



# **Universidad Austral de Chile**

**Facultad de Ciencias  
Escuela de Química y Farmacia**

**PROFESOR PATROCINANTE: Dr. Humberto Dölz V.  
INSTITUCIÓN: Universidad Austral de Chile.**

**PROFESOR CO-PATROCINANTE: Dra. Maritza Navarrete C.  
INSTITUCIÓN: Hospital Clínico Regional de Valdivia**

**"VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA DE *Escherichia coli*, A LOS  
ANTIBACTERIANOS DE MAYOR USO EN INFECCIONES URINARIAS,  
AISLADA EN LA COMUNIDAD INTRAHOSPITALARIA Y  
EXTRAHOSPITALARIA DE PUERTO MONTT"**

**Tesis de grado presentada como  
parte de los requisitos para optar al  
Título de Químico Farmacéutico.**

**SANDRA JACQUELINE AEDO ALMONACID**

**VALDIVIA - CHILE  
2005**

*“La resistencia a los antimicrobianos como un fenómeno per se no es una sorpresa. Tampoco es algo nuevo. Aún así, de nuevo nos preocupa ya que la resistencia crece aceleradamente, mientras que las herramientas que el mundo cuenta para combatirla disminuyen en poder y número.”*

***Joshua Lederberg,  
Premio Nobel***

*A mis padres Ilse y Conrado y a mis hermanos Catherine y Sebastián.*

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a las personas que hicieron posible este trabajo. Al Dr. Antonio Morris, quien a través del Laboratorio GlaxoSmithKline, hizo posible el financiamiento del presente estudio. A la Dra. María Luisa Rioseco, quien me facilitó la información obtenida en el Laboratorio del Hospital Base de Puerto Montt y a la Sra. Rose Marie Böehringer, quien me facilitó la información obtenida en el Laboratorio de la Clínica Los Andes de Puerto Montt. A la Dra. Patricia Schumecher, quien me facilitó la información obtenida en la Farmacia del Hospital Base de Puerto Montt. También le doy las gracias a la Dra. Gloria Muñoz por su colaboración en el estudio de utilización de medicamentos. A la Dra. Maritza Navarrete por su colaboración y tiempo dedicado en el presente trabajo. Y de forma muy especial, al Dr. Humberto Dölz, por su gestión necesaria para la realización de este trabajo, su tiempo dedicado, su apoyo y su confianza.

Agradezco también a todos los profesores del Instituto de Farmacia, quienes colaboraron en mi formación profesional. En especial a su Directora, Dra. Carin Akesson.

Finalmente, agradezco a mis padres, por el apoyo y la confianza depositada. A mis amigos, con quienes compartí estos años en la Universidad Austral de Chile. En especial a Carmen Gloria y Pamela.

## ÍNDICE

|                                  | <b>Página</b> |
|----------------------------------|---------------|
| <b>1. RESUMEN.....</b>           | <b>5</b>      |
| <b>2. SUMMARY.....</b>           | <b>6</b>      |
| <b>3. INTRODUCCIÓN.....</b>      | <b>7</b>      |
| <b>4. MATERIAL Y MÉTODO.....</b> | <b>18</b>     |
| <b>5. RESULTADOS.....</b>        | <b>23</b>     |
| <b>6. DISCUSIÓN.....</b>         | <b>49</b>     |
| <b>7. CONCLUSIONES.....</b>      | <b>53</b>     |
| <b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>      | <b>65</b>     |
| <b>9. ANEXOS.....</b>            | <b>70</b>     |

## 1. RESUMEN

El presente trabajo de investigación corresponde a un estudio retrospectivo de vigilancia farmacológica y microbiológica que abarcó el período 1999-2003. Se investigó la prevalencia y susceptibilidad de patógenos causantes de infecciones del tracto urinario en pacientes ambulatorios y hospitalizados del Hospital Base y la Clínica Los Andes de Puerto Montt. Se estudió además la relación de la susceptibilidad de los patógenos con el uso de antibacterianos mediante un estudio de utilización de medicamentos en el período 2000-2003 en pacientes hospitalizados del Hospital Base.

Del total de cepas estudiadas (6104), la especie aislada con mayor frecuencia fue *E. coli* con un 78,7% (4805), seguida de *Proteus* spp con un 8,0% (490) y *Klebsiella* spp con un 7,3% (447). Sobre el 50% de las *E. coli* aisladas fueron resistentes a ampicilina, y más del 35,0% a sulfametoxazol-trimetoprima. La resistencia de *E. coli* hacia ciprofloxacino, nitrofurantoina, gentamicina, ampicacina, cefuroximo y ceftriaxona fue menor al 5,0%. Sin embargo, hacia ciprofloxacino alcanzó un 9,0% en pacientes ambulatorios y un 8,3% en pacientes hospitalizados en el año 2003. *Proteus* spp presentó porcentajes de resistencia mayores que *E. coli* y *Klebsiella* spp, del mismo modo *Klebsiella* spp presentó porcentajes de resistencia mayores que *E. coli*. Cuando se comparó la resistencia entre *E. coli* aislada de pacientes ambulatorios y hospitalizados, se observó porcentajes de resistencia levemente mayores en cepas aisladas de pacientes hospitalizados que ambulatorios. Por último se observó un aumento en los porcentajes de multiresistencia de *E. coli* aislada de orina de pacientes ambulatorios y hospitalizados en el Hospital Base durante el período de estudio.

## 2. SUMMARY

A pharmacological and microbiological retrospective study was carried out concerning the period between 1999 and 2003. It investigated the prevalence and susceptibility of pathogens causing urinary tract infections in outpatients and hospitalized patients at the Hospital Base and Clínica Los Andes of Puerto Montt. Besides, it studied the relationship between the susceptibility of pathogens and antimicrobial use, by means of a drug utilization study between 2000 and 2003 in hospitalized patients at the Hospital Base.

The study included 6104 isolates (100,0%), of which 4805 (78,7%) were *Escherichia coli*, 490 (8,0%) were *Proteus* spp and 447 (7,3%) were *Klebsiella* spp. More than 50,0% of the isolates of *E. coli* were resistant to ampicillin and more than 35,0% were resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole. Resistance of *E. coli* to ciprofloxacin, nitrofurantoin, gentamicin, amikacin, cefuroxime and ceftriaxone was <5,0%. However, ciprofloxacin resistance was 9,0% in outpatients and 8,3% in hospitalized patients in the year 2003. *Proteus* spp were more resistant than *E. coli* and *Klebsiella* spp, whereas *Klebsiella* spp were more resistant than *E. coli*. When the percentage of resistant isolates of *E. coli* from outpatients was compared to that observed in hospitalized patients, the resistance was a little higher in hospitalized patients. Finally, an increasing antimicrobial percentage of multiresistance in isolated *E. coli* in outpatient and hospitalized patients of Hospital Base was showed in the period studied.

