentes betalactámicos a través de la hidrólisis del anillo betalactámico³.
- **Betalactamasas de espectro extendido (BLEEs o ESBLs en inglés):** son enzimas producidas por algunas bacterias como *E. coli* y *Klebsiella spp* (algunas veces otras enterobacterias), que inactivan las penicilinas, todas las generaciones de cefalosporinas y el aztreonam³.
- **CLSI:** Instituto de Estándares en Laboratorio clínico es una organización sin fines de lucro que enseña a través de foros el desarrollo, promoción y uso de normas nacionales e internacionales relacionadas con las pruebas de susceptibilidad, el uso apropiado y la interpretación de los resultados⁵².
- **Concentración inhibitoria mínima:** Es la menor concentración de un antimicrobiano capaz de inhibir el crecimiento de un microorganismo⁵².
- **In vitro:** realizado en el laboratorio⁵².
- **Paciente adulto:** paciente con edad comprendida entre $\geq 18 - 59$ años⁸.
- **Paciente geriátrico:** paciente con una edad ≥ 60 años⁹.
- **Patrones de susceptibilidad antimicrobiana:** Respuesta *in vitro* de una bacteria frente a la acción de un antimicrobiano⁵².

- **Resistente:** En los antibiogramas se reporta resistente cuando el microorganismo no es inhibido por un antimicrobiano luego de aplicada una dosis terapéutica⁶⁰.
- **Susceptible (sensible):** El microorganismo es inhibido por una concentración terapéutica del agente antimicrobiano⁶⁰.
- **Uropatógenos:** Grupo de microorganismos que invaden el aparato urinario sano y producen una infección al burlar las defensas del huésped²⁰.
- **Vitek:** Equipo automatizado, utilizado en laboratorios de microbiología para la identificación y pruebas de susceptibilidad de bacterias de crecimiento rápido²⁴.

2.4. HIPÓTESIS

2.4.1 GENERAL

Dado que el objetivo general del estudio es descriptivo no se plantea una hipótesis general.

2.4.2. ESPECÍFICOS

Dado que los objetivos específicos N° 3, 4, 5, 6 son analíticos se plantea las siguientes hipótesis:

H1: Existen diferencias entre los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de pacientes ambulatorios y hospitalizados.

H0: No existen diferencias entre los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de pacientes ambulatorios y hospitalizados.

H1: Existen diferencias entre los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en relación a la edad de los pacientes.

H0: No existen diferencias entre los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en relación a la edad de los pacientes.

H1: Existen diferencias entre los patrones de susceptibilidad antimicrobiana y la producción de Betalactamasas de espectro extendido.

H0: No existen diferencias entre los patrones de susceptibilidad antimicrobiana y la producción de Betalactamasas de espectro extendido.

H1: Existen diferencias entre las características del paciente y la producción de Betalactamasas de espectro extendido.

H0: No existen diferencias entre las características del paciente y la producción de Betalactamasas de espectro extendido.

2.5. VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL
Mecanismos de resistencia	Vías que posibilitan la supervivencia de los gérmenes a pesar del uso de antibacterianos.
Susceptibilidad antimicrobiana	Vulnerabilidad de un microorganismo frente a la acción de un antimicrobiano.
Uropatógeno	Agentes bacterianos que poseen factores de virulencia intrínsecos que les permiten infectar el tracto urinario.
Procedencia	Sitio y modo de atención médica al Paciente.
Género	Condición orgánica.
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.
Producción de Betalactamasas de espectro extendido	Mecanismo de resistencia por inactivación enzimática.

2.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALOR
Mecanismos de resistencia	Fenotipo identificado por estudio <i>in vitro</i> en analizador automatizado Vitek 2®.	-Inactivación enzimática: Betalactamasas, AmpC, MBL, enzimas acetilantes, adenilantes y fosforilantes -Disminución de la permeabilidad en la membrana celular : porinas -Bombas de eflujo -Modificación del sitio activo: modificación de PBP, modificación ribosomal
Susceptibilidad	Resultado del antibiograma por	- Sensible

antimicrobiana	método automatizado (microdilución en caldo) VITEK® interpretado de acuerdo a los puntos de corte de la CLSI ⁵² .	<ul style="list-style-type: none"> - Intermedio - Resistente
Uropatógeno	Agente patógeno aislado en el urocultivo e identificado por el Sistema VITEK 2®.	- Género y especie identificado
Procedencia	Lugar en donde le solicitaron al paciente el urocultivo.	<ul style="list-style-type: none"> - Ambulatorio - Hospitalización
Género	Género registrado en el sistema integrado de laboratorio de acuerdo al DNI.	<ul style="list-style-type: none"> - Masculino - Femenino
Edad	Número de años cumplidos al momento de la solicitud del urocultivo.	- Número de años
Producción de Betalactamasas de espectro extendido	Fenotipo identificado por estudio <i>in vitro</i> en analizador automatizado Vitek 2®.	<ul style="list-style-type: none"> - Cepa BLEE (+) - Cepa BLEE (-)

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio es observacional, descriptivo, cuantitativo y retrospectivo con 4 objetivos específicos analíticos.

- Observacional, dado que no se intervino sobre ninguna variable del estudio.
- Descriptivo por que busca describir los mecanismos de resistencia bacteriana presentes en los uropatógenos aislados de pacientes geriátricos, con 4 objetivos analíticos en los que se compararan los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de pacientes geriátricos ambulatorios en relación: a) procedencia del paciente b) edad del paciente c) producción de betalactamasas de espectro extendido. También se busca la asociación entre las características del paciente y la producción de betalactamasas de espectro extendido.
- Cuantitativo, se recogieron y analizaron datos estadísticos sobre las variables.
- Retrospectivo, debido se revisó los datos de urocultivos y antibiogramas del periodo Enero 2014 - Octubre 2016.

3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio es descriptivo.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población está formada por pacientes geriátricos con urocultivo positivo que se atendieron en la Clínica Centenario Peruano Japonesa durante el periodo Enero 2014- Octubre 2016.

Esta investigación no trabajo con una muestra. Se incluyó la toda población que reunía los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Resultados de urocultivos positivos de pacientes mayores de 60 años.
- Pacientes atendidos en la Clínica Centenario Peruano Japonesa.
- Perfil fenotípico de resistencia identificado por antibiograma.

Criterios de Exclusión:

- Resultados de urocultivos y antibiogramas que no contengan las variables completas.

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los resultados de los urocultivos que cumplieron con los criterios de inclusión, fueron seleccionados de los cuadernos de registro del servicio de microbiología de la Clínica Centenario Peruano Japonesa.

Aspectos éticos

El presente estudio no tiene implicancia contra la ética médica. Se clasifica como una investigación sin riesgo y no requiere consentimiento informado. De acuerdo a las leyes vigentes, el manejo de los datos mantendrá estrictos parámetros de confidencialidad.

3.4. DISEÑO Y RECOLECCIÓN DE DATOS

Se elaboró una ficha de recolección de datos en Excel® para ingresar los resultados que figuran en los cuadernos de registro de microbiología y los emitidos por el analizador automatizado Vitek® 2, se ingresaron todos aquellos que cumplían los criterios de inclusión.

3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

TÉCNICA DE PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos se introdujeron en una base en el programa Excel® y fueron analizados mediante estadística descriptiva. Para el contraste de las hipótesis, los datos se exportaron al programa RStudio® versión 1.0.44 (<https://cran.r-project.org>), para realizar la prueba de Chi-cuadrado.

ANÁLISIS DE DATOS

Se empleó estadística descriptiva, para las variables cualitativas calculando las frecuencias y porcentajes. Además, para las variables cuantitativas se calculó medidas centrales como media, mediana, moda y medidas de dispersión. Adicionalmente se realizó un análisis para conocer la distribución de las variables cuantitativas.

Para determinar si existen diferencias en los patrones de susceptibilidad antimicrobiana se empleó el test de Chi-cuadrado. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de significancia del 95%. Un valor $P < 0.05$ denoto diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1. RESULTADOS

Características de la población

Tabla 1. Distribución de la población de pacientes geriátricos con urocultivos positivos según género. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

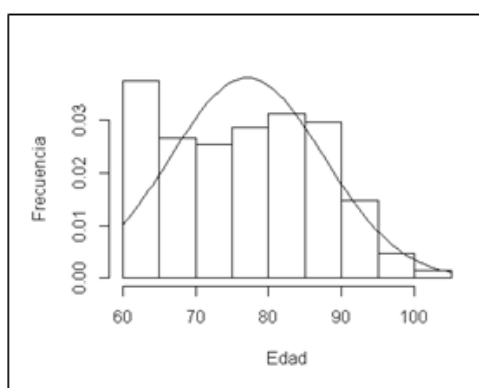
	Frecuencia	Porcentaje	p*
Género			
Femenino	1135	81,7	<0.001
Masculino	254	18,3	

* Prueba Chi-cuadrado de bondad de ajuste

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Se consolidaron los resultados de urocultivos positivos de 1389 pacientes geriátricos de la Clínica Centenario Peruano Japonesa durante los años Enero 2014 - Octubre 2016, de los cuales 1135 (81,7%) aislamientos provinieron de pacientes mujeres y 254 (18,3%) de varones.

Gráfico 1. Histograma de la distribución por edades de los pacientes geriátricos con urocultivos positivos. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.



FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Las edades de los pacientes fluctuaron en el rango de 60 a 105 años, con una media de 77 años, DS 10,47, mediana de 78 y moda de 85 años. La población estudiada no presenta distribución normal, razón que motivo la división

de la población en subgrupos etarios a fin de realizar el análisis estadístico empleando pruebas no paramétricas cuando se analice si existe asociación entre la edad y los patrones de susceptibilidad.

Tabla 2. Distribución de los pacientes adultos mayores con urocultivos positivos según subgrupos etarios. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

	Frecuencia	Porcentaje	p*
Subgrupos			
60-69 años	412	29,7	<0.001
70-79 años	367	26,4	
≥80 años	610	43,9	

* Prueba Chi-cuadrado de bondad de ajuste

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Se encontró una mayor frecuencia de urocultivos positivos, 43,9% (n=610) en el subgrupo de pacientes ≥80 años (p<0.001).

Del total de cultivos positivos el 12,7% (n=176) pertenecían a pacientes hospitalizados y 87,3 % (n=1213) a pacientes ambulatorios.

Tabla 3. Distribución del género de acuerdo a los subgrupos etarios. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Subgrupos etarios	Femenino		Masculino		p*
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
60-69 años	341	82,8	71	17,2	0,126
70-79 años	287	78,2	80	21,8	
≥ 80 años	507	83,1	103	16,9	

• Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Al evaluar la distribución del género en relación a los subgrupos etarios no se encontró asociación estadísticamente significativa. Es decir la infección urinaria fue más frecuente en mujeres en todos los rangos de edad.

Tabla 4. Distribución de la frecuencia de uropatógenos aislados. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	Frecuencia		p*
	Frecuencia	Porcentaje	
<i>Escherichia coli</i>	1026	73,9	<0.001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	108	7,8	
<i>Enterococcus faecalis</i>	51	3,7	
<i>Proteus mirabilis</i>	44	3,2	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30	2,2	
<i>Candida albicans</i>	28	2,0	
Otros	102	7,3	

* Prueba Chi-cuadrado de bondad de ajuste

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Del total de urocultivos analizados, los uropatógenos aislados con mayor frecuencia pertenecen al grupo de las Enterobacterias: *Escherichia coli* 73,9% (n=1026), *Klebsiella pneumoniae* 7,8% (n=108) y en tercer lugar se encuentra *Enterococcus faecalis* con un 3,7% (n=51).

Tabla 5. Distribución de la frecuencia de uropatógenos aislados según procedencia. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	Hospitalización		p*
	Frecuencia	Porcentaje	
<i>Escherichia coli</i>	99	56,3	<0,001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	8,5	
<i>Enterococcus faecalis</i>	13	7,4	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	6,8	
<i>Candida albicans</i>	11	6,3	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4	2,3	
Otros	22	12,5	

* Prueba Chi-cuadrado de bondad de ajuste

Microorganismo	Ambulatorio		p
	Frecuencia	Porcentaje	
<i>Escherichia coli</i>	927	76,4	<0,001*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	93	7,7	
<i>Proteus mirabilis</i>	41	3,4	
<i>Enterococcus faecalis</i>	38	3,1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	1,5	
<i>Candida albicans</i>	17	1,4	
Otros	79	6,5	

* Prueba Chi-cuadrado de bondad de ajuste

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Evaluando la distribución según procedencia encontramos que en pacientes ambulatorios *E. coli* es el agente etiológico de 76,4 % (n=927) de las infecciones del tracto urinario mientras que en pacientes hospitalizados ocasiona el 56,3 % (n=99) de casos. También se evidencia una mayor proporción de *Pseudomonas aeruginosa* 6,8 % (n=12) y *Candida albicans* 6,3% (n=11) en pacientes hospitalizados mientras en pacientes ambulatorios representan el 1,5% (n=18) y 1,4% (n=14) respectivamente. Asimismo, *Enterococcus faecalis* se aisló en 7,4 % (n=13) en los urocultivos de pacientes hospitalizados y en el 3,1% (n=38) en ambulatorios.

Patrones de Susceptibilidad antimicrobiana

Para el estudio de susceptibilidad antimicrobiana se consideraron los 5 primeros patógenos más frecuentes, los cuales contaban con un mínimo de 30 aislamientos probados como lo recomienda la guía del CLSI M39 A4 2014⁶⁰.

Se realizó el análisis del patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecalis* en relación a la procedencia del paciente.