### 3. INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento, los antibacterianos han demostrado su eficacia en el control de las infecciones bacterianas, reduciendo la morbilidad y mortalidad a consecuencia de ellas. Sin embargo, junto con su descubrimiento y posterior uso, surge el fenómeno de resistencia bacteriana a los antibacterianos. Así, por ejemplo, antes de 1946 alrededor del 90,0% de las cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en los hospitales eran sensibles a penicilinas, y ya en 1952 el 75,0% de las cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas fueron resistentes a este antibacteriano. Inicialmente el fenómeno de la resistencia bacteriana fue resuelto por el descubrimiento de nuevos antibacterianos y por la modificación química de antibacterianos ya existentes. Desafortunadamente el rápido aumento de la resistencia bacteriana no ha ido de la mano con el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibacterianos, por lo que se ha transformado en un problema de tal magnitud que en la actualidad ha sido declarado por la Organización Mundial de la Salud como una de las crisis emergentes que es urgente contener (Gold and Moellering, 1996; Swartz, 1997; WHO, 2000a)

Con el objeto de facilitar la comprensión de los factores envueltos en esta crisis emergente y su impacto en el medio ambiente y la salud pública, es conveniente y de importancia describir los conceptos y sus relaciones involucrados en el fenómeno de la resistencia bacteriana a los antibacterianos. Según la definición formal de antibiótico, los antibióticos son sustancias químicas que, siendo producidas por diversas especies de microorganismos, son capaces de matar o inhibir el crecimiento de otros microorganismos. Los quimioterápicos, a diferencia de los antibióticos, son compuestos químicos obtenidos a través de síntesis química y que, al igual que

los antibióticos, son capaces de matar o inhibir el crecimiento de microorganismos. Según sean (los antibióticos y quimioterápicos) capaces de matar o inhibir el crecimiento de microorganismos, serán clasificados como bactericidas o bacteriostáticos, respectivamente. La actividad bactericida o bacteriostática depende principalmente del mecanismo de acción del antibacteriano, pero contribuyen también otros factores, tanto ligados al antibacteriano como al microorganismo y al huésped. En términos generales estos factores incluyen: la concentración alcanzada en el sitio de la infección, el tiempo de acción, el tamaño del inóculo, las características propias del microorganismo, los mecanismos de patogenicidad, la fase de crecimiento del microorganismo y el estado general de salud del huésped y de sus mecanismos de defensa, ya que quien finalmente elimina la infección es el sistema inmunológico del huésped. Los términos de bactericida y bacteriostático no son, sin embargo, conceptos absolutos sino funcionales, puesto que un antibacteriano bacteriostático por su mecanismo de acción puede comportarse como bactericida en determinadas condiciones favorables. El concepto de actividad antibacteriana puede ser cuantificado y normalizado mediante métodos *in vitro* que estudian la susceptibilidad del microorganismo en relación con el antibacteriano (antibiograma y técnicas de dilución). Con estos métodos se define: a) La concentración mínima inhibitoria (CMI), como la menor concentración de antibacteriano capaz de inhibir el crecimiento de  $10^5$  bacterias en 1 mL de medio de cultivo, tras 18-24 horas de incubación. b) La concentración mínima bactericida (CMB), como la menor concentración capaz de destruir o matar  $10^5$  bacterias en 1 mL de medio de cultivo, tras 18-24 horas de incubación. Los valores de la CMI y la CMB son orientadores para la clasificación de la sensibilidad de una bacteria frente a un antibacteriano. Así, una bacteria se considera sensible a un antibacteriano, si la concentración del antibacteriano en el sitio de la infección no sólo inhibe o destruye al microorganismo, sino que también ésta permanece por



debajo de las concentraciones tóxicas para las células del huésped, y por otro lado, una bacteria se considera resistente a un antibacteriano, si la concentración inhibidora o bactericida del antibacteriano en el sitio de la infección es alcanzada con riesgos de toxicidad para las células del huésped (Chambers, 2001; Mediavilla *et al*, 1997).

Para que un antibacteriano sea eficaz, debe llegar a su blanco molecular, unirse al mismo, e interferir con su función biológica en el microorganismo. Por lo tanto, una bacteria llega a ser resistente a un antibacteriano si al menos uno de estos pasos no llega a ser operativo (Spratt, 1994; Nikaido, 1994; Davies, 1994). En términos generales, la resistencia bacteriana puede ser de naturaleza intrínseca o adquirida. En la resistencia intrínseca la especie bacteriana posee una característica que le permite tolerar un antibacteriano en particular. Dicha característica es una propiedad inherente o integral de la especie, como por ejemplo, la carencia del sitio blanco o la capacidad de inactivar al antibacteriano o de impedir su acceso al interior de la célula bacteriana. A diferencia de lo anterior, la resistencia adquirida surge en respuesta a la presión selectiva que un antibacteriano ejerce sobre especies bacterianas sensibles (Hayes and Wolf, 1990). Los mecanismos de resistencia adquirida se pueden clasificar de acuerdo a la forma en que se transmiten, la que puede ser vertical u horizontal. Se entiende por transferencia vertical a aquella que es transmitida exclusivamente desde la célula madre a las células hijas. Se entiende por transferencia horizontal a la que se manifiesta cuando los determinantes de resistencia se transmiten de una célula a otra, ya sea por contacto directo o a través de vectores, o por captación de dichos determinantes desde el medio por parte de la célula huésped (Hawkey, 1998). Dentro de los fenómenos de transferencia vertical de la resistencia el más común es el de las mutaciones. Las mutaciones ocurren de manera aleatoria al producirse un cambio en el genoma de la bacteria.

Las mutaciones se denominan puntiformes cuando afectan a un sólo gen del cromosoma, lo que ocasiona un alto grado de resistencia. Por otro lado, se denominan mutaciones cromosómicas a aquellas que afectan a varios genes dentro de un cromosoma, generando alteraciones leves de sensibilidad. En la actualidad se considera que las mutaciones implicadas en la resistencia bacteriana son exclusivamente del tipo puntiforme (Chambers, 2001; Hayes and Wolf, 1990). En cuanto a la transmisión de resistencia horizontal, ésta ocurre principalmente por mecanismos de transducción, transformación y conjugación, siendo esta última de frecuente y más rápida transmisión y consecuente diseminación. La transducción es la transferencia de ADN bacteriano de una bacteria a otra por medio de bacteriófagos. Los bacteriófagos son virus que se multiplican dentro de bacterias y que contienen ADN bacteriano incorporado dentro de su capa proteica externa. Si el material genético mencionado incluye un gen que codifique para resistencia a un antibacteriano y éste es integrado al genoma de la bacteria recién infectada, ésta puede adquirir resistencia a dicho antibacteriano (Hawkey, 1998; Chambers, 2001). La transformación comprende la captación e incorporación de ADN desnudo (que está libre en el ambiente), hacia el genoma del huésped. La conjugación es la transferencia de genes de una célula a otra por contacto directo, vía plásmidos, transposones y/o integrones. Los plásmidos, son moléculas circulares de ADN bicatenario, que se replican independientemente del cromosoma bacteriano y pueden contener genes que codifican resistencia a antibacterianos. Aquellos plásmidos cuyos genes codifican los elementos responsables para los mecanismos de resistencia a antibacterianos son llamados factores R. Cabe destacar que la resistencia mediada por plásmidos puede ser transferida tanto de forma horizontal a través de conjugación, como vertical a través de la replicación celular. La conjugación es de extraordinaria importancia, ya que gracias a este mecanismo pueden transferirse genes que codifican resistencia a múltiples fármacos

simultáneamente. Los transposones son secuencias específicas de ADN, cuyas copias pueden trasladarse de un modo independiente a otras posiciones dentro del genoma bacteriano, o desde el cromosoma a un plásmido, o desde un plásmido a otro. Estos transposones portan genes que codifican para su propia transposición. Los integrones son secuencias móviles de ADN con una estructura que consiste en dos segmentos laterales de secuencias constantes y una región central en la que pueden ser insertados uno o más genes de resistencia a antibacterianos. No obstante ser ellos elementos móviles, no codifican para genes envueltos en su propia movilidad, por lo que su movimiento está ligado a una actividad de integrasa (Davies, 1994; Chambers, 2001). La expresión de la resistencia puede manifestarse por varios mecanismos bioquímicos, a saber:

- Inactivación del antibacteriano por una enzima producida por la bacteria resistente.
- Modificación del sitio o estructura blanco de la acción del antibacteriano.
- Cambios en la permeabilidad de la membrana celular, disminuyendo o impidiendo el ingreso del antibacteriano al interior de la célula bacteriana.
- Previendo que el antibacteriano alcance el sitio de acción o que no alcance la concentración efectiva, mediante una bomba que activamente lo expulsa hacia fuera de la célula.
- Desarrollo de una vía metabólica alternativa que elude el paso metabólico inhibido por el antibacteriano.
- Aumento de la concentración de un metabolito producido por la bacteria que antagoniza al antibacteriano inhibidor.
- Producción aumentada de una enzima que es el blanco de la acción inhibidora del antibacteriano (Davies, 1994; Levy, 1998a).

Si bien el fenómeno de la resistencia bacteriana es un fenómeno natural, a la vez es considerado un problema sanitario y ecológico, frente al cual es posible identificar causas, dentro

de las cuales las más importantes han sido el uso y el abuso de los antibacterianos tanto en la medicina humana como fuera de ella. En la medicina humana, la administración de un antibacteriano sin una clara justificación microbiológica, el uso de dosis subterapéuticas, el uso de una vía de administración inadecuada, el tratamiento por un tiempo demasiado prolongado, la elección de un antibiótico al que es resistente el agente patógeno y la utilización de un antibiótico que posee un espectro de acción innecesariamente amplio, son todos ejemplos de mal uso de antibacterianos que condicionan la aparición de resistencia (Parker, 1982). La utilización de fármacos fuera del ámbito de la medicina humana, también tiene repercusiones en la salud de las personas y contribuye significativamente al desarrollo de resistencia bacteriana (WHO, 2000a; Levy, 1998a). Algunos usos de antibacterianos fuera del ámbito de la medicina humana son: en medicina veterinaria (clínica de animales mayores y menores, producción bovina, ovina, avícola y salmonicultura) y en la producción de plantas y árboles. Otros usos pueden contribuir en menor medida al aumento de la resistencia bacteriana, ejemplos de ellos son el uso de antibacterianos en la quimioterapia del cáncer y en la biotecnología (Levy, 1998a). Por lo tanto, la rapidez con que avanza el fenómeno de la resistencia, es consecuencia no sólo de la alta capacidad de adaptación de las bacterias frente a los cambios que ocurren en el medio, sino también a la capacidad de transferir genes dentro de una población bacteriana y desde un ecosistema a otro. Así, genes que codifican resistencia en bacterias patógenas para los humanos han sido encontrados en microorganismos patógenos para animales, y viceversa (American Society for Microbiology, 1999). Por otra parte, el aumento masivo del comercio y los viajes internacionales como consecuencia de la globalización, han permitido que agentes infecciosos resistentes se propaguen rápidamente, transformando la diseminación de la resistencia en un problema mundial (Trucco *et al*, 2002; WHO, 2000a).

Los antecedentes anteriormente expuestos permiten señalar que, si no se toman medidas que permitan controlar la aparición de la resistencia y desacelerarla para prolongar la vida de los medicamentos actuales, podría llegarse a una falta total de tratamientos eficaces contra algunos agentes patógenos en los próximos 10 años (WHO, 2000a). Un testimonio histórico del uso de antibacterianos y como éste se relaciona con la resistencia bacteriana es el que se presenta en la figura 1 (Ver Anexos Figura 1) (WHO, 2000b), desde donde es posible concluir que la frecuencia y la persistencia del uso de los antibacterianos, en el tiempo, favorece el aumento de la resistencia. Un ejemplo clínico que refleja la importancia de este testimonio histórico es el presentado por ampicilina y amoxicilina, las cuales hace 15 años eran el tratamiento de elección en las infecciones del tracto urinario causadas por *E. coli*. En la actualidad aproximadamente el 50% de las cepas de *E. coli* aisladas de orina de pacientes con infección del tracto urinario son resistentes a ambos antibacterianos (Rossi *et al*, 1999; Barrett *et al*, 1999; Zhanel *et al*, 2000; Trucco *et al*, 2002)

Desde un punto de vista económico, la frecuente y permanente aparición de la resistencia a los antibacterianos, ha traído consigo un elevado costo de la atención de salud en todo el mundo. En Estados Unidos, se calcula un gasto anual de aproximadamente 4 billones de dólares como consecuencia de la resistencia bacteriana (File, 2003). La pérdida de eficacia de tratamientos por causa de la resistencia a los antibacterianos sube los costos, debido a que se prolonga la enfermedad, se requiere del uso de antibacterianos más costosos y se aumenta la frecuencia y el período de hospitalizaciones. Además, los agentes patógenos resistentes presentes en el ámbito hospitalario generan infecciones nosocomiales, cuyo control es caro, debido a que llevan a utilizar agentes antibacterianos de tercera y cuarta línea, y sumándose a lo anterior, estas

infecciones resultan difíciles de erradicar porque comúnmente son causadas por cepas multirresistentes, es decir, cepas que poseen resistencia a más de un antibacteriano a la vez. Por otro lado, la aparición de resistencia contribuye a la pérdida de productividad de una sociedad, al aumentar la morbilidad y, a menudo, la mortalidad (WHO, 2000a).