Tabla 6. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* según procedencia del paciente. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	Porcentaje de Sensibilidad				p*
	Ambulatorio		Hospitalización		
	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	
<i>Escherichia coli</i>					
Ciprofloxacino	352	38,0	25	25,3	0,016
Nitrofurantoina	778	84,5	75	75,8	0,037
Ampicilina	197	21,4	12	12,4	0,049
Gentamicina	658	71,0	61	61,6	0,068
Cefuroxima	505	56,1	43	45,7	0,069
Cefepime	548	59,1	49	49,5	0,082
Cefazolina	501	54,9	44	45,4	0,090
Ceftazidima	533	57,5	48	48,5	0,106
Ampicilina-Sulbactam	309	33,7	24	25,0	0,107
Ceftriaxona	532	57,4	48	48,5	0,111
Cefotaxima	532	57,4	48	48,5	0,111
TMP-SX	352	38,1	35	35,7	0,724
Amikacina	853	94,7	93	93,9	0,942
Meropenem	926	99,9	99	100,0	NE
Ertapenem	926	99,9	99	100,0	NE
Imipenem	926	99,9	99	100,0	NE
Piperacilina-Tazobactam	294	92,2	40	100,0	NE

* Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: El análisis muestra una asociación significativa entre la procedencia del paciente y la sensibilidad de *Escherichia coli* frente ciprofloxacino (Ambulatorio 38% vs Hospitalización 25,3%; $p=0,016$), nitrofurantoina (Ambulatorio 84,5% vs Hospitalización 75,8%; $p=0,037$) y ampicilina (Ambulatorio 21,4% vs Hospitalización 12,4%; $p=0,049$). Mientras que en las cefalosporinas, ampicilina-sulbactam, aminoglucósidos y TMP-SX no se encuentra asociación. La prueba de Chi-cuadrado de independencia no fue evaluable (NE) en los carbapenems ni en piperacilina-tazobactam por no contar con aislamientos resistentes en hospitalización.

Tabla 7. Perfil de susceptibilidad a ciprofloxacino, nitrofurantoina y ampicilina en cepas de *Escherichia coli* según procedencia. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

<i>Escherichia coli</i>	Ambulatorio		Hospitalización	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Ciprofloxacino				
Sensible	352	38,0	25	25,8
Resistente	574	62,0	72	74,2
Nitrofurantoina				
Sensible	778	94,0	75	88,2
Resistente	50	6,0	10	11,8
Ampicilina				
Sensible	197	21,5	12	12,4
Resistente	720	78,5	85	87,6

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Se muestran las frecuencias de sensibilidad y resistencia frente a ciprofloxacino, nitrofurantoina y ampicilina que se emplearon para el cálculo del riesgo que presenta una cepa de ser resistente a uno de estos antimicrobianos en relación a la procedencia del urocultivo.

Tabla 8. Riesgo de presentar resistencia a antimicrobianos en cepas de *Escherichia coli* según procedencia. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

<i>Escherichia coli</i>	RR	IC 95%		p
		Menor	Mayor	
Resistencia a Ciprofloxacino				
Ambulatorio	1			
Hospitalización	1,19	1,05	1,36	0,005
Resistencia a Nitrofurantoina				
Ambulatorio	1			
Hospitalización	1,94	1,02	3,69	0,041
Resistencia a Ampicilina				
Ambulatorio	1			
Hospitalización	1,11	1,02	1,21	0,008

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Una cepa de *Escherichia coli* aislada de un paciente hospitalizado presenta 19% más riesgo de ser resistente a ciprofloxacino que una cepa extra hospitalaria ($p=0.005$) y 94% más riesgo de ser resistente a nitrofurantoina ($p=0.041$). Mientras que para ampicilina presenta 11% más riesgo de resistencia ($p=0.008$).

Tabla 9. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* según procedencia del paciente. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	Porcentaje de Sensibilidad				p*
	Ambulatorio		Hospitalización		
	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>					
Ceftriaxona	43	46,2	10	66,7	0,233
Cefotaxima	43	46,2	10	66,7	0,233
Ceftazidima	43	46,2	10	66,7	0,233
Cefepime	43	46,2	10	66,7	0,233
Ampicilina-Sulbactam	32	34,8	7	50,0	0,422
Cefuroxima	41	45,1	7	58,3	0,576
Ciprofloxacino	46	50,0	6	40,0	0,660
TMP-SX	44	47,3	6	40,0	0,804
Cefazolina	42	45,2	6	42,9	1
Nitrofurantoina	33	36,7	6	40,0	1
Meropenem	92	98,9	15	100,0	NE
Ertapenem	92	98,9	15	100,0	NE
Imipenem	92	98,9	15	100,0	NE
Piperacilina-Tazobactam	25	78,1	4	100,0	NE
Amikacina	87	96,7	14	93,3	NE
Gentamicina	68	73,1	11	73,3	NE

* Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Para *Klebsiella pneumoniae* no se encontró diferencia de la susceptibilidad antimicrobiana frente a ampicilina-sulbactam, cefalosporinas, ciprofloxacino, TMP-SX y nitrofurantoina en relación a la procedencia del paciente. Por otro lado, no fue evaluable la asociación en los carbapenems, aminoglucósidos ni piperacilina-tazobactam por contar con un escaso número de aislamientos en la tabla de contingencia para el análisis de la prueba de independencia.

Tabla 10. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Proteus mirabilis* según procedencia del paciente. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	Porcentaje de Sensibilidad		Porcentaje de Sensibilidad		p*
	Ambulatorio n (eventos)	Porcentaje	Hospitalización n (eventos)	Porcentaje	
<i>Proteus mirabilis</i>					
Ampicilina	13	32,5	1	33,3	NE
Cefazolina	18	45,0	1	33,3	NE
Cefuroxima	18	45,0	1	33,3	NE
Ceftriaxona	19	46,3	1	33,3	NE
Cefotaxima	19	46,3	1	33,3	NE
Ceftazidima	19	46,3	1	33,3	NE
Cefepime	19	46,3	1	33,3	NE
Meropenem	39	95,1	3	100,0	NE
Ertapenem	39	95,1	3	100,0	NE
Imipenem	39	97,5	3	100,0	NE
Ampicilina-Sulbactam	27	67,5	2	66,7	NE
Amikacina	41	100,0	3	100,0	NE
Gentamicina	26	65,0	1	33,3	NE
Ciprofloxacino	16	39,0	2	66,7	NE
TMP-SX	18	43,9	1	33,3	NE

• Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Se muestran los resultados del análisis de asociación del patrón de susceptibilidad de *Proteus mirabilis* en relación a la procedencia del paciente. Como se observa para ninguna de las proporciones de susceptibilidad fue evaluable el test de independencia debido a que solo se obtuvieron 5 aislamientos en pacientes hospitalizados, lo que conlleva a que la aproximación del valor de p no sea correcta.

Tabla 11. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* según procedencia del paciente. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	Porcentaje de Sensibilidad				p*
	Ambulatorio		Hospitalización		
	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
Gentamicina	11	61,1	2	16,7	0,042
Ceftazidima	10	55,6	1	8,3	NE
Cefepime	11	61,1	1	8,3	NE
Meropenem	11	61,1	1	8,3	NE
Imipenem	11	61,1	1	8,3	NE
Piperacilina-Tazobactam	3	75,0	1	20,0	NE
Amikacina	11	61,1	1	8,3	NE
Ciprofloxacino	10	55,6	1	8,3	NE
Colistina	18	100,0	12	100,0	NE

*Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: En el caso de *Pseudomonas aeruginosa* se encontró asociación significativa entre la procedencia del paciente y la sensibilidad frente a gentamicina (Ambulatorio 61,1% vs Hospitalización 16,7%; $p=0,042$). Evidenciando una menor sensibilidad al citado aminoglucósido en cepas aisladas de pacientes hospitalizados en comparación a los de paciente ambulatorios. En las cefalosporinas, carbapenems, piperacilina-tazobactam, amikacina, ciprofloxacino y colistina no se pudo evaluar la relación debido al número limitado de aislamientos en pacientes hospitalizados ($n=13$).

Tabla 12. Perfil de susceptibilidad a gentamicina en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* según procedencia. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ambulatorio		Hospitalización	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Gentamicina				
Sensible	11	61,1	2	16,7
Resistente	7	38,9	10	83,3

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: En la tabla 12 se muestran las frecuencias de sensibilidad y resistencia que presentó *Pseudomonas aeruginosa* frente a Gentamicina, datos que serán empleados para el cálculo del riesgo relativo de presentar una cepa resistente según procedencia.

Tabla 13. Riesgo de presentar resistencia a gentamicina en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* según procedencia. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	RR	IC 95%		p
		Menor	Mayor	
<i>Resistencia a Gentamicina</i>				
Ambulatorio	1			
Hospitalización	2,14	1,13	4,03	0,018

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Los aislamientos de hospitalización de *Pseudomonas aeruginosa* presentan 2,14 veces más riesgo de ser resistente a gentamicina en comparación a las cepas de pacientes ambulatorios.

Tabla 14. Distribución de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* XDR y MDR de acuerdo a la procedencia. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ambulatorio		Hospitalización		p*
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Multidrogo resistente	7	38,9	7	58,3	NE
Extremadamente resistente	1	5,5	4	33,3	NE
No MDR ni XDR	10	55,6	1	8,3	NE

*Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: En el periodo evaluado se aislaron en total 30 cepas de *P. aeruginosa*, de las cuales 14 (46,7%) fueron Multidrogo resistentes (MDR) es decir no presentaron resistencia al menos un agente en igual o más de 3 categorías antimicrobianas y 5 aislamientos (16.6%) fueron extremadamente resistentes (XDR)

al no presentar susceptibilidad al menos un agente en más de 6 familias de antimicrobianos.

A partir de urocultivos de pacientes ambulatorios se aislaron 18 cepas de *P. aeruginosa* de las que cuales 7 (38,9%) eran multidrogo resistentes (MDR) y una cepa extremadamente resistente (XDR) (5,5%). En urocultivos de pacientes hospitalizados se aislaron en total 12 cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, de cuales 7 cepas fueron MDR (58,3%) y 4 XDR (33,3%).

Tabla 15. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Enterococcus faecalis* según procedencia del paciente. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	Porcentaje de Sensibilidad		Hospitalización		p*
	Ambulatorio				
	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	
<i>Enterococcus faecalis</i>					
Ampicilina	31	81,6	12	92,3	NE
Penicilina	31	81,6	12	92,3	NE
Gentamicina Sinergia	11	50,0	5	41,7	0,915
Estreptomina Sinergia	16	72,7	8	66,7	NE
Nitrofurantoina	33	91,7	12	92,3	NE
Ciprofloxacino	27	73,0	10	76,9	NE
Eritromicina	2	8,7	1	8,3	NE
Linezolid	19	79,2	12	100	NE
Vancomicina	37	97,4	12	100	NE

*Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Para *Enterococcus faecalis*, solo fue factible evaluar la asociación entre la procedencia y el sinergismo con gentamicina (Ambulatorio 50% vs Hospitalización 41,7%; p=0,915) no encontrándose diferencia entre las proporciones.

Tabla 16. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* de acuerdo a subgrupo etario. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	Porcentaje de Sensibilidad						p*
	60 años-69 años		70 años-79 años		≥ 80 años		
	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	
<i>Escherichia coli</i>							
Nitrofurantoina	284	86,9	230	85,8	339	79,8	0,017
Ceftriaxona	201	60,9	158	58,7	221	51,8	0,029
Cefotaxima	201	60,9	158	58,7	221	51,8	0,029
Ceftazidima	201	60,9	158	58,7	222	52,0	0,035
Amikacina	318	97,8	245	94,2	383	92,3	0,038
Cefuroxima	189	59,4	147	57,0	212	50,7	0,049
Cefepime	206	62,4	159	59,1	232	54,3	0,076
Cefazolina	187	57,7	146	55,7	212	50,1	0,096
TMP-SX	136	41,2	103	38,3	148	35,0	0,214
Ciprofloxacino	131	39,7	101	37,7	145	34,0	0,251
Ampicilina	69	20,9	59	22,2	81	19,2	0,637
Gentamicina	225	68,2	190	70,6	304	71,2	0,65
Ampicilina-Sulbactam	111	33,7	90	34,0	132	31,5	0,737
Piperacilina-Tazobactam	107	93,0	82	92,1	145	93,5	0,916
Meropenem	330	100,0	269	100,0	426	99,8	NE
Ertapenem	330	100,0	269	100,0	426	99,8	NE
Imipenem	330	100,0	269	100,0	426	99,8	NE

* Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Se evaluó la asociación entre el patrón de susceptibilidad antimicrobiana en relación a los subgrupos etarios de paciente geriátricos para los mismos uropatógenos descritos anteriormente. Las asociaciones que no fueron evaluables por el test de Chi cuadrado de independencia figuran en las tablas como NE.

Se encontró diferencias estadísticamente significativas en las proporciones de *Escherichia coli* sensible a nitrofurantoina (60-69 años: 86,9% vs 70-79 años: 85,8% vs >80 años:79,8%; p=0,017), ceftriaxona (60-69 años: 60,9% vs 70-79 años: 58,7% vs >80 años:51,8%; p=0,029), cefotaxima (60-69 años: 60,9% vs 70-79 años: 58,7% vs >80 años: 51,8%; p=0,029), ceftazidima (60-69 años: 60,9% vs 70-79 años: 58,7% vs >80 años:52%; p=0.035), amikacina (60-69 años: 97,8% vs 70-79 años: 94,2% vs >80 años:92,3%; p=0,038) y cefuroxima (60-69 años: 59,4% vs 70-79 años: 57% vs >80 años:50,7%; p=0,049) en relación al subgrupo etario, evidenciándose un descenso en la sensibilidad a medida que se incrementa la edad del paciente.

Del análisis anterior se observó que el grupo de pacientes de 60-69 años y el de 70-79 años comparte características clínicas similares, estableciendo que para la población evaluada en este estudio es factible dividirla en dos grupos de acuerdo a la edad: Menores de 80 años y mayores e igual de 80 años a fin de realizar el cálculo de riesgo relativo (RR).