Una de las alternativas que se vislumbra para evitar la progresión de esta situación, consiste en la aplicación de programas eficaces que limiten el uso masivo o inadecuado de los agentes antibacterianos. De esta forma se consigue disminuir la exposición de las bacterias a los antibacterianos y, por lo tanto, se evita la presión selectiva que estos ejercen en el medio. Sin embargo, se requiere cumplir con un paso esencial previo a la aplicación de cualquier medida preventiva, el cual es realizar un diagnóstico de la situación presente mediante sistemas o protocolos de vigilancia de la resistencia a los antibacterianos (González, 2002). Se entiende por vigilancia al estudio sistemático que comprende la colección, comparación, análisis e interpretación de datos y la difusión de la información obtenida, a aquellos quienes necesitan saber, con el objeto de que una acción pueda ser llevada a cabo (Levy, 1998b). La vigilancia es indispensable para obtener información sobre la magnitud y las tendencias del problema, para investigar los factores que influyen en la emergencia de la resistencia, para detectar patógenos emergentes, para elaborar y/o actualizar guías de tratamiento y para caracterizar debidamente la eficacia de las intervenciones (WHO, 2000a).

Como anteriormente se señaló, existen varios factores que contribuyen al aumento de la resistencia bacteriana, siendo el más citado el de la presión selectiva que los antibacterianos ejercen producto del extenso e indiscriminado uso de los mismos. No obstante este reconocimiento, sólo recientemente se ha considerado necesario realizar estudios de vigilancia de

la resistencia bacteriana y el uso de antibacterianos que permitan evaluar la relación entre ambos (Friedrich *et al*, 1999; Harbarth *et al*, 2001). El uso de antibacterianos es estudiado a través de estudios de utilización de medicamentos (EUM). Los EUM se definen como “los estudios sobre comercialización, distribución, prescripción, dispensación y uso de los medicamentos en la sociedad, y sus consecuencias sanitarias, sociales y económicas” (Altimiras and Segu, 1992). Según los datos en los que se basen los EUM, se pueden clasificar en EUM cuantitativos y en EUM cualitativos. Los EUM cuantitativos se basan en el consumo y proporcionan información sobre la intensidad de uso y los hábitos de prescripción, permiten establecer perfiles de evolución en el tiempo (tendencias de uso) y posibilitan múltiples comparaciones. Los EUM cualitativos se basan en evaluaciones de la calidad farmacológica intrínseca (por ejemplo, la valoración de si la eficacia ha sido suficientemente documentada), en la idoneidad en el nivel del uso (por ejemplo, el uso de una cefalosporina de tercera generación en atención primaria, puede ser un indicador de uso incorrecto) y en la calidad terapéutica (por ejemplo, la valoración del consumo relativo de determinados fármacos con indicación en una determinada patología y su consistencia con los protocolos de tratamiento recomendados para dicha patología), frente a criterios y estándares de calidad previamente definidos. Los EUM cuantitativos tienen la limitación de que no entregan toda la información que se requiere para evaluar la calidad terapéutica y los posibles problemas de utilización, por lo que para sacar conclusiones sobre la calidad terapéutica hay que recurrir a los EUM de tipo cualitativo (Altimiras and Segu, 1992). Con el fin de poder realizar comparaciones en el consumo de medicamentos, es necesario que existan unidades de medida que sean aceptadas y utilizadas por todos los que realizan estos estudios. La unidad técnica de medida y de comparación es la Dosis Diaria Definida (DDD). Ésta es definida por el Nordic Council on Medicines y el WHO Drug Utilization Research Group (DURG), como una unidad de

medida para estadísticas de consumo de medicamentos, la cual corresponde a la dosis media diaria de mantenimiento de un medicamento cuando se usa rutinariamente en su principal indicación, por una vía de administración determinada y a veces con una concentración dada, expresándose en cantidad de principio activo (Nordic Council on Medicine, 1992). Los EUM en los hospitales deben relacionar estas DDD con personas enfermas, por ello es muy común utilizar como parámetro comparativo, el número de DDD/100 estancias día, donde el número de estancias día es el número de enfermos/día que se totalizan en el año (García Iñesta, 1988)

El estudio de la evolución de la sensibilidad de una especie bacteriana de frecuente aislamiento en un tipo de infección, junto con el estudio de la evolución del uso de antibacterianos, son útiles para caracterizar la tendencia de la resistencia bacteriana, para caracterizar la tendencia del uso de antibacterianos y para evaluar la asociación entre la sensibilidad de una especie bacteriana y el uso de antibacterianos. En la presente investigación se estudió la tendencia de la resistencia en la comunidad intrahospitalaria y extrahospitalaria de Puerto Montt y la relación de esta última con el uso de antibacterianos a través de un EUM cuantitativo. Nos pareció de interés realizar este estudio en la ciudad de Puerto Montt debido a que esta ciudad está inserta en una zona (X Región de Los Lagos) donde el uso de antibacterianos fuera del ámbito de la medicina humana, específicamente en producción acuícola, es el más alto del país (Millanao, 2002). Como indicador de la sensibilidad se utilizó a las especies bacterianas *E. coli*, *Proteus* spp y *Klebsiella* spp aisladas desde la orina de pacientes con infección urinaria. Como indicador del uso de antibacterianos se utilizó el número de DDD/100 estancias día.



Se realizó el presente trabajo, con el objetivo de conocer la magnitud y tendencia en los últimos 5 años (1999-2003) de la resistencia de *E. coli*, *Proteus* spp y *Klebsiella* spp aisladas de orina de pacientes con infección del tracto urinario, en el área intra y extrahospitalaria de Puerto Montt. Los objetivos específicos del estudio fueron:

- 1- Conocer la magnitud de la resistencia de *E. coli*, *Proteus* spp y *Klebsiella* spp hacia los antibacterianos utilizados en el tratamiento de infecciones del tracto urinario en el área intra y extrahospitalaria de Puerto Montt.
- 2- Determinar la tendencia de la resistencia de *E. coli*, *Proteus* spp y *Klebsiella* spp hacia los antibacterianos utilizados en el tratamiento de infecciones del tracto urinario en el área intra y extrahospitalaria de Puerto Montt.
- 3- Comparar la magnitud de la resistencia de *E. coli*, *Proteus* spp y *Klebsiella* spp aislados de orina de pacientes hospitalizados con los aislados de orina de pacientes ambulatorios.
- 4- Conocer la magnitud de la multirresistencia de *E. coli* a los antibacterianos usados en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, en el área intra y extrahospitalaria de Puerto Montt.
- 5- Evaluar la relación entre el uso de ciprofloxacino y ceftriaxona y la resistencia a éstos en pacientes hospitalizados con infección del tracto urinario en el Hospital Base de Puerto Montt.

## **4. MATERIAL Y MÉTODO**

### **Descripción de las Instituciones**

El Hospital Base de Puerto Montt es la institución de salud pública base del Servicio de Salud Llanquihue, Chiloé y Palena (Llanchipal). Este Servicio abarca el extremo sur de la Décima Región de Chile y tiene una población asignada de 480.495 habitantes con 9.000 nacidos vivos al año. El hospital es Grado 1 o de alta complejidad, y atiende a una población de 158.375 habitantes con 3.534 nacidos vivos anuales. Cuenta con una disposición total de 410 camas distribuidas porcentualmente en los distintos servicios. Durante el período de estudio el índice ocupacional fue de 82,8%, aproximadamente.

La Clínica Los Andes de Puerto Montt (ubicada en la ciudad de Puerto Montt en la Décima Región de Chile), es un centro asistencial privado que cuenta con una disposición total de 48 camas y con servicio de urgencia, con servicio de cirugía y medicina de adultos, con servicio de hospitalización aislada para pediatría, con servicio de ginecobstetricia, con una unidad de scanner, radiología, ecografía y con un laboratorio clínico.

### **Estudio de susceptibilidad a los antibacterianos**

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo que abarcó el período de 1999-2003. Se estudió la magnitud de la resistencia de microorganismos causantes de infección urinaria a diversos antibacterianos, y la tendencia de esta resistencia durante el período en cuestión en el Hospital Base y la Clínica los Andes de Puerto Montt. Los antibacterianos considerados para este estudio

fueron Ampicilina, Cefazolina, Cefuroximo, Ceftriaxona, Gentamicina, Amicacina, Nitrofurantoína, Sulfametoxazol-Trimetoprima y Ciprofloxacino.

Se analizaron los resultados de antibiogramas, realizados a cepas aisladas de urocultivos de pacientes ambulatorios y hospitalizados del Hospital Base y de la Clínica Los Andes, que cursaban con ITU comprobada (recuentos iguales o superiores a 100.000 unidades formadoras de colonias por mL). Dependiendo de los resultados de los antibiogramas<sup>1</sup> las cepas en estudio fueron clasificadas como sensibles (S), intermedios (I) y resistentes (R). Para los objetivos de este estudio, todas las cepas clasificadas con sensibilidad intermedia se sumaron a las resistentes. Los datos fueron recopilados en una hoja de recolección de datos (Ver Anexos Figura 2) confeccionada para este fin, que consignaba: la fecha de realización del examen, la procedencia de la muestra, el microorganismo aislado y el resultado del antibiograma. Los datos fueron posteriormente tabulados en el programa Microsoft® Excel 2000. La magnitud de la resistencia de los distintos microorganismos, y la tendencia de ésta fueron analizados mediante estadística descriptiva utilizando el programa Epi info™ (versión 3.01, 2003). Se determinó el número total de muestras para cada año según institución y, a partir de éstos, los porcentajes de resistencia a antibacterianos.

En el análisis estadístico se utilizó la prueba de  $\chi^2$ .

Cabe destacar que, no se hizo la diferenciación en las cepas aisladas de pacientes hospitalizados, entre las cepas aisladas de pacientes con ITU adquirida en la comunidad y las cepas aisladas de pacientes con ITU adquirida en el hospital.

---

<sup>1</sup> Los antibiogramas fueron realizados con la técnica de difusión en agar de Kirby-Bauer siguiendo las recomendaciones del Nacional Committee for Laboratory Standards (NCCLS).

### **Estudio de Utilización de Antibacterianos en el Hospital Base de Puerto Montt**

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo que abarcó el período de 2000-2003. El estudio se realizó en el Hospital Base de Puerto Montt. Se estudió el consumo (utilización) de ceftriaxona y ciprofloxacino (en su presentación oral y endovenosa), prescritos a pacientes hospitalizados, sin considerar la patología para la que fueron prescritos.

La selección de los antibacterianos para el EUM consideró a ceftriaxona, porque corresponde a una cefalosporina de uso exclusivo en medicina, y a ciprofloxacino, porque corresponde a una fluoroquinolona de uso exclusivo en medicina, pero también de alto uso en producción acuícola, sector productivo concentrado en Chile en la Décima Región de Los Lagos, cuyos habitantes forman parte del área de influencia del Hospital Base de Puerto Montt.

El consumo de antibacterianos en pacientes hospitalizados se expresó en N° DDD/100estancias-día.

Dicho parámetro se calculó mediante la siguiente fórmula (García Iñesta, 1988):

$$\text{N}^\circ \text{ DDD}/100\text{estancias-día} = \frac{\text{N}^\circ \text{UUE} \times \text{N}^\circ \text{FF}/\text{E} \times \text{C}/\text{FF}}{\text{DDD} \times \text{N}^\circ \text{estancias-día} \times 365 \text{ días}} \times 100$$

Donde:

**N° UUE:** número unidades utilizadas durante un año (envases).

**N° FF/E:** número de formas farmacéuticas por envase.

**C/FF:** contenido de principio activo (p.a.) por forma farmacéutica (en gramos).

**DDD:** dosis diaria definida del principio activo (p.a.) en su principal indicación.

**N° estancias-día:** número de enfermos-día que se totalizan en el año.

Como:

$CC \text{ total} = N^{\circ} UUE \times N^{\circ} FF/E$ , donde CC total: cantidad de consumo total.

De allí se desprende que:  $g \text{ de p.a.} = CC \text{ total} \times C/FF$ , donde, g de p.a.: gramos de principio activo.

Por lo tanto, la fórmula a utilizar para cada año es:

$$N^{\circ} DDD/100\text{estancias-día} = \frac{g \text{ de p.a.}}{DDD \times N^{\circ} \text{ estancias-día}} \times 100$$

Los datos de consumo para el período 2000-2003 fueron obtenidos de los listados mensuales de consumo de pacientes hospitalizados, para así obtener el consumo anual (en gramos), de los antibacterianos estudiados. Estos datos de consumo fueron obtenidos de las estadísticas mensuales del Servicio de Farmacia para el total del hospital. El número de estancias-día de cada año fue proporcionado por la Unidad de Estadística del hospital para el total del hospital (Tabla 1).