Tabla 17. Perfil de susceptibilidad a nitrofurantoina, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, amikacina y cefuroxima en cepas de *Escherichia coli* según subgrupo etario. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

<i>Escherichia coli</i>	< 80 años		≥ 80 años	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Ceftriaxona				
Sensible	359	59,9	221	51,8
Resistente	240	40,1	206	48,2
Cefotaxima				
Sensible	359	59,9	221	51,8
Resistente	240	40,1	206	48,2
Ceftazidima				
Sensible	359	59,9	222	52,0
Resistente	240	40,1	205	48,0
Cefuroxima				
Sensible	336	58,3	212	50,7
Resistente	240	41,7	206	49,3
Nitrofurantoina				
Sensible	514	95,0	339	91,1
Resistente	27	5,0	33	8,9
Amikacina				
Sensible	563	98,6	383	99,0
Resistente	8	1,4	4	1,0

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Se muestran las frecuencias de sensibilidad y resistencia de *Escherichia coli* frente a ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, cefuroxima, nitrofurantoina y amikacina, datos que se emplearan para el cálculo del riesgo de presentar una cepa resistente de acuerdo a la edad.

Tabla 18. Riesgo de presentar resistencia a antimicrobianos en cepas de *Escherichia coli* según subgrupo etario. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

<i>Escherichia coli</i>	RR	IC 95%		p
		Menor	Mayor	
Resistencia a Ceftriaxona				
< 80 años	1			
≥ 80 años	1,2	1,04	1,38	0,008
Resistencia a Cefotaxima				
< 80 años	1			
≥ 80 años	1,2	1,04	1,38	0,008
Resistencia a Ceftazidima				
< 80 años	1			
≥ 80 años	1,19	1,04	1,37	0,010
Resistencia a Cefuroxima				
< 80 años	1			
≥ 80 años	1,18	1,03	1,35	0,016
Resistencia a Nitrofurantoina				
< 80 años	1			
≥ 80 años	1,77	1,08	2,9	0,021
Resistencia a Amikacina				
< 80 años	1			
≥ 80 años	0,73	0,33	2,4	0,617

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Se encontró que las cepas de *E. coli* aisladas de pacientes con edad mayor o igual a 80 años tienen 1,77 y 1.2 veces más riesgo de ser resistentes a nitrofurantoina y ceftriaxona que cepas de pacientes menores de 80 años ($p=0.021$ y 0.008 ; respectivamente). Para cefotaxima y ceftazidima, los pacientes mayores o iguales a 80 años presentan 1,2 y 1.19 más riesgo de presentar cepas resistentes a estos antibióticos ($p=0.008$ y 0.010 ; respectivamente). Asimismo, los pacientes con edades a partir de los 80 años presentan 1.18 veces más riesgo de tener una cepa resistente a cefuroxima ($p=0.016$).

Tabla 19. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* de acuerdo a subgrupo etario. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	Porcentaje de Sensibilidad						p*
	60 años-69 años		70 años -79 años		≥ 80 años		
	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>							
Nitrofurantoina	9	45,0	14	46,7	16	29,1	0,199
Cefazolina	7	35,0	15	48,4	26	46,4	0,607
Cefuroxima	7	36,8	14	46,7	27	50,0	0,613
Ceftriaxona	8	40,0	15	48,4	30	52,6	0,621
Cefotaxima	8	40,0	15	48,4	30	52,6	0,621
Ceftazidima	8	40,0	15	48,4	30	52,6	0,621
Cefepime	8	40,0	15	48,4	30	52,6	0,621
Gentamicina	13	65,0	23	74,2	43	75,4	0,655
Ampicilina-Sulbactam	6	30,0	11	36,7	22	39,3	0,761
Ciprofloxacino	10	52,6	16	51,6	26	45,6	0,802
TMP-SX	10	50,0	15	48,4	25	43,9	0,860
Meropenem	19	95,0	31	100,0	57	100,0	NE
Ertapenem	19	95,0	31	100,0	57	100,0	NE
Imipenem	19	95,0	31	100,0	57	100,0	NE
Piperacilina-Tazobactam	2	50,0	11	91,7	16	80,0	NE
Amikacina	19	95,0	29	96,7	53	96,4	NE

*Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Para *Klebsiella pneumoniae* no se observa diferencia significativa en los patrones de susceptibilidad en relación a la edad del paciente para los antibióticos en los que se evaluó la prueba de Chi-cuadrado de independencia.

Tabla 20. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Proteus mirabilis* de acuerdo a los subgrupo etario. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	Porcentaje de Sensibilidad						p*
	60 años-69 años		70 años -79 años		≥ 80 años		
	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	
<i>Proteus mirabilis</i>							
Ampicilina	3	25,0	1	11,1	10	45,5	NE
Cefazolina	5	41,7	2	22,2	12	54,5	NE
Cefuroxima	5	41,7	2	22,2	12	54,5	NE
Ceftriaxona	6	46,2	2	22,2	12	54,5	NE
Cefotaxima	6	46,2	2	22,2	12	54,5	NE
Ceftazidima	6	46,2	2	22,2	12	54,5	NE
Cefepime	6	46,2	2	22,2	12	54,5	NE
Meropenem	12	92,3	8	88,9	22	100,0	NE
Ertapenem	12	92,3	8	88,9	22	100,0	NE
Imipenem	12	92,3	8	88,9	22	100,0	NE
Ampicilina-Sulbactam	8	66,7	4	44,4	17	77,3	NE
Piperacilina-Tazobactam	4	100,0	3	100	9	100,0	NE
Amikacina	13	100,0	9	100	22	100,0	NE
Gentamicina	8	66,7	6	66,7	13	59,1	NE
Ciprofloxacino	5	38,5	3	33,3	10	45,5	NE
TMP-SX	6	46,2	3	33,3	10	45,5	NE

*Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Para *Proteus mirabilis* no fue evaluable la asociación entre los patrones de susceptibilidad y el subgrupo etario.

Tabla 21. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* de acuerdo al subgrupo etario. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	Porcentaje de Sensibilidad						p*
	60 años-69 años		70 años -79 años		≥ 80 años		
	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							
Ceftazidima	2	33,3	2	25	10	45,5	NE
Cefepime	2	33,3	2	25	12	54,5	NE
Meropenem	2	33,3	2	25	22	100	NE
Imipenem	2	33,3	2	25	22	100	NE
Piperacilina-Tazobactam	1	33,3	0	-	9	100	NE
Amikacina	2	33,3	2	25	22	100	NE
Gentamicina	2	33,3	2	25	13	59,1	NE
Ciprofloxacino	2	33,3	2	25	10	45,5	NE
Colistina	1	100,0	8	100,0	0	-	NE

*Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Para *Pseudomonas aeruginosa* no fue evaluable la asociación entre los patrones de susceptibilidad y el subgrupo etario.

Tabla 22. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Enterococcus faecalis* de acuerdo a subgrupo etario. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	Porcentaje de Sensibilidad						p*
	60 años-69 años		70 años -79 años		≥ 80 años		
	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	
<i>Enterococcus faecalis</i>							
Ampicilina	8	72,7	16	88,9	19	86,4	NE
Penicilina	8	72,7	16	88,9	19	86,4	NE
Gentamicina Sinergia	2	25,0	5	45,5	9	60,0	NE
Estreptomicina Sinergia	6	75,0	7	63,6	11	73,3	NE
Nitrofurantoina	10	90,9	15	88,2	20	95,2	NE
Ciprofloxacino	9	81,8	13	76,5	15	68,2	NE
Eritromicina	0	-	0	-	3	18,8	NE
Linezolid	7	87,5	11	91,7	13	81,2	NE
Vancomicina	10	83,3	18	100	21	100	NE

*Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Para *Enterococcus faecalis* no fue evaluable la asociación entre los patrones de susceptibilidad y el subgrupo etario.

Tabla 23. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* en aislamientos BLEE positivos y BLEE Negativos. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	Porcentaje de Sensibilidad				p*
	BLEE POSITIVO		BLEE NEGATIVO		
	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	
<i>Escherichia coli</i>					
Ampicilina-Sulbactam	41	9,7	592	49,6	<0,001
Ciprofloxacino	42	9,8	335	56,1	<0,001
TMP-SX	112	26,2	275	46,2	<0,001
Nitrofurantoina	323	75,8	530	89,2	<0,001
Gentamicina	209	48,8	510	85,3	<0,001
Amikacina	363	88,1	583	99,1	0,012
Piperacilina-Tazobactam	150	92,6	184	93,4	0,927
Ampicilina	0	-	208	35,3	NE
Cefazolina	0	-	543	93,5	NE
Cefuroxima	0	-	547	96,6	NE
Ceftriaxona	0	-	579	96,8	NE
Cefotaxima	0	-	579	96,8	NE
Ceftazidima	0	-	580	97,0	NE
Cefepime	0	-	596	99,7	NE
Meropenem	428	100,0	597	99,8	NE
Ertapenem	428	100,0	597	99,8	NE
Imipenem	428	100,0	597	99,8	NE

* Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Se compararon los patrones de susceptibilidad de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) frente a cepas no productoras de BLEE.

Para *Escherichia coli* se evidenció asociación estadísticamente significativa para sensibilidad a ampicilina-sulbactam (cepa BLEE (+) 9,7% vs BLEE (-) 49,6%, $p < 0,001$), amikacina (cepa BLEE (+) 88,1% vs cepa BLEE (-) 99,1%, $p = 0,012$), gentamicina (cepa BLEE (+) 48,8% vs cepa BLEE (-) 85,3%, $p < 0,001$), ciprofloxacino (cepa BLEE (+) 9,8% vs cepa BLEE (-) 56,1%, $p < 0,001$), TMP-SX (cepa BLEE (+) 26,2% vs cepa BLEE (-) 46,2%, $p < 0,001$), nitrofurantoina (cepa BLEE (+) 75,8% vs cepa BLEE (-) 89,2%, $p < 0,001$). Cifras que demuestran una menor proporción de sensibilidad a los mencionados antimicrobianos en cepas

productoras de betalactamasas de espectro extendido en comparación a cepas no productoras.

Tabla 24. Perfil de susceptibilidad a ampicilina-sulbactam, amikacina, gentamicina, ciprofloxacino, TMP-SX y nitrofurantoina en cepas de *Escherichia coli* productoras y no productoras de BLEE.

<i>Escherichia coli</i>	BLEE (-)		BLEE (+)	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Ampicilina-Sulbactam				
Sensible	592	81,9	41	11,9
Resistente	131	18,1	303	88,1
Gentamicina				
Sensible	510	85,4	209	49,2
Resistente	87	14,6	216	50,8
Ciprofloxacino				
Sensible	335	56,2	42	9,8
Resistente	261	43,8	385	90,2
TMP-SX				
Sensible	275	46,2	112	26,3
Resistente	320	53,8	314	73,7
Nitrofurantoina				
Sensible	530	96,4	323	89,0
Resistente	20	3,6	40	11,0
Amikacina				
Sensible	583	99,1	363	96,8
Resistente	5	0,9	12	3,2

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Se muestran las frecuencias de sensibilidad y resistencia de *Escherichia coli* frente a ampicilina-sulbactam, amikacina, gentamicina, ciprofloxacino, TMP-SX y nitrofurantoina, datos que se emplearon para el cálculo del riesgo de presentar una cepa resistente a los mencionados antibióticos en cepas productoras de BLEE.

Tabla 25. Riesgo de presentar resistencia a antimicrobianos en cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

<i>Escherichia coli</i>	RR	IC 95%		p
		Menor	Mayor	
Resistencia a Ampicilina-Sulbactam				
BLEE (-)	1			
BLEE (+)	4,86	4,14	5,7	<0,001
Resistencia a Gentamicina				
BLEE (-)	1			
BLEE (+)	3,48	2,81	4,32	<0,001
Resistencia a Ciprofloxacino				
BLEE (-)	1			
BLEE (+)	2,05	1,87	2,26	<0,001
Resistencia a TMP-SX				
BLEE (-)	1			
BLEE (+)	1,37	1,24	1,5	<0,001
Resistencia a Nitrofurantoina				
BLEE (-)	1			
BLEE (+)	3,03	1,8	5,09	<0,001
Resistencia a Amikacina				
BLEE (-)	1			
BLEE (+)	3,76	1,33	10,5	0,012

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Las cepas productoras de BLEE presentaron 4,86 veces más riesgo de resistencia a ampicilina-sulbactam que las cepas no productoras ($p < 0.001$), también presentaron 3,76 y 3,48 veces más riesgo de resistencia a amikacina y gentamicina ($p = 0.012$ y < 0.001 ; respectivamente). La producción de BLEE también incrementa el riesgo de presentar resistencia a ciprofloxacino, TMP-SX, nitrofurantoina 2,05; 1,37; 3,03 veces más respectivamente en todos los casos con un $p < 0.001$.

Tabla 26. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* en aislamientos BLEE positivos y BLEE Negativos. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	Porcentaje de Sensibilidad				p*
	BLEE POSITIVO		BLEE NEGATIVO		
	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>					
Gentamicina	29	52,7	50	94,3	<0,001
Ciprofloxacino	11	20,0	41	78,8	<0,001
TMP-SX	11	20,0	39	73,6	<0,001
Nitrofurantoina	13	25,0	26	49,1	0,022
Cefazolina	0	-	48	92,3	NE
Cefuroxima	0	-	48	100,0	NE
Ceftriaxona	0	-	53	100,0	NE
Cefotaxima	0	-	53	100,0	NE
Ceftazidima	0	-	53	100,0	NE
Cefepime	0	-	53	100,0	NE
Meropenem	54	98,2	53	100,0	NE
Ertapenem	54	98,2	53	100,0	NE
Imipenem	54	98,2	53	100,0	NE
Ampicilina-Sulbactam	54	98,2	39	75,0	NE
Piperacilina-Tazobactam	18	81,8	11	78,6	NE
Amikacina	90	92,6	51	100,0	NE

* Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: En los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* se encontraron diferencias significativas en los patrones de susceptibilidad en cepas BLEE (+) y BLEE (-) frente a gentamicina (cepa BLEE (+) 52,7% vs cepa BLEE (-) 94,3%, $p < 0,001$), ciprofloxacino (cepa BLEE (+) 20,0% vs Cepa BLEE (-) 78,3%, $p < 0,001$), TMP-SX (cepa BLEE (+) 20% vs cepa BLEE (-) 73,6%, $p < 0,001$) y nitrofurantoina (cepa BLEE (+) 25% vs cepa BLEE (-) 49,1%, $p = 0,022$).

Tabla 27. Perfil de susceptibilidad a gentamicina, ciprofloxacino, TMP-SX y nitrofurantoina en cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras y no productoras de BLEE.

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	BLEE (-)		BLEE (+)	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Gentamicina				
Sensible	50	94,3	29	52,7
Resistente	3	5,7	26	47,3
Ciprofloxacino				
Sensible	41	80,4	11	20,4
Resistente	10	19,6	43	79,6
TMP-SX				
Sensible	39	73,6	11	20,0
Resistente	14	26,4	44	80,0
Nitrofurantoina				
Sensible	26	72,2	13	43,3
Resistente	10	27,8	17	56,7

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Se muestran los datos para el cálculo del riesgo relativo de una cepa de *Klebsiella pneumoniae* BLEE (+) de presentar resistencia a gentamicina, ciprofloxacino, TMP-SX y nitrofurantoina.

Tabla 28. Riesgo de presentar resistencia a antimicrobianos en cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	RR	IC 95%		p
		Menor	Mayor	
Resistencia a Gentamicina				
BLEE (-)	1			
BLEE (+)	8,35	2,68	25,95	<0,001
Resistencia a Ciprofloxacino				
BLEE (-)	1			
BLEE (+)	4,06	2,29	7,19	<0,001
Resistencia a TMP-SX				
BLEE (-)	1			
BLEE (+)	3,02	1,89	4,83	<0,001
Resistencia a Nitrofurantoina				
BLEE (-)	1			
BLEE (+)	2,04	1,1	3,76	0,022

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Se calculó el riesgo relativo de una cepa de *Klebsiella pneumoniae* BLEE (+) de presentar resistencia a gentamicina, ciprofloxacino, TMP-SX y nitrofurantoina, encontrando que presentan 8,35; 4,06; 3,02 y 2,04 veces más riesgo frente a una cepa no productora; respectivamente.

Tabla 29. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Proteus mirabilis* en aislamientos BLEE positivos y BLEE Negativos. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	Porcentaje de Sensibilidad				p*
	BLEE POSITIVO		BLEE NEGATIVO		
	n (eventos)	Porcentaje	n (eventos)	Porcentaje	
<i>Proteus mirabilis</i>					
TMP-SX	4	18,2	15	68,2	0,004
Ciprofloxacino	4	18,2	14	63,6	0,005
Gentamicina	9	42,9	18	81,8	0,019
Ampicilina-Sulbactam	12	54,5	17	81,0	0,128
Ampicilina	0	-	14	66,7	NE
Cefazolina	0	-	19	19,5	NE
Cefuroxima	0	-	19	90,5	NE
Ceftriaxona	0	-	20	90,9	NE
Cefotaxima	0	-	20	90,9	NE
Ceftazidima	0	-	20	90,9	NE
Cefepime	0	-	20	90,9	NE
Meropenem	22	100,0	20	90,9	NE
Ertapenem	22	100,0	20	90,9	NE
Imipenem	22	100,0	20	95,2	NE
Piperacilina-Tazobactam	9	100,0	7	100,0	NE
Amikacina	22	100,0	22	100,0	NE

* Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: En los aislamientos de *Proteus mirabilis* se encontró diferencias significativas en los patrones de susceptibilidad en cepas BLEE (+) y BLEE (-) frente a gentamicina (Sensibilidad en cepa BLEE (+) 42,9% vs Sensibilidad en cepa BLEE (-) 81,8%, p=0,019), ciprofloxacino (BLEE (+) 18,2 % vs BLEE (-) 63,6%, p=0,005), y TMP-SX (Sensibilidad cepa BLEE (+) 18,2% vs Sensibilidad Cepa BLEE (-) 68,2%, p=0,004).

Tabla 30. Perfil de susceptibilidad a gentamicina, ciprofloxacino y TMP-SX en cepas de *Proteus mirabilis* productoras y no productoras de BLEE.

<i>Proteus mirabilis</i>	BLEE (-)		BLEE (+)	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
TMP-SX				
Sensible	15	68,2	4	18,2
Resistente	7	31,8	18	81,8
Ciprofloxacino				
Sensible	14	66,7	4	18,2
Resistente	7	33,3	18	81,8
Gentamicina				
Sensible	18	81,8	9	42,9
Resistente	4	18,2	12	57,1

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Se muestran los datos para el cálculo del riesgo relativo de presentar resistencia a gentamicina, ciprofloxacino y TMP-SX en cepas de *Proteus mirabilis* productoras de betalactamasas de espectro extendido.

Tabla 31. Riesgo de presentar resistencia a antimicrobianos en cepas de *Proteus mirabilis* productoras de betalactamasas de espectro extendido. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

<i>Proteus mirabilis</i>	RR	IC 95%		p
		Menor	Mayor	
Resistencia a TMP-SX				
BLEE (-)	1			
BLEE (+)	2,57	1,35	4,88	0,004
Resistencia a Ciprofloxacino				
BLEE (-)	1			
BLEE (+)	2,45	1,29	4,63	0,005
Resistencia a Gentamicina				
BLEE (-)	1			
BLEE (+)	3,14	1,2	8,2	0,019

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Al calcular el RR con los datos de la tabla 30, encontramos que *Proteus mirabilis* productor de betalactamasas de espectro extendido presenta 3,14 veces más riesgo de presentar resistencia a gentamicina en comparación a cepas no productoras ($p=0.019$). El riesgo también se incrementa en 2,45 y 2,57 veces para resistencia a ciprofloxacino ($p=0.005$) y TMP-SX ($p=0.004$).

Mecanismos de resistencia

Tabla 32. Producción de betalactamasas de espectro extendido según género. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Género	BLEE NEGATIVO		BLEE POSITIVO		p*
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
FEMENINO	616	58,3	440	41,7	0,124
MASCULINO	106	52,2	97	47,8	

* Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Se evaluó la producción de betalactamasas de espectro extendido en relación al género, encontrando que el 41,7% ($n=440$) de aislamientos de bacilos Gram negativos en pacientes mujeres fueron cepas BLEE positivas, mientras que en los varones representaron el 47,8% ($n=97$), sin embargo al realizar la prueba de Chi-cuadrado de independencia no se evidenció asociación estadísticamente significativa ($p=0.124$).

Tabla 33. Distribución de betalactamasas de espectro extendido de acuerdo a los subgrupos etarios de pacientes geriátricos en la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Subgrupos etarios	BLEE NEGATIVO		BLEE POSITIVO		p*
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
< 80 años	423	59,4	289	40,6	0,102
≥ 80 años	299	54,7	248	45,3	

* Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Al evaluar la distribución de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido en los subgrupos etarios de pacientes geriátricos no se encontró asociación significativa ($p=0,102$).

Tabla 34. Frecuencia de betalactamasas de espectro extendido por microorganismo. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	BLEE	Frecuencia	Porcentaje	p*
<i>Escherichia coli</i>				
	POSITIVO	428	41,7	<0.001
	NEGATIVO	598	58,3	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
	POSITIVO	2	6,7	<0.001
	NEGATIVO	28	93,3	
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>				
	POSITIVO	55	50,9	0,847
	NEGATIVO	53	49,1	
<i>Proteus mirabilis</i>				
	POSITIVO	22	50	1
	NEGATIVO	22	50	

* Prueba Chi-cuadrado de bondad de ajuste

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Se evaluó la producción de BLEE por microorganismo, encontrando que del total de cepas aisladas de *Escherichia coli*, el 41.7% ($n=427$) posee este mecanismo de resistencia frente al 58,3 % ($n=598$) ($p<0.001$) que no lo presentaron. En *Klebsiella pneumoniae* el 50.9% ($n= 55$) de los aislamientos son BLEE (+) mientras que 49,1% ($n= 53$) son negativos a BLEE ($p=0,847$), además, el 6,7% de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* son BLEE positivas ($n=2$) y el 93.3% ($n=28$) no producen betalactamasas de espectro extendido ($p<0,001$).

Tabla 35. Distribución de betalactamasas de espectro extendido en relación a la procedencia de los urocultivos de pacientes geriátricos en la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	Procedencia	BLEE POSITIVO		BLEE NEGATIVO		p*
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<i>Escherichia coli</i>						
	Ambulatorio	378	40,8	549	59,2	0,078
	Hospitalización	50	50,5	49	49,5	
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>						
	Ambulatorio	50	53,8	43	46,2	0,234
	Hospitalización	5	33,3	10	66,7	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						
	Ambulatorio	0	-	18	100,0	NE
	Hospitalización	2	16,7	10	83,3	
<i>Proteus mirabilis</i>						
	Ambulatorio	20	48,8	21	51,2	NE
	Hospitalización	2	66,7	1	33,3	

*Prueba Chi-cuadrado de independencia

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: No se encontró asociación significativa entre la producción de betalactamasas y la procedencia de los urocultivos para los aislamientos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* ($p=0.078$, $p=0.234$, respectivamente). La asociación no fue evaluable en *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus mirabilis*.

Tabla 36. Producción de Betalactamasas de espectro extendido tipo CTX-M según microorganismo. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Microorganismo	BLEE CTX-M		BLEE NO CTX-M		p*
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<i>Escherichia coli</i>	279	65,2	149	34,8	<0.001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25	45,5	30	54,5	0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	10	45,5	12	54,5	0,669

* Prueba Chi-cuadrado de bondad de ajuste

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Del total de BLEE producidas por *E. coli* el 65,2% ($n= 279$) son del tipo CTX-M mientras que el 34, 6% ($n=149$) corresponden a otros tipos de

betalactamasas que no fue posible caracterizar por el equipo automatizado empleado para el análisis microbiológico, encontrándose una diferencia significativa entre ambas proporciones ($p < 0.001$). Para *Klebsiella pneumoniae* encontramos que el 45,5% ($n=25$) son BLEE tipo CTX-M y 54,5% ($n=30$) son de otro tipo, no se encuentra diferencia significativa en estas proporciones. En el caso de *Proteus mirabilis*, los resultados tampoco muestran diferencias significativas entre las cepas BLEE tipo CTX-M y las demás variantes.

Tabla 37. Enzimas modificadoras de aminoglucósidos producidas por uropatógenos aislados de pacientes geriátricos de la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Enzima modificadora de aminoglucósidos	Frecuencia	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>		
ANT(2'')-I+ AAC(3)-II	82	27,0
ANT(2'')-I+ AAC(3)-II+ AAC(3)-IV	81	26,6
AAC(6')-I	63	20,7
ANT(2'')-I+ AAC(3)-II+ AAC(3)-IV+ AAC(6')-I+?	25	8,2
AAC(6')-I+?	24	7,9
ANT(2'')-I+ AAC(3)-II+ AAC(6')-I+?	15	4,9
AAC(3)-I	11	3,6
ANT(2'')-I+ AAC(3)-IV	3	1,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
ANT(2'')-I+ AAC(3)-II	14	46,7
ANT(2'')-I+ AAC(3)-II+ AAC(6')-I+?	7	23,3
ANT(2'')-I	4	13,3
AAC(6')-I	4	13,3
AAC(6')-I+?	1	3,3
<i>Proteus mirabilis</i>		
ANT(2'')-I+ AAC(3)-II	11	84,6
ANT(2'')-I+ AAC(3)-II+ AAC(6')-I+?	2	15,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
GEN NET AMI TOB	12	92,3
TOB NET AMI	1	7,7

FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: La resistencia a aminoglucósidos en los aislamientos evaluados es originada por EMAG. Para *Escherichia coli*, la asociación de enzimas ANT(2'')-I + AAC(3)-II está presente en 27% de los aislamientos ($n=82$), mientras que ANT(2'')-I + AAC(3)-II+ AAC(3)-IV es producida por 26.6% de cepas ($n=81$) y en tercer lugar se encuentra AAC(6')-I representado el 20,7% ($n=63$).

Para *Klebsiella pneumoniae* la mayor frecuencia de EMAG es 46,7%, cifra que también corresponde a la asociación ANT(2'')-I + AAC(3)-II (n=14), en segundo lugar con un 23,3 % (n=7) se encuentran las enzimas ANT(2'')-I + AAC(3)-II+AAC(6')-I+? y con 13,3 % ANT(2'')-I AAC(6')-I .

Para *Pseudomonas aeruginosa* no se describen las enzimas involucradas pero si los patrones de resistencia que generan, la más frecuente es GEN NET AMI TOB presente en 12 cepas (92,3%), seguida con un menor porcentaje 7,7 % (n=1) correspondiente al patrón TOB NET AMI.

Tabla 38. Mecanismos de resistencia bacteriana presentes en los aislamientos de *Enterococcus faecalis* aislados de urocultivos de paciente geriátricos. Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.