**Tabla 1.** Número de estancias-día ocupadas por año en el Hospital Base de Puerto Montt, período 2000-2003.

| <b>Año</b> | <b>N° de estancias/día ocupadas en el año</b> |
|------------|-----------------------------------------------|
| 2000       | 124058                                        |
| 2001       | 126640                                        |
| 2002       | 127285                                        |
| 2003       | 131078                                        |

Fuente: Unidad Estadística del Hospital Base de Puerto Montt.

Los valores de DDD utilizados correspondieron a los propuestos por el Nordic Council on Medicines y establecidos por el Drug Utilization Research Group (DURG) (Tabla 2) (Nordic Council on Medicines, 1992).

**Tabla 2.** Dosis Diaria Definida (DDD) por el NORDIC COUNCIL ON MEDICINES\* para los antibacterianos: cefadroxilo, ceftriaxona y ciprofloxacino.

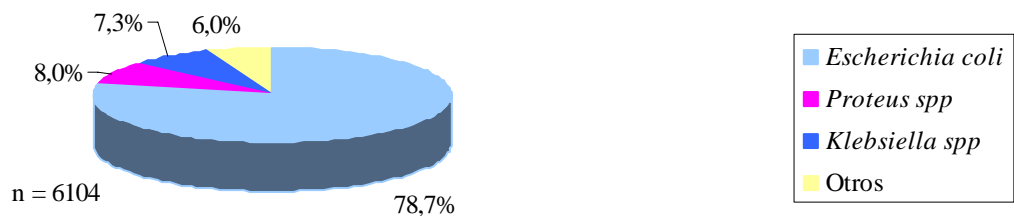
| <b>Antibacteriano</b>       | <b>DDD (g)</b> |
|-----------------------------|----------------|
| CEFTRIAXONA (Parenteral)    | 2,0            |
| CIPROFLOXACINO (Oral)       | 1,0            |
| CIPROFLOXACINO (Parenteral) | 0,5            |

\* NORDIC COUNCIL ON MEDICINES (1992) Nordic Statistics on Medicines. En: Nordic Drug Index with DDD, 15 (2): 19-24. NEN Publication Oslo.

## 5. RESULTADOS

Se obtuvo la sensibilidad a los antibacterianos de 6104 cepas bacterianas gram negativas. De éstas, 4178 fueron aisladas desde orina de pacientes con ITU en el Hospital Base y 1926 fueron aisladas desde orina de pacientes con ITU en la Clínica Los Andes. Del total de cepas aisladas en el Hospital Base (4178), 1904 (45,6%) correspondieron a cepas de pacientes ambulatorios y 2274 (54,4%) a cepas de pacientes hospitalizados. Del total de cepas aisladas en la Clínica Los Andes (1926), 1905 (98,9%) correspondieron a cepas de pacientes ambulatorios y 21 (1,1%) a cepas de pacientes hospitalizados.

Del total de cepas aisladas (6104), la especie aislada con mayor frecuencia fue *E. coli* con un 78,7% (n=4805), seguida de cepas de *Proteus spp* con un 8,0% (n=490) y *Klebsiella spp* con un 7,3% (n=447). El resto de los microorganismos no superó el 6,0% (Gráfico 1).



**Gráfico 1.** Distribución de las principales especies causantes de infecciones urinarias en el Hospital Base y la Clínica Los Andes de Puerto Montt, período 1999-2003.

En el Hospital Base, *E. coli* fue más frecuentemente aislada desde orina de pacientes ambulatorios (1538) que hospitalizados (1535), por el contrario, *Klebsiella* spp y *Proteus* spp fueron más frecuentemente aisladas desde orina de pacientes hospitalizados (270 y 234, respectivamente) que ambulatorios (132, para ambas cepas). Las especies *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp y *Pseudomonas* spp, fueron más frecuentemente aisladas desde orina de pacientes hospitalizados (68, 62, 32 y 51, respectivamente) que ambulatorios (19, 42, 12 y 13, respectivamente). En la Clínica Los Andes, *E. coli* fue más frecuentemente aislada desde orina de pacientes ambulatorios (1715) que hospitalizados (15), del mismo modo *Proteus* spp y *Klebsiella* spp fueron más frecuentemente aislados desde orina de pacientes ambulatorios (123 y 44, respectivamente) que hospitalizados (1, para ambas cepas) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Porcentajes de aislamiento de las principales cepas bacterianas desde orina de pacientes con infección urinaria en el Hospital Base y en la Clínica Los Andes de Puerto Montt, período 1999-2003.

| Cepas                   | Hospital Base de Puerto Montt |                            | Clínica Los Andes        |                            |
|-------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
|                         | Pacientes ambulatorios %      | Pacientes hospitalizados % | Pacientes ambulatorios % | Pacientes hospitalizados % |
| <i>Escherichia coli</i> | 80,8 (1538)                   | 67,5 (1535)                | 90,0 (1715)              | 71,4 (15)                  |
| <i>Proteus</i> spp      | 6,9 (132)                     | 10,3 (234)                 | 6,5 (123)                | 4,8 (1)                    |
| <i>Klebsiella</i> spp   | 6,9 (132)                     | 11,9 (270)                 | 2,3 (44)                 | 4,8 (1)                    |
| Otros                   | 5,4 (102)                     | 10,3 (235)                 | 1,2 (23)                 | 19,0 (4)                   |
| <b>Total</b>            | 100,0 (1904)                  | 100,0 (2274)               | 100,0 (1905)             | 100,0 (21)                 |

Los valores entre paréntesis corresponden al total de infecciones urinarias causadas por cada cepa durante el período 1999-2003.



## Estudio de susceptibilidad a los antibacterianos

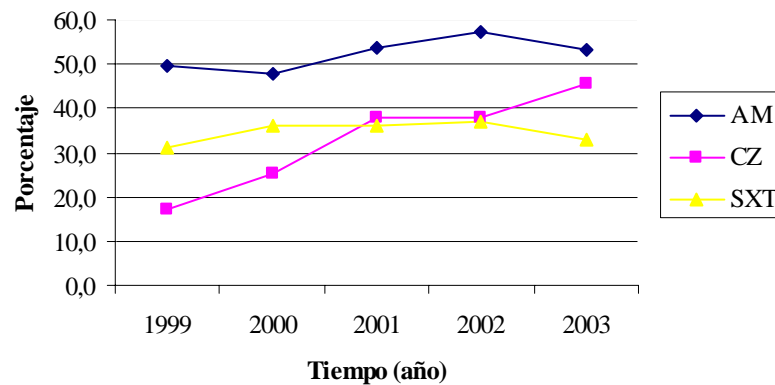
### Resultados de los porcentajes de resistencia a antibacterianos de cepas aisladas desde orina de pacientes ambulatorios con ITU en el Hospital Base de Puerto Montt.

Los antibacterianos a los que *E. coli* presentó un mayor porcentaje de resistencia fueron, ampicilina con un 52,4%, seguido de sulfametoxazol-trimetoprima con un 35,4% y cefazolina con un 28,0%. Por el contrario, los antibacterianos a los que *E. coli* presentó menor porcentaje de resistencia fueron, ciprofloxacino con un 5,5%, seguido de nitrofurantoína con un 3,5%, gentamicina con un 3,1%, cefuroximo con un 1,5%, ceftriaxona con un 0,3% y amicacina con un 0,4%. Dichos porcentajes corresponden al promedio de los cinco años del estudio (Tabla 4). La tendencia de la resistencia de *E. coli* a los antibacterianos durante el período de estudio se muestra en los gráficos 2 y 3. La evolución de la tendencia de la resistencia con respecto a la inicial (año 1999), muestra que los porcentajes de resistencia hacia ampicilina y sulfametoxazol-trimetoprima no aumentaron de manera significativa, sino más bien éstos se mantuvieron estables. Los porcentajes de resistencia hacia cefazolina aumentaron, pasando desde un 17,2% en el año 1999 a un 45,5% en el año 2003. Los porcentajes de resistencia hacia ciprofloxacino muestran una resistencia cada vez más elevada, pasando desde un 2,6% en el año 1999 a un 9,0% en el año 2003. Los porcentajes de resistencia hacia nitrofurantoína no muestran una tendencia definida (3,9% en el 1999; 3,1% en el 2000; 2,1% en el 2001; 5,3% en el 2002 y 3,2 % en el 2003). Los porcentajes de resistencia hacia gentamicina aumentaron, pasando desde un 0,9% en el año 1999 hasta un 3,9% en el año 2003. Los porcentajes de resistencia hacia ceftriaxona aumentaron los 2 últimos años del estudio (0,3% en el 2002 y 1,4% en el 2003).

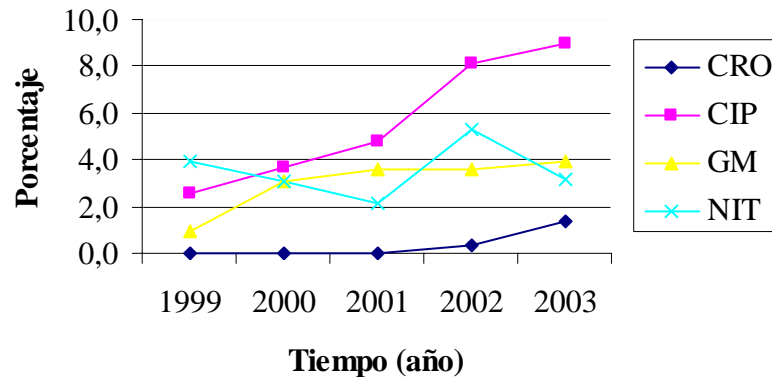
**Tabla 4.** Porcentajes de resistencia a antibacterianos de *E. coli* en pacientes ambulatorios en el Hospital Base de Puerto Montt en el período 1999-2003

| Antibacteriano* | 1999       | 2000       | 2001       | 2002       | 2003       | Promedio   |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                 | % (n=232)  | % (n=354)  | % (n=335)  | % (n=338)  | % (n=279)  | % (n=1538) |
| <b>AM</b>       | 49,6 (115) | 47,7 (169) | 53,7 (180) | 57,1 (193) | 53,4 (149) | 52,4 (806) |
| <b>CZ</b>       | 17,2 (40)  | 25,1 (89)  | 37,9 (127) | 37,9 (128) | 45,5 (127) | 28,0 (430) |
| <b>CXM</b>      | 0,0 (0)    | 1,4 (5)    | 1,2 (4)    | 1,5 (5)    | 3,2 (9)    | 1,5 (23)   |
| <b>CRO</b>      | 0,0 (0)    | 0,0 (0)    | 0,0 (0)    | 0,3 (1)    | 1,4 (4)    | 0,3 (5)    |
| <b>GM</b>       | 0,9 (2)    | 3,1 (11)   | 3,6 (12)   | 3,6 (12)   | 3,9 (11)   | 3,1 (48)   |
| <b>AK</b>       | 0,0 (0)    | 0,3 (1)    | 0,6 (2)    | 0,3 (1)    | 0,7 (2)    | 0,4 (6)    |
| <b>NIT</b>      | 3,9 (9)    | 3,1 (11)   | 2,1 (7)    | 5,3 (18)   | 3,2 (9)    | 3,5 (54)   |
| <b>SXT</b>      | 31,0 (72)  | 35,9 (127) | 36,1 (121) | 37,0 (125) | 33,0 (99)  | 35,4 (544) |
| <b>CIP</b>      | 2,6 (6)    | 3,7 (13)   | 4,8 (16)   | 7,4 (25)   | 9,0 (24)   | 5,5 (84)   |

\* AM: ampicilina, CZ: cefazolina, CXM: cefuroximo, CRO: ceftriaxona, GM: gentamicina, AK: amicacina, NIT: nitrofurantoína, SXT: sulfametoxazol-trimetoprima, CIP: ciprofloxacino.



**Gráfico 2.** Resistencia hacia ampicilina, cefazolina y sulfametoxazol-trimetoprima de *E. coli* aislada desde orina de pacientes ambulatorios con infección urinaria en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.



**Gráfico 3.** Resistencia hacia ceftriaxona, ciprofloxacino, gentamicina y nitrofurantoína de *E. coli* aislada desde orina de pacientes ambulatorios con infección urinaria en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.