Mecanismo de resistencia	Frecuencia	Porcentaje
BETALACTÁMICOS		
Modificación de PBP	4	7,84
Penicilinasas adquiridas	4	7,84
AMINOGLUCÓSIDOS		
Resistencia de alto nivel a Gentamicina	18	35,28
Resistencia de alto nivel a Kanamicina	12	23,52
Resistencia de alto nivel a Estreptomycin	10	19,61
GLICOPÉPTIDOS		
Resistencia adquirida a Vancomicina	1	1,96
OXAZOLIDINONAS		
Resistencia adquirida a Linezolid	2	5,55

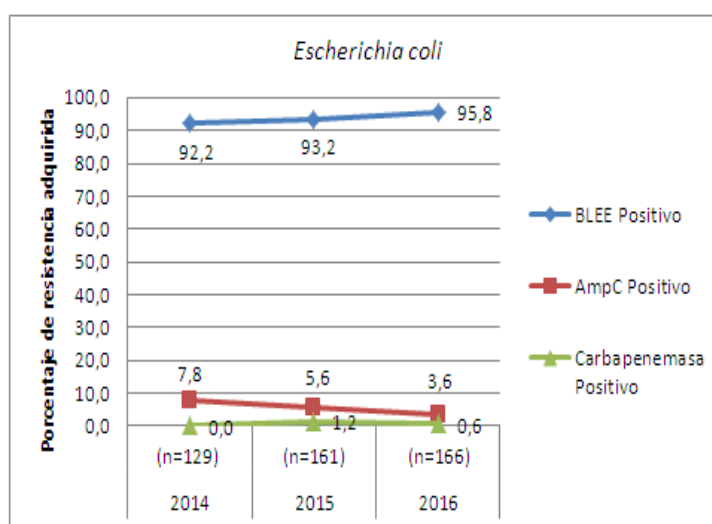
FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Los mecanismos de resistencia presentes en los aislamientos de *Enterococcus faecalis* se muestran en la Tabla 38. La resistencia a los Betalactámicos se originó por la modificación de PBP en el 7.84% (n=4) del total de aislamientos asimismo la resistencia mediada por penicilinasas adquiridas está presente en la misma proporción.

Para la familia de aminoglucósidos, la resistencia de alto nivel (RAN) a Gentamicina se presentó en 35.28 % (n=18), de *Enterococcus faecalis*, mientras que la RAN a

Kanamicina y Estreptomicina está presente en 23,52% (n=12) y 19,61% (n=10); respectivamente. Del total de 51 aislamientos de *Enterococcus faecalis* se aisló una cepa resistente a Vancomicina (1,96%) y dos cepas resistentes a Linezolid (5,55%).

Gráfico 2. Distribución anual de mecanismos de resistencia a Betalactámicos en *Escherichia coli* aisladas de urocultivos de pacientes geriátricos de la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016

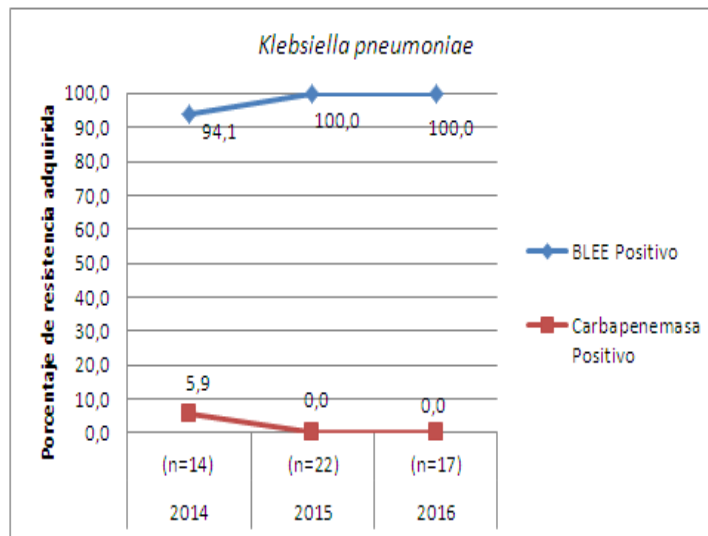


FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: Se evaluó de distribución anual de los mecanismos de resistencia a Betalactámicos en el periodo Enero 2014 - Octubre 2016, evidenciándose que en todos los años la producción de betalactamasas de espectro extendido es el mecanismo de resistencia más frecuente en todos los bacilos Gram negativos aislados.

Para *Escherichia coli*, el segundo mecanismo es la producción de betalactamasas tipo AmpC y con una menor porcentaje la producción de Carbapenemasas.

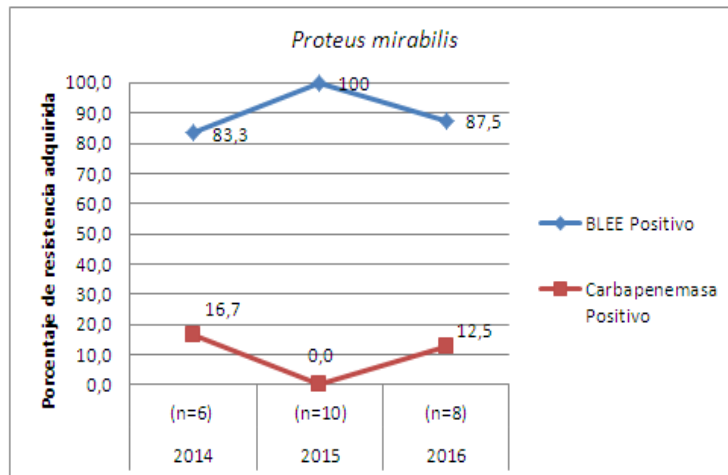
Gráfico 3. Distribución anual de mecanismos de resistencia a Betalactámicos en *Klebsiella pneumoniae* aisladas de urocultivos de pacientes geriátricos de la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.



FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: De las cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a betalactámicos aisladas en el 2014, el 5,9% (n=1) debía su resistencia a la producción de enzimas tipo MBL o KPC. En ninguno de los años evaluados detectó la producción de betalactamasas tipo AmpC. La producción de betalactamasas de espectro extendido corresponde al único mecanismo de resistencia que presentaron las cepas en los años 2015 y 2016 y es el más frecuente en todo el periodo evaluado.

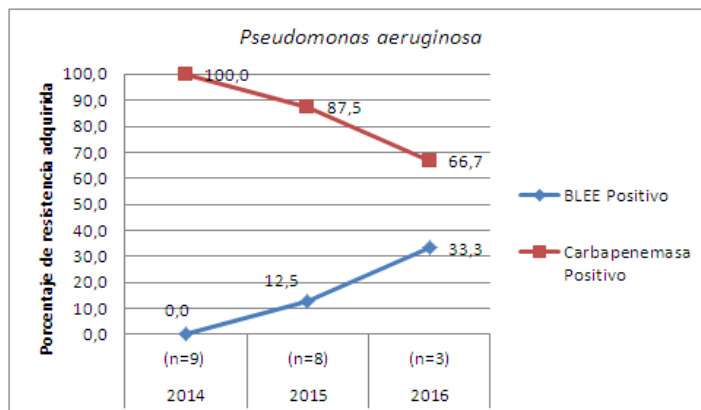
Gráfico 4. Distribución anual de mecanismos de resistencia a Betalactámicos en *Proteus mirabilis* aisladas de urocultivos de pacientes geriátricos de la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.



FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: La producción de Carbapenemasas tipo MBL o KPC y BLEEs son los mecanismos que emplea *Proteus mirabilis* para volverse resistentes a la acción de los betalactámicos, siendo el segundo el más frecuente.

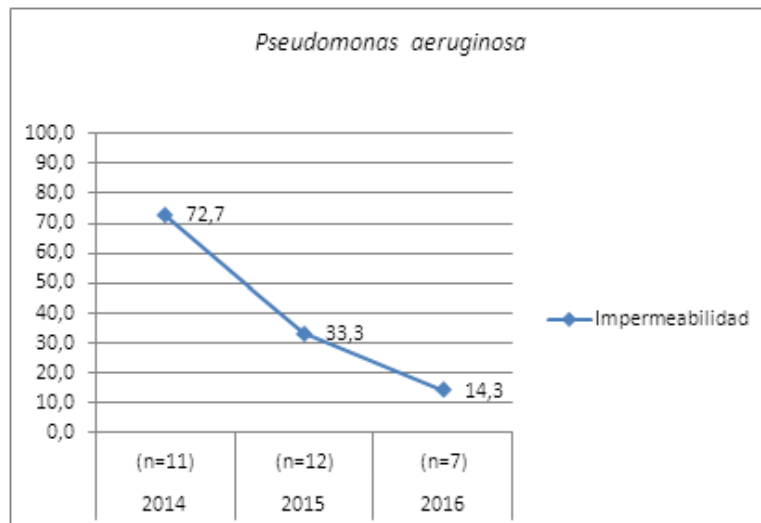
Gráfico 5. Distribución anual de mecanismos de resistencia a Betalactámicos en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de urocultivos de pacientes geriátricos de la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.



FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: *Pseudomonas aeruginosa* en los tres últimos años presenta un incremento en la frecuencia de betalactamasas de espectro extendido, en el 2016 corresponde al mecanismo empleado por 33% (n=1) de los aislamientos resistentes a Betalactámicos. Sin embargo su principal mecanismo de resistencia es la producción de Carbapenemasas Tipo MBL U OXA que en el año 2014 fue detectada en el total de las 9 cepas aisladas de *P. aeruginosa* resistentes a betalactámicos, de las cuales 8 presentaban también impermeabilidad a carbapenems como mecanismo asociado. En el 2015, de 7 (87,5)% cepas que producían Carbapenemasas, 4 también eran impermeables a carbapenems, en el 2016, 2 aislamientos fueron resistentes a carbapenems por mecanismo enzimático y uno de ellos era al mismo tiempo impermeable a estos antimicrobianos.

Gráfico 6. Distribución anual de impermeabilidad a Carbapenems en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de urocultivos de pacientes geriátricos de la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.



FUENTE: Elaboración propia del autor

Interpretación: En *Pseudomonas aeruginosa*, la impermeabilidad a carbapenems se presentó como mecanismo asociado a la producción de Carbapenemasas. En ninguno de los aislamientos se presentó de forma aislada. En el 2014, del total de 11 aislamiento de *P. aeruginosa*, 72,7%(n=8) presentaron impermeabilidad a

carbapenems. En el 2015 estuvo presente en 33.3 % (n=4) de cepas, mientras que el 2016, en el 14,3% (n=1).

4.2. DISCUSIÓN

Las infecciones del tracto urinario son la segunda causa de procesos infecciosos en la patología humana, afectan sobre todo a mujeres hasta los 50 años, según la literatura a partir de esa edad la incidencia se equilibra con el sexo masculino^{20, 32, 33}. En nuestro estudio a pesar que los urocultivos que analizamos correspondían en su totalidad a pacientes mayores de 60 años, continuamos observando una mayor frecuencia en mujeres (81,7%) que en varones (18,3%), resultados similares a los reportados en población adulta menor de 60 años en estudios previos^{20, 61}. Nuestras cifras difieren de lo reportado por Aspichueta *et al*⁶² quien encontró frecuencias cercanas entre el sexo masculino (50,07%) y femenino (49,93%) en un estudio realizado también en pacientes geriátricos. Por otro lado, Villegas *et al* reporto que las frecuencias en el género masculino tienden a crecer a partir de los 70 años⁶³. En nuestro estudio no se encontró diferencias significativas en la distribución según género de urocultivos positivos a través de los subgrupos etarios.

Las Enterobacterias fueron los agentes etiológicos más frecuentes concordando con lo descrito en las referencias^{22, 64}. En primer lugar encontramos a *Escherichia coli* (73,9%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (7,8%) y *Enterococcus faecalis* (3,7%), resultados similares a los presentadas por Andreu *et al*, en un estudio realizado en España en pacientes mayores de 60 años⁶⁵.

En el análisis de uropatógenos de acuerdo a la procedencia, observamos que en el ambiente hospitalario *Escherichia coli* represento el 56,3% en comparación al 76,4% encontrado en pacientes ambulatorios, si bien es cierto aún sigue siendo el agente etiológico más frecuente, su proporción disminuyo en hospitalización, descenso que contribuyo al incremento en las proporciones de microorganismos como *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*, complicando aún más el tratamiento por tratarse de bacterias que poseen elevada capacidad de adquirir resistencia. Nuestros hallazgos concuerdan con lo reportado por otros autores^{16, 65}.

En nuestra población de adultos mayores, *Candida albicans* es uno de los 6 uropatógenos más frecuentes, probablemente debido al estado de inmunosupresión

característico de la senescencia y la exposición a tratamientos de amplio espectro⁶⁶.
⁶⁷. Cabe resaltar que las levaduras no son consideradas entre los agentes etiológicos más comunes de infecciones urinarias en pacientes menores de 60 años²².

Al evaluar el patrón de susceptibilidad antimicrobiana en relación a la procedencia del paciente, encontramos que las cepas de *Escherichia coli* de pacientes hospitalizados presentan más riesgo de ser resistentes a ciprofloxacino, nitrofurantoina y ampicilina en relación a las cepas aisladas de urocultivos de pacientes ambulatorios como esperábamos de acuerdo lo reportado en otras publicaciones que señalan que aislamientos de pacientes hospitalizados presentan una menor susceptibilidad a antimicrobianos en comparación a los de pacientes ambulatorios⁶⁸.

Para prescribir un tratamiento empírico para ITU es necesario que la tasa de susceptibilidad al antimicrobiano sea mayor a 80%, emplear uno con menor susceptibilidad solo contribuiría a elevar la morbilidad, mortalidad y los gastos sanitarios por prolongar la permanencia hospitalaria e incrementar las complicaciones sobre todo en pacientes geriátricos³⁹.

En el presente estudio se obtuvieron valores por encima de 80% de susceptibilidad en *Escherichia coli* frente a nitrofurantoina, piperacilina-tazobactam, amikacina y carbapenems en pacientes ambulatorios y en hospitalizados para carbapenems y amikacina. Por otro lado, ampicilina, ampicilina con sulbactam, ciprofloxacino y TMP-SX fueron los menos activos frente a *E. coli* en el ambiente intra y extrahospitalario.

Es destacable la baja susceptibilidad de *E. coli* a ciprofloxacino en pacientes ambulatorios en donde solo el 38% de los aislamientos fueron sensibles, mientras que en otros estudios realizados también en población geriátrica ambulatoria en España se muestran sensibilidades de 66,1%⁶⁵. Asimismo, encontramos que en pacientes hospitalizados la sensibilidad a ciprofloxacino fue aún menor (25,3%).

No se encontró en la literatura local de los últimos 25 años otros estudios que también analicen los patrones de susceptibilidad de los uropatógenos de pacientes

geriátricos, los mapas microbiológicos que elaboran anualmente los establecimientos de salud suelen dividir a la población según edad en pediátricos y adultos incluyendo en este segundo grupo a los pacientes geriátricos, lo que no nos permite comparar nuestros patrones de sensibilidad con otros elaborados para el mismo grupo etario en el país. Sin embargo si lo comparamos con los patrones de pacientes adultos vemos que los pacientes geriátricos presentan sensibilidades menores^{69, 70, 71}. Esta diferencia muestra la importancia que se elaboren mapas microbiológicos locales específicos de los patógenos que afectan a la creciente población de adultos mayores.

En las cepas de *Klebsiella pneumoniae* no encontramos diferencias entre las proporciones de susceptibilidad según procedencia para cefalosporinas, ampicilina-sulbactam, ciprofloxacino, TMP-SX y nitrofurantoina. Destaca que este uropatógeno solo presenta susceptibilidad mayor a 80% frente a carbapenems y amikacina en cepas aisladas de pacientes ambulatorios y en hospitalización a los antibióticos mencionados se adiciona piperacilina-tazobactam. Además, para nitrofurantoina, observamos bajas sensibilidades (36,7% en ambulatorios y 40,0% en hospitalización) a diferencia de las que describimos para *E. coli* frente al mismo antimicrobiano (Ambulatorio: 84,5% y Hospitalización 75,8%) por lo que para *K. pneumoniae* no constituye una buena alternativa terapéutica. Además, presenta menor sensibilidad a los betalactámicos en comparación a *E. coli* probablemente debido a que 50.9% del total de sus aislamientos producen betalactamasas de espectro extendido.

Proteus mirabilis aislado de urocultivos de pacientes ambulatorios presenta cifras de sensibilidades mayores a 80% solo frente a carbapenems y amikacina. En ambulatorios también se observa la baja sensibilidad a ciprofloxacino (39%) la que concuerda con lo reportado por Faus *et al*⁶.

También encontramos que en hospitalización, las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* presentan 2,14 veces más riesgo de ser resistentes a gentamicina en comparación a los aislamientos de urocultivos ambulatorios, hallazgo que concuerda con la literatura⁶⁸. Ningún antimicrobiano a parte de colistina alcanzo sensibilidades superiores a 80%, la sensibilidad más alta fue de 75,5% frente

piperacilina-tazobactam en pacientes ambulatorios, mientras que en hospitalización solo el 20% de aislamientos fueron sensibles. Ninguna cepa aislada fue resistente a colistina, por lo que es relevante conservar este antimicrobiano para el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* panresistentes.

De las cepas de *P. aeruginosa* aisladas de pacientes ambulatorios solo el 55,6% fueron sensibles a Ciprofloxacino mientras que en un informe del Instituto Nacional de Salud que reúne los patrones de susceptibilidad de 7 hospitales de Lima reportan una sensibilidad 57,8% en el también señalan una sensibilidad a ceftazidima de 66,7% y para amikacina 71%, mientras que nosotros encontramos menores susceptibilidades 55,6% y 61%; respectivamente⁷¹.

En ambulatorios la resistencia a carbapenems se presentó en 38,9% de las cepas y en 25 % para piperacilina-tazobactam, cifras superiores a las reportadas en estudios de vigilancia en Europa pero concuerdan con los resultados del reporte SENTRY (Programa mundial de vigilancia de resistencia bacteriana) para América latina, evidenciando que la resistencia bacteriana es más frecuente en esta área geográfica^{72, 73}.

Del total de aislamientos, 46,7% fueron Multidrogo resistentes y 16,6% fueron extremadamente resistentes (XDR), lo que complica aún más el tratamiento de infecciones originadas por *P. aeruginosa* al reducir el arsenal antimicrobiano que se puede emplear en su abordaje.

Al comparar nuestros resultados de susceptibilidad de *E coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* frente a los del Instituto Nacional de Salud (INS), encontramos una menor susceptibilidad frente a los antimicrobianos, si consideramos que el INS incluyó a los pacientes geriátricos en el grupo de mayores de 18 años, esa podría ser una de las razones por las que ellos encuentran más susceptibilidad, por lo que una vez más se señala la importancia de analizar a los pacientes mayores de 60 años de forma independiente, a fin de conocer el real estado de la resistencia bacteriana y contribuir a dirigir el tratamiento empírico en esta población.

Es importante señalar que en los urocultivos evaluados no se analizó la susceptibilidad de los bacilos Gram negativos fermentadores frente a fosfomicina, por ello se sugiere incluirla en el antibiograma para a futuro evaluar su patrón de susceptibilidad en comparación a lo reportado por grupos de estudio internacionales

quienes encontraron sensibilidades superiores al 95%^{65,74,75,76,77}. Este antimicrobiano genera menor selección de cepas resistentes (menor daño colateral) que el uso de fluoroquinolonas y cefalosporinas, esto aunado a su comodidad posológica y eficacia clínica la presentan como una buena opción para el tratamiento empírico y aunque la experiencia en pacientes con infecciones del tracto urinario por cepas de *E. coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido es reducida, en un estudio reciente, el 93% de los pacientes con cistitis que recibieron tratamiento con fosfomicina obtuvieron cultivos negativos al culminar el esquema⁷⁸.

Enterococcus faecalis fue el tercer uropatógeno más frecuente en nuestro estudio, presentó susceptibilidades superiores al 80% frente a ampicilina, penicilina, nitrofurantoina, vancomicina y linezolid. La resistencia a vancomicina y linezolid se presentó en el 2% y 5,5% del total de aislamientos, respectivamente, cifra inferior a la reportada por otros grupos de estudio⁶⁵. La resistencia frente a ampicilina estuvo presente en el 18,4% de cepas ambulatorias y 7,7% en hospitalización, mediada por la modificación de PBP y la adquisición de penicilinasas. Por otro lado, la resistencia a gentamicina de alta carga debido a la producción de enzimas modificadoras fue la más frecuente en el grupo de aminoglucósidos y estuvo presente en 35,28% del total de aislamientos, este mecanismo es importante porque implica resistencia de alto nivel a todos los aminoglucósidos más empleados en la práctica clínica y anula el sinergismo bactericida de su asociación con un antimicrobiano que actúe sobre la pared celular^{79, 80}.

En nuestro estudio *Escherichia coli* aislada de urocultivos de pacientes de edad mayor e igual a 80 años presentó mayor resistencia frente a los nitrofurantoina, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, amikacina, cefuroxima en relación a pacientes menores de 80 años, concordando con lo reportado por Urbina sobre el incremento de la resistencia bacteriana con la edad²⁷.

Asimismo, encontramos que las cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* productoras de betalactamasas de espectro extendido presentan mayor riesgo de ser resistentes a ciprofloxacino, TMP-SX, nitrofurantoina y gentamicina en comparación a las cepas que no presentan ese mecanismo enzimático de

resistencia. En el caso de *E. coli* BLEE (+) además de los mencionados antibióticos se incluye un mayor riesgo frente a ampicilina-sulbactam y amikacina, lo que manifiesta la co-expresión de resistencia a otras familias de antimicrobianos en cepas BLEE positivas según lo señalado en la literatura^{81, 82}.

No se observó diferencia en la producción de BLEE en relación al género a diferencia de lo reportado por Andreu *et al* y Urbina, quienes encontraron que este mecanismo de resistencia se presentaba con mayor frecuencia en el género masculino^{27, 65}.

Tampoco encontramos diferencia en las tasas de BLEE en los subgrupos etarios en los que se dividió la población geriátrica (menores y mayores de 80 años). Pero nuestra población presenta cifras mayores de producción de BLEE si las comparamos con lo reportado para población menor de 60 años, concordando con las referencias que señalan que la edad ≥ 65 años es un factor de riesgo para la adquirir un infección urinaria por una cepa BLEE (+)⁸³.

Es preocupante la alta tasa de producción de BLEE que presentaron los aislamientos de *E coli* (41,7%), *K. pneumoniae* (50,9%), *Proteus mirabilis* (50%) superiores a las reportadas en Europa y América del Norte, incluso son mayores a las cifras promedio reportadas para América latina (36,4%)⁸¹.

Klebsiella pneumoniae fue la bacteria que en mayor proporción presentó producción de BLEE a diferencia del estudio de Briongos y Hernandez quienes encontraron que este mecanismo enzimático es más frecuente en *E. coli*^{78, 84, 85}.

No encontramos diferencias significativas en la distribución de BLEE según procedencia para la población estudiada.

La betalactamasa de espectro extendido tipo CTX-M fue la más frecuente en *E. coli* (65,2%) mientras que en *K. pneumoniae* y *P. mirabilis* representó el 45,5% del total de enzimas producidas. Nuestros resultados concuerdan con el cambio epidemiológico en relación a los tipos de BLEE a predominio de las cefotaximasas^{86, 87}. Algunos estudios han encontrado que este tipo de BLEE es una causa relevante

de bacteriemias⁸⁸. En este punto hay que recordar que las infecciones urinarias son la principal causa de bacteriemia y sepsis en pacientes mayores de 60 años.

La resistencia a aminoglucósidos estuvo medida por la producción de enzimas modificadoras, mecanismo más frecuente y ampliamente investigado⁸⁹. La asociación enzimática común y más frecuente en todas las cepas de bacilos resistentes a aminoglucósidos fue ANT(2'')-I + AAC(3)-II en *E. coli* (27,7%), *K. pneumoniae* (46,7%) y *P. mirabilis* (84,6%). En *Pseudomonas aeruginosa*, el patrón de resistencia más frecuente fue GEN NET AMI TOB (92,3%). El conocer los mecanismos de resistencia involucrados es relevante para que la modificación de las actuales aminoglucósidos se dirija a crear nuevos derivados que no sean vulnerables a la acción de esas enzimas.

Se evaluó de distribución anual de los mecanismos de resistencia a Betalactámicos en el periodo Enero 2014 - Octubre 2016, evidenciándose que en todos los años la producción de betalactamasas de espectro extendido es el mecanismo de resistencia más frecuente en todos los bacilos Gram negativos aislados. En *P. aeruginosa* el mecanismo más frecuente fue la producción de Carbapenemasas presente en 60% del total de aislamientos. De todas las cepas productoras de Carbapenemasas el 55,5% también desarrollo impermeabilidad al antibiótico como mecanismo de resistencia, concordante con la literatura que cita que la mayor parte de casos de resistencia a carbapenems es mediada por una combinación de mecanismos⁹⁰.

Sabemos que existen limitaciones en nuestro estudio como su carácter retrospectivo que llevo a que no en todos los aislamientos se prueben el mismo número de antimicrobianos, el reducido número de aislamientos de *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecalis* en pacientes hospitalizados lo que no permitió valorar la existencia de asociación significativa en relación a cepas de urocultivos ambulatorios. Sin embargo; consideramos que los resultados que presentamos son importantes pues plantean la necesidad de vigilar la resistencia bacteriana en pacientes geriátricos dado que no presentan el mismo comportamiento que la población de adultos menores de 60 años, así como profundizar el análisis que se presenta en los mapas microbiológicos de los

establecimientos de salud a fin de también evaluar los mecanismos de resistencia, y que este conocimiento posibilite a la biotecnología modificar los antimicrobianos actuales para que puedan soslayar las tácticas empleadas por las bacterias para sobrevivir y en el futuro se puedan adquirir fármacos que esquiven los mecanismos más frecuentes en nuestra población.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

- Los mecanismos de resistencia bacteriana más frecuentes en uropatógenos fueron Inactivación enzimática (BLEE CTX-M y ANT(2'')-I + AAC(3)-II) y Modificación de sitio activo (PBP).
- Los agentes etiológicos más frecuentes de infecciones del tracto urinario en pacientes geriátricos fueron *Escherichia coli* y en menor proporción *Klebsiella pneumoniae*, uropatógenos que en conjunto generaron más del 80% de casos.
- Para *Escherichia coli*, los antimicrobianos que presentaron tasas de susceptibilidad superiores a 80% fueron: nitrofurantoina, amikacina, carbapenems y piperacilina-tazobactam.
- Los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* presentaron susceptibilidad superior al 80 % frente a carbapenems y amikacina.
- Las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* solo presentaron susceptibilidad superior a 80% frente a colistina. Además, piperacilina-tazobactam fue sensible en 75% de cepas aisladas de pacientes ambulatorios.
- *Enterococcus faecalis* presentó susceptibilidad superior al 80% frente a penicilina, ampicilina, nitrofurantoina, linezolid y vancomicina.
- Existe asociación entre los patrones de susceptibilidad y la procedencia de los pacientes encontrándose un mayor riesgo de presentar cepas resistentes en aislamientos de hospitalización en comparación a los ambulatorios.
- Existe asociación entre los patrones de susceptibilidad y la edad, evidenciándose que los pacientes de edad mayor e igual a 80 años tienen más riesgo de presentar infección urinaria por una cepa resistente en comparación a los pacientes menores de 80 años.

- Existe asociación entre la producción de betalactamasas de espectro extendido y los patrones de susceptibilidad, es así que las cepas BLEE (+) presentan más riesgo de ser resistente a otros grupos de antimicrobianos no betalactámicos.
- No existe asociación entre la edad ni el género en relación a la producción de betalactamasas de espectro extendido.