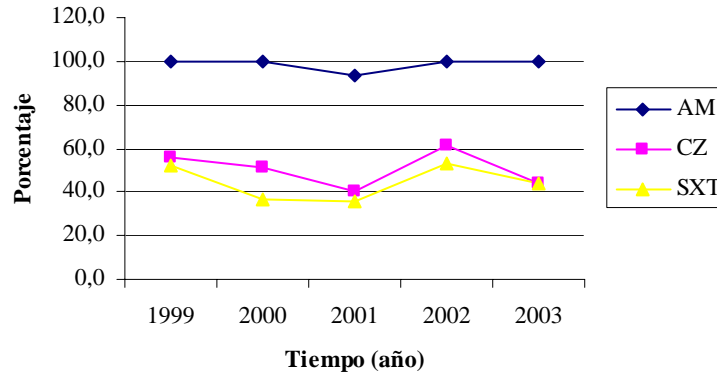
Con respecto a las cepas de *Klebsiella spp*, éstas presentaron un mayor porcentaje de resistencia que el presentado por las cepas de *E. coli*. Los antibacterianos a los que *Klebsiella spp* presentó un mayor porcentaje de resistencia fueron, cefazolina con un 50,6%, seguido de sulfametoxazol-trimetoprima con un 44,4%, nitrofurantoína con un 36,8%, cefuroximo con un 30,6%, gentamicina con un 24,2% y ceftriaxona con un 21,4%. Los antibacterianos a los que *Klebsiella spp* presentó un menor porcentaje de resistencia fueron, ciprofloxacino con un 13,1% y amicacina con un 12,6%. Dichos porcentajes corresponden al promedio de los cinco años del estudio (Tabla 5). La tendencia de la resistencia de *Klebsiella spp* a los antibacterianos durante el período de estudio se muestra en los gráficos 4 y 5. La evolución de la tendencia de la resistencia con respecto a la inicial (año 1999), muestra que los porcentajes de resistencia hacia cefazolina y sulfametoxazol-trimetoprima se mantuvieron relativamente estables. Los porcentajes de resistencia hacia ciprofloxacino muestran una resistencia cada vez más elevada (4,2% en el año 1999 y 30,0% en el año 2002), excepto el último año del estudio en que se muestra una tendencia a disminuir de la misma (18,5% en el año 2003). Los porcentajes de resistencia hacia ceftriaxona

disminuyen notablemente en el año 2001 (7,7%) respecto del año 1999 (20,8%), posteriormente éstos tienden a aumentar (32,3% en el año 2002 y 25,0% en el año 2003). Los porcentajes de resistencia hacia gentamicina disminuyeron, pasando desde un 32,0% en el año 1999 a un 21,4% en el año 2003. Los porcentajes de resistencia hacia nitrofurantoína no muestran una tendencia definida (33,3% en el año 1999; 42,4% en el año 2000; 33,3% en el año 2001, 45,2% en el año 2002 y 29,6% en el año 2003).

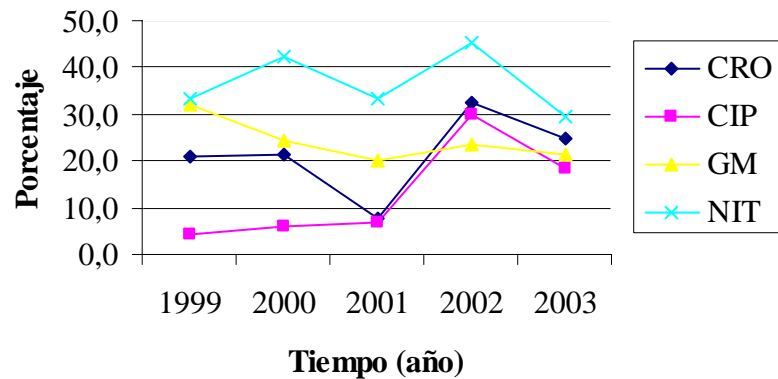
**Tabla 5.** Porcentajes de resistencia a antibacterianos de *Klebsiella* spp en pacientes ambulatorios en el Hospital Base de Puerto Montt en el período 1999-2003.

|                        | <b>1999</b>     | <b>2000</b>     | <b>2001</b>     | <b>2002</b>     | <b>2003</b>     | <b>Promedio</b>  |
|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| <b>Antibacteriano*</b> | <b>% (n=25)</b> | <b>% (n=33)</b> | <b>% (n=15)</b> | <b>% (n=31)</b> | <b>% (n=28)</b> | <b>% (n=132)</b> |
| <b>AM</b>              | 100,0 (25)      | 100,0 (33)      | 93,3 (14)       | 100,0 (31)      | 100,0 (28)      | 98,7 (131)       |
| <b>CZ</b>              | 56,0 (14)       | 51,5 (17)       | 40,0 (6)        | 61,3 (19)       | 44,4 (12)       | 50,6 (68)        |
| <b>CXM</b>             | 36,0 (9)        | 27,3 (9)        | 14,3 (2)        | 43,3 (13)       | 32,1 (9)        | 30,6 (42)        |
| <b>CRO</b>             | 20,8 (5)        | 21,2 (7)        | 7,7 (1)         | 32,3 (10)       | 25,0 (17)       | 21,4 (40)        |
| <b>GM</b>              | 32,0 (8)        | 24,2 (8)        | 20,0 (3)        | 23,3 (7)        | 21,4 (6)        | 24,2 (32)        |
| <b>AK</b>              | 4,2 (1)         | 15,2 (5)        | 0,0 (0)         | 19,4 (6)        | 11,5 (11)       | 12,6 (23)        |
| <b>NIT</b>             | 33,3 (8)        | 42,4 (14)       | 33,3 (5)        | 45,2 (14)       | 29,6 (8)        | 36,8 (49)        |
| <b>SXT</b>             | 52,0 (13)       | 36,4 (12)       | 35,7 (5)        | 53,3 (16)       | 44,4 (12)       | 44,4 (58)        |
| <b>CIP</b>             | 4,2 (1)         | 6,1 (2)         | 6,7 (1)         | 30,0 (9)        | 18,5 (5)        | 13,1 (18)        |

\* AM: ampicilina, CZ: cefazolina, CXM: cefuroximo, CRO: ceftriaxona, GM: gentamicina, AK: amicacina, NIT: nitrofurantoína, SXT: sulfametoxazol-trimetoprima, CIP: ciprofloxacino.



**Gráfico 4.** Resistencia hacia ampicilina, cefazolina y sulfametoxazol-trimetoprima de *Klebsiella* spp aislada desde orina de pacientes ambulatorios con infección urinaria en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.



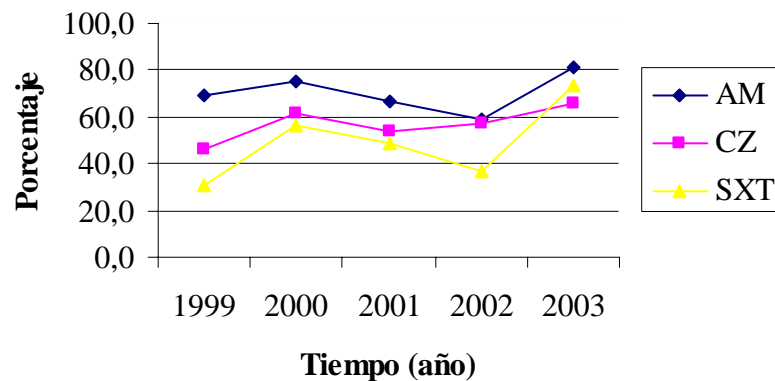
**Gráfico 5** Resistencia hacia ceftriaxona, ciprofloxacino, gentamicina y nitrofurantoína de *Klebsiella* spp aislada desde orina de pacientes ambulatorios con infección urinaria en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.

Con respecto a las cepas de *Proteus spp