5.2. RECOMENDACIONES

- La biotecnología debe estar orientada a diseñar antimicrobianos capaces de soslayar la inactivación enzimática y la modificación de sitio activo, por ser los mecanismos de resistencia más frecuentes con la finalidad de enriquecer el arsenal farmacológico actual.
- El tratamiento empírico debería estar dirigido a *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, dado que son los patógenos implicados en más del 80% de casos de infección urinaria.
- En el tratamiento empírico cuando se sospeche en una infección por *Escherichia coli* puede basarse en nitrofurantoina y amikacina dado que presenta susceptibilidades superiores al 80%.
- Incluir la evaluación de fosfomicina en los antibiogramas, para a futuro evaluar las tasas de resistencia en nuestra población, dado que representa una buena opción terapéutica por el menor daño colateral, comodidad posológica y eficacia que muestran estudios extranjeros incluso frente a cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido.
- Se deberían establecer medidas para el control de patógenos intrahospitalarios por tratarse de cepas más resistentes que complican el tratamiento sobre todo en pacientes adultos mayores por ser un grupo que presenta más comorbilidades y polifarmacia.
- Se observa que el riesgo de presentar una cepa resistente se incrementa a partir de los 80 años, por lo que es necesario la identificación bacteriana y el antibiograma en el menor tiempo posible con la finalidad de evaluar si se continúa con el antimicrobiano prescrito de forma empírica o se modifica oportunamente.

- Se ameritan estudios con una población de pacientes geriátricos más numerosa con la finalidad de evaluar si es la edad o la hospitalización, el factor que contribuye al incremento de la resistencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lorenzo P, Moreno A, Leza J, Lizasoain I, Moro M, Portoles A. Farmacología Básica y Clínica. Vol 1. 17ª ed. España: Editorial Panamericana 2004.p. 46.
2. Llanos-Zavalaga F, Silva E, Velasquez J, Reyes R, Mayca J, et al. Prescripción de antibióticos en consulta externa pediátrica de un hospital de Lima, Perú. Rev Perú Med Exp Salud Pública 2004; 20(1):28-36.
3. Page P, Curtis J, Sutter C, Walker A, Hoffman B. Farmacología Integrada. Vol1. 1era ed. España: Elsevier.1998. p.425-442.
4. Fernández F, López J, Ponce L, Machado B, et al. Resistencia Bacteriana. Rev Cub Med Mil 2003; 8(1):44-48.
5. Avellana J, Pecho E. Estudio de la resistencia a los antimicrobianos en el Centro Médico Naval de Enero a Diciembre del 2000. [tesis para obtener licenciatura]. Perú: Sistema de Biblioteca, Univ. Nac. Mayor de San Marcos; 2001.
6. Tansarli S, Karageorgopoulos E, Kapaskelis A, Falagas E. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: An evaluation of the evidence. Expert Rev Anti Infect Ther 2013; 11(3):321-331.
7. Center for Disease Control (CDC). "Achievements in Public Health, 1900-1999". Morbidity & Mortality Weekly Report 1999; 48(29):621-629.
8. Organización de las Naciones Unidas. Estudio Económico y Social Mundial: El desarrollo en un mundo que envejece. New York: ONU; 2007.
9. Varela L. Estudio comparativo de atención de pacientes mayores y menores de 60 años. [Tesis de Especialista]. Perú: Sistema de biblioteca, Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1992.
10. Chigne O, Varela L, Chávez H, Sandoval L. Utilización de los servicios de hospitalización, consulta externa y emergencia, por adultos mayores y de menor edad, en el Hospital Nacional Cayetano Heredia: 1990 – 1997. Rev Med Hered. 1999; 10(3):111-118.
11. Ho L, Poon W, Loke L, Leung S, Chow H, Wong C, Community emergence of CTX-M type extended-spectrum beta-lactamases among

- urinary *Escherichia coli* from women. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(1):140-144.
12. Safdar N, Maki G. The commonality of risk factors for nosocomial colonisation and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile* and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002; 136(11):834-844.
 13. Sanchez G, Spencer J, Adams E, Alexis M, Baird G. *Escherichia coli* antimicrobial resistance increased faster among geriatric outpatients compared with adult outpatients in the USA, 2000–10. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013; 68(8):1838-1841.
 14. Ruiz de Castilla P. Infecciones urinarias en mayores de 60 años en hospitalizados del Centro Medico Naval “Cirujano Mayor Santiago Tavera”, [Tesis para optar por el título de médico cirujano]. Perú: Sistema de bibliotecas: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1992.
 15. Khawcharoenporn T, Vasoo S, Singh K. Urinary Tract Infections due to Multidrug-Resistant *Enterobacteriaceae*: Prevalence and Risk Factors in a Chicago Emergency Department Emergency. *Medicine International [Internet]* 2013 Set. [citado 2016 ago 12] [7 pantallas]. Disponible en URL: <https://www.hindawi.com/journals/emi/2013/258517/>
 16. Faus V, Lafuente A, Peris J, De La Vega A, Martínez M. Infecciones de tracto urinario en pacientes ancianos institucionalizados. Incidencia y factores de riesgo de resistencias bacterianas. *Farm Hosp* 2003; 27(5):298-303.
 17. Ho P, Chau P, Yan M, Chow K, Chen K, Sally C, et al. High burden of extended-spectrum b-lactamase positive *Escherichia coli* in geriatric patients. *Journal of Medical Microbiology* 2014; 63:878–883.
 18. Mahesh E, Medha Y, Indumathi A, Kumar P, Wasim M, Punith K. Community-acquired urinary tract infection in the elderly. *British Journal of Medical Practitioners* 2011; 4(1):406.
 19. Blom A, Jonas A, Mansson F, Resman F, Tham J. The prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in a nursing home setting compared with elderly living at home: a cross-sectional comparison. *BMC Infectious Diseases* 2016; 16:111.

20. Castro R, Barreto A, Guzmán H, Ortega R, Benítez L. Patrones de resistencia antimicrobiana en uropatógenos gramnegativos aislados de pacientes ambulatorios y hospitalizados Cartagena, 2005-2008. Rev. salud pública 2010;12(6):1010-1019.
21. Guzmán-Blanco M, Labarca A, Villegas V, Gotuzzo E. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial *Enterobacteriaceae* in Latin America. Braz J Infect Dis 2014; 18(4):421-433.
22. Sánchez S, Reyes P, Bermudez D. Susceptibilidad microbiológica de los uropatógenos aislados en la comunidad en Colombia periodo 2009-2013. Rev.Medica.Sanitas 2015; 18(2):54-64.
23. Chávez V, Gallegos S, Arce A. Patrones de resistencia antimicrobiana y etiología en infecciones urinarias no complicadas. Gac Méd Méx 2010; 146(4):269-273.
24. García T, Castillo A, Salazar D. Mecanismos de resistencia a betalactámicos en bacterias Gram negativas. Revista Cubana de Salud Pública 2014; 40(1):129-135.
25. Ruiz R. Factores de riesgo para infección por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en adultos hospitalizados del complejo hospitalario San Pablo. [Tesis de bachiller]. Perú: Sistema de bibliotecas: Universidad Nacional de Trujillo; 2014.
26. Davila W. Prevalencia de infecciones del tracto urinario por bacterias BLEE en las salas San Pedro y San Andrés del Hospital Dos De Mayo durante el periodo de octubre del 2014 a setiembre del 2015. [Tesis de bachiller]. Perú: Sistema de bibliotecas: Universidad Ricardo Palma; 2015.
27. Urbina G. Etiología bacteriana y susceptibilidad antibiótica en infecciones urinarias en adultos atendidos ambulatoriamente en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales, enero-diciembre 2014. [Tesis de bachiller]. Perú: Sistema de bibliotecas: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016.
28. Alvaro M. "Perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad en pacientes ambulatorios del Hospital Nacional Daniel A. Carrión. Callao – Perú. [Tesis de

- especialista en Medicina Interna]. Perú: Sistema de bibliotecas: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2002.
29. Dalet F, Del Rio G. Infecciones Urinarias. 2007, Julio, primera edición. Primera reimpresión, mayo, 1998. p. 15.
 30. Puñales I, Monzote A, Torres G, Hernández E. Etiología bacteriana de la infección urinaria en niños. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2012; 28(4):620- 629.
 31. Leonés E, Banderas M, Jiménez A, Masías B, Nuñez D. Etiología y resistencias bacterianas de las infecciones urinarias en un centro de salud rural. *Revista Medicina de Familia* 2002; 3(2):104-107.
 32. Martínez L, Vicente F, Delgado-Iribarren A, Pérez-Díaz C, Baquero F. Small plasmids are involved in amoxycilli clavulanate resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:595.
 33. Gray R, Malone-lee J. Review: Urinary tract infection in elderly people. Time to review management?. *Age Ageing* 1995; 24:314-315.
 34. Astete S, Flores F, Buckley A, Villarreal J. Sensibilidad antibiótica de los gérmenes causantes de infecciones urinarias en pacientes ambulatorios en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Soc Per Med Inter* 2004; 17(1):5-8.
 35. Chomarat M. Resistance of bacteria in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16(4):483–487.
 36. Childs S, Egan R. Bacteriuria and urinary infections in the elderly. *Urol Clin North Am* 1996; 23:43-54.
 37. Nicolle L. Urinary tract infections in the elderly. *J Antimicrobial Chemotherapy* 1994; 33:99-109.
 38. Gómariz M, Vicente D, Pérez E. Infecciones urinarias no complicadas. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 22(6):133-141.
 39. Caicedo P, Martínez T, Meneses E, Joaqui W, Imbachí R, Mahe D, et al. Etiología y resistencia bacteriana en infección de vías urinarias en el Hospital Universitario San José de Popayán, Colombia entre Enero y Diciembre de 2008. *Rev Urol Colom* 2009;18(3):45-52.
 40. Bush K, Jacoby A, Medeiros A. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother* 1995; 39:1211-1233.

41. Quimioterapia antimicrobiana. En: Jawetz E. Manual de microbiología médica. 25ed. México, DF: Editorial El Manual Moderno, SA de CU, 2010:110-153.
42. Young L.S. Tratamiento antimicrobiano. En: Wyngaarden J, Lloyd HS, Bennett J, eds. Cecil: tratado de Medicina Interna. 19 ed. México, DF: Nueva Editorial Interamericana 1994; 1859-1872.
43. Rossi F, Andreazzi D. Resistencia bacteriana: Interpretando el antibiograma. Sao Paulo: Atheneu; 2005.118p.
44. Tafur JD, Torres JA, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. Asoc Col Infec 2008; 12(3):217-226.
45. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35:1267-1272.
46. Hooper C. Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. Clin Infect Dis 2000; 31(2):24- 28.
47. Livermore DM. Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics. Sacn J Infec Dis 1991; 78(1):7-16.
48. Vila J, Marti S, Sanchez-Cespedes J. Porins, eflux pumps and multidrugs resistance in *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 1210-1215.
49. Van Hoek AH, Mevius D, Guerra B, Mullany P, Roberts AP, Aarts HJ. Acquired antibiotic resistance genes: an overview. Front Microbiol 2011; 2: 203.
50. Depardieu F, Podglajen I, Leclercq R, Collatz E, Courvalin P. Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression. Clin Microbiol Rev 2007; 20:79-114.
51. Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilionis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. Medicina (kaunas). 2011; 47(3):137-146.
52. Laboratory Standards Institute (CLSI): "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-fifth Informational Supplement" M100 - S25.

53. Seral C, Pardos M, Castillo F. Betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias distintas de *Escherichia coli* y *Klebsiella*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(Supl 1):12-18.
54. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:225-234.
55. Suárez C, Kattán J, Guzmán A, Villegas M. Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control. *Infectio* 2006; 10:85-93.
56. Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos Gram negativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20:304-312.
57. Walsh T, Toleman M, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -lactamasas: the quiet before the storm?. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:306-325.
58. Magiorakus A, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan drug-resistant bacterial an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:268-281.
59. Saderi H, Owlia P. Detection of Multidrug Resistant (MDR) and Extremely Drug Resistant (XDR) *Pseudomonas Aeruginosa* Isolated from Patients in Tehran, Iran. *Iran J Pathol* 2015;10(4):265–271.
60. CLSI. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline Fourth Edition. CLSI document M39-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
61. Villarreal E, Navarro P, Ramos R, Andrade E, Bolívar A, Marcano J. *Escherichia coli* identificadas en pacientes con infecciones urinarias: Sensibilidad antimicrobiana. *Rev. Soc. Ven. Microbiol* [Internet] 2002 Ene [citado 2016 Nov 22]; 22(1):18-21. Disponible en URL: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562002000100005&lng=es.
62. Aspichueta C, Sota M, Esteban V, Barrios J, Sánchez J. Urocultivos en un hospital general de pacientes > 65 años durante el período 1997-

- 2002 (septiembre) *Hospital de Basurto. Bilbao*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21Supl 1:24.
63. Villegas M, Cortés C, Hidalgo C, Martín M, Casanova T, García I. Diferencias epidemiológicas en infecciones urinarias extrahospitalarias entre mayores y menores de 70 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21Supl 1:26.
64. Nicolle LE. Update in adult urinary tract infection. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13: 552-560.
65. Andreu A, Planells I, Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc)* 2008; 130(13):481-486.
66. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infec Dis* 2004; 38:1150-1158.
67. Mendoza AE, Sepúlveda MA. Infecciones del tracto urinario. En: Manual de Protocolos y Urgencias para Residentes cap 75. Sociedad Española de Medicina de Urgencias Médicas. 2003. Disponible en URL: www.cht.es/docenciamir/Manual/Cap57.pdf.
68. Kapil A. The challenge of antibiotic resistance: Need to contemplate. *Indian J Med Res* 2005;12(1):83-91.
69. Carranza M, Rodríguez D, Díaz J. Etiología y resistencia bacteriana de las infecciones urinarias en pacientes hospitalizados en el Centro Médico Naval entre enero y diciembre del 2003. *Rev Soc Per Med Inter* 2003; 16(3):54-60.
70. Chávez V, Gallegos S, Arce A. Patrones de resistencia antimicrobiana y etiología en infecciones urinarias no complicadas. *Gac Med Mex* 2010; 146 (4): 269-273.
71. Instituto Nacional de Salud. Informe de la resistencia antimicrobiana en hospitales en Perú – 2007. Disponible en URL: http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/4/jer/-1/Informe_Resistencia_2007.pdf
72. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

2014. Disponible en URL:

http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/arhai/pages/annual-antimicrobial-resistance-surveillance-report.aspx

73. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC, The Sentry Participants Group (Latin America). SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis* 2004; 8:25-79.
74. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54(5):1164-1175.
75. Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J y Grupo Colaborador Español del Estudio ARES. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer en España (Estudio ARES): implicaciones en la terapia empírica. *Med Clin* 2011; 136:1-7.
76. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, García-Rey, C, DalRé, R, García de Lomas, J. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *Rev Esp Quimioterap* 2007; 20(1):68-76.
77. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, García-Rodríguez JA, et al. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(1):4-9.
78. Rodríguez Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto M, Gálvez J et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:180-183.
79. Murray BE. The life and times of the Enterococcus. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3:46-65.
80. Cercenado E, Coque MT. Epidemiología de la resistencia a los antimicrobianos en microorganismos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 5:14-26.

81. García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta méd. peruana* [online] 2012[citado 2016-11-22]; 29(3):163-169. Disponible en URL: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172012000300007&lng=es&nrm=iso. ISSN 1728-5917
82. Hernández MS, García JA, Muñoz JL. In vitro activity of fosfomicin against ESBL-producing enterobacteria of urinary origin. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22:25-29.
83. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of riskfactors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49(5):682-690
84. Briongos LS, Gómez T, Bachiller P, Domínguez M, Gómez A, Palacios T, Gonzáles M. Epidemiology, Risk Factors And Comorbidity For Urinary Tract Infections Caused By Extended-spectrum Betalactamase (Esbl)-Producing Enterobacteria. *Int J Clin Pract* 2012; 66(9):891-896.
85. García T, Castillo A, Salazar D. Mecanismos de resistencia a betalactámicos en bacterias Gram negativas. *Rev Cubana Salud Pública* 2014;40(1).
86. Martínez L, Calvo J. The growing problem of antibiotic resistance in clinically relevant Gram-negative bacteria: current situation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; Suppl 2:25-31.
87. Angel M, Ramón J, Martínez L, Rodríguez J, Pascual A. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals: 2nd multicenter study (GEIH-BLEE project, 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:503-510.
88. Tumbarello M, Sali M, Trecarichi EM, Leone F, Rossi M, Fiori F. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-betalactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors for inadequate initial antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3244–3252
89. Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev* 1993; 57:138-163.

90. Suarez C, Kattán J, Guzmán A, Villegas M. Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control. Infect. [Internet] 2006 June [citado 2016 Nov 22]; 10(2):85-93. Disponible en URL: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922006000200006&lng=en.

ANEXOS

Anexo 1. Operacionalización de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	VALORES	FUENTE
Mecanismos de resistencia	Vías que posibilita la supervivencia de los gérmenes ante la amenaza de destrucción por los antibacterianos.	Fenotipo identificado por estudio in vitro en analizador automatizado Vitek 2®.	Cualitativa	Nominal	-Inactivación enzimática: Betalactamasas, enzimas acetilantes, adenilantes y fosforilantes -Disminución de la permeabilidad de la membrana celular : porinas -Bombas de eflujo -Modificación del sitio activo: modificación de PBP, modificación ribosomal	Registro de resultados del equipo automatizado Vitek2®.
Patrón de susceptibilidad antimicrobiana	Vulnerabilidad de un microorganismo frente a la acción de un antimicrobiano.	Resultado del antibiograma por método automatizado (microdilución en caldo) VITEK ®interpretado de acuerdo a los puntos de corte de la CLSI ⁵²	Cualitativa	Nominal	Sensible Intermedio Resistente	Registro de resultados del equipo automatizado Vitek 2®.
Uropatógeno	Agentes bacterianos que poseen factores de virulencia intrínsecos que les permiten infectar el tracto urinario	Agente patógeno detectado en el urocultivo por el Sistema VITEK 2®.	Cualitativa	Nominal	Género Especie identificado	Registro de resultados del equipo automatizado Vitek2®.
Procedencia	Sitio y modo de atención médica al paciente	Lugar en donde le solicitaron al paciente el urocultivo	Cualitativa	Nominal	Ambulatorio Hospitalización	Base de datos del laboratorio
Género	Condición orgánica	Género registrado en el sistema integrado de laboratorio de acuerdo al DNI	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino	Base de datos del laboratorio
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Número de años cumplidos al momento de la solicitud del urocultivo	Cuantitativa	Continua	Número de años	Base de datos del laboratorio
Producción de Betalactamasas de espectro extendido	Mecanismo de resistencia por inactivación enzimática	Fenotipo identificado por estudio in vitro en analizador automatizado Vitek 2®.	Cualitativa	Nominal	Cepa BLEE (+) Cepa BLEE (-)	Registro de resultados del equipo automatizado Vitek 2®.

Anexo 2. Instrumento.

FECHA DE REGISTRO DEL UROCULTIVO:	Día:	Mes:	Año:
DATOS DEL PACIENTE			
Apellidos y Nombres			
Sexo	Femenino: <input type="checkbox"/>	Masculino: <input type="checkbox"/>	
EdadAños		
Procedencia	Ambulatorio: <input type="checkbox"/>	Hospitalizado: <input type="checkbox"/>	
UROPATOGENO			
Genero y especie bacteriano			

ANTIBIOGRAMA PARA BGN <input type="checkbox"/>							
AMP	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	CF	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	CXM	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	CT R	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>
CTX	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	CA Z	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	CPM	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	AK	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>
GE	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	CIP	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	NOR	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	MR P	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>
IPM	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	ER T	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	PIP/ TZB	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	NIT	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>
TMP/ SX	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	CO L	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>				

ANTIBIOGRAMA PARA CGP <input type="checkbox"/>							
AMP	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	P	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	OXA	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	CTR	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>
CTX	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	GE	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	TMP/SX	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	VA	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>
ERI	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	CD	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	R	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	TEI	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>

ANTIBIOGRAMA PARA LEVADURAS <input type="checkbox"/>					
FLUCONAZO L	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	FLUCITOSI NA	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	VORICONAZ OL	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>

MECANISMO DE RESISTENCIA			
Modificación del sitio activo	POSITIVO <input type="checkbox"/> Antimicrobiano: Tipo.....	NEGATIVO <input type="checkbox"/>	NE <input type="checkbox"/>
	BLEE (+) <input type="checkbox"/>	BLEE (-) <input type="checkbox"/>	NE <input type="checkbox"/>
Alteración de permeabilidad	POSITIVO <input type="checkbox"/> Antimicrobiano:..... Tipo.....	NEGATIVO <input type="checkbox"/>	NE <input type="checkbox"/>
Bombas de eflujo	POSITIVO <input type="checkbox"/> Antimicrobiano:..... Tipo.....	NEGATIVO <input type="checkbox"/>	NE <input type="checkbox"/>
Inactivación enzimática	POSITIVO <input type="checkbox"/> Antimicrobiano:..... Tipo.....	NEGATIVO <input type="checkbox"/>	NE <input type="checkbox"/>

Anexo 3. Validez del instrumento.

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

1.1 Apellidos y Nombres del Informante: Dr. Camiña Quispe Máximo

1.2 Cargo e institución donde labora: Jefe del Laboratorio de la Clínica Centenario Peruano Japonesa.

1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico

1.4 Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos de mecanismos de resistencia

1.5 Autor del instrumento: Miranda Sanabria Jacqueline Vanessa

II.- ASPECTOS DE VALIDACION:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21 -40%	Buena 41 -60%	Muy Buena 61 -80%	Excelente 81 -100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					100%
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					99
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre mecanismos de resistencia bacteriana					98
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					99
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					99
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer los mecanismos de resistencia bacteriana					100%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					99
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					98%
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación descriptiva					98%

III.- OPINION DE APLICABILIDAD:

Aplica

IV.- PROMEDIO DE VALORACION

99%

Lugar y Fecha: Lima, 03 Julio de 2018



CLINICA CENTENARIO PERUANO JAPONES
Dr. Maximo Camiña Quispe
Patología Clínica
C.M.P. 19706 R.N.E. 19864

Dr. Camiña Quispe Máximo
D.N.I N° 06208856
Teléfono 969547046

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

1.1 Apellidos y Nombres del Informante: Dr. Pinto Oblitas Joseph Arturo

1.2 Cargo e institución donde labora: Jefe de la Unidad de Investigación básica y traslacional de Oncosalud, Profesor en la Universidad Privada San Juan Bautista.

1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico

1.4 Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos de mecanismos de resistencia

1.5 Autor del instrumento: Miranda Sanabria Jacqueline Vanessa

II.- ASPECTOS DE VALIDACION:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21 -40%	Buena 41 -60%	Muy Buena 61 -80%	Excelente 81 -100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					96%
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					95%
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre mecanismos de resistencia bacteriana					95%
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					95%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					96%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer los mecanismos de resistencia bacteriana					94%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					95%
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					94%
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación descriptiva					95%

III.- OPINION DE APLICABILIDAD:

.....
.....
.....
IV.- PROMEDIO DE VALORACION

95%

Lugar y Fecha: Lima, 03 Julio de 2018



Dr. Pinto Oblitas Joseph Arturo

D.N.I N° 40055154

Teléfono 984322395

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

1.1 Apellidos y Nombres del Informante: Lic. Bazán Rodríguez Elsi

1.2 Cargo e institución donde labora: Directora de Tutoría Académica en la Universidad Privada San Juan Bautista

1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico

1.4 Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos de mecanismos de resistencia

1.5 Autor del instrumento: Miranda Sanabria Jacqueline Vanessa

II.- ASPECTOS DE VALIDACION:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 - 40%	Buena 41 - 60%	Muy Buena 61 - 80%	Excelente 81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					85%
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					85%
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre mecanismos de resistencia bacteriana					90%
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					90%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					87%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer los mecanismos de resistencia bacteriana					88%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					85%
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					88%
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación descriptiva					86%


III.- OPINION DE APLICABILIDAD:

Aplica

.....
.....
.....
IV.- PROMEDIO DE VALORACION

88%

Lugar y Fecha: Lima, 04 de Julio de 2018



Lic. Bazán Rodríguez Elsi

D.N.I N°.....19209583

Teléfono 977414879

COESPE : 444 .

Anexo 4. Matriz de consistencia

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	VALORES	METODOLOGÍA
Formulación del problema Pregunta principal ¿Cuáles son los mecanismos de resistencia bacteriana en los uropatógenos aislados de pacientes geriátricos en la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016?	Objetivo general Describir los mecanismos de resistencia bacteriana en los uropatógenos aislados de pacientes geriátricos en la Clínica Centenario Peruano Japonesa, Enero 2014 - Octubre 2016.	Dado que el objetivo general del estudio es descriptivo no se plantea una hipótesis general. Sin embargo, los objetivos específicos N° 3,4,5,6 son analíticos, por cual se plantea la siguientes hipótesis:	Mecanismos de resistencia	- Inactivación enzimática: - Disminución de la permeabilidad de la membrana celular - Bombas de eflujo - Modificación del sitio activo	TIPO DE INVESTIGACIÓN El presente estudio es cuantitativo, observacional, descriptivo y retrospectivo.
Preguntas secundarias 1.-¿Cuáles son las especies bacterianas aisladas en infecciones del tracto urinario en pacientes geriátricos?	Objetivos específicos 1.- Describir las especies bacterianas aisladas en infecciones del tracto urinario en pacientes geriátricos.		Uropatógeno	-Genero -Especie identificado	
2.-¿Cuál es el patrón de susceptibilidad antimicrobiana de los gérmenes aislados en urocultivos de pacientes geriátricos?	2.- Describir el patrón de susceptibilidad antimicrobiana en gérmenes aislados de urocultivos de pacientes geriátricos.		Patrón de Susceptibilidad antimicrobiana	-Sensible -Intermedio -Resistente	
3.-¿Hay alguna diferencia en los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en pacientes ambulatorios en comparación a los hospitalizados?	3.- Determinar si existe asociación entre los patrones de susceptibilidad y la procedencia de los pacientes.	H1: Existen diferencias entre los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de pacientes ambulatorios y hospitalizados	Variable Independiente: Procedencia.	-Ambulatorio -Hospitalización	POBLACIÓN La población está formada por pacientes geriátricos con urocultivo positivo que se atendieron en la Clínica Centenario Peruano Japonesa durante el periodo Enero 2014- Octubre 2016
4.-¿Hay alguna diferencia en los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en los subgrupos etarios de pacientes geriátricos?	4.- Determinar si existe asociación entre los patrones de susceptibilidad y la edad de los pacientes.	H1: Existen diferencias entre los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en relación a la edad de los pacientes	Variable Dependiente: Patrón de susceptibilidad.	-Sensible -Intermedio - Resistente	
5.-¿Hay alguna diferencia en los patrones de susceptibilidad antimicrobiana entre cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido y cepas no productoras?	5.-Determinar si existe asociación entre los patrones de susceptibilidad y la producción de Betalactamasas de espectro extendido.	H1: Existen diferencias entre los patrones de susceptibilidad antimicrobiana y la producción de Betalactamasas de espectro extendido.	Variable Independiente : Producción de Betalactamasas de espectro extendido	-Cepa BLEE (+) - Cepa BLEE (-)	
6.-¿Hay alguna asociación entre las características del paciente y la producción de betalactamasas de espectro extendido?	6.-Determinar si existe asociación entre las características del paciente y la producción de betalactamasas de espectro extendido.	H1: Existen diferencias entre las características del paciente y la producción de Betalactamasas de espectro extendido.	Variable Independiente: Características del paciente: - Género - Edad	- Masculino -Femenino -Número de años	
			Variable dependiente: Producción de BLEE	-Cepa BLEE(+) - Cepa BLEE (-)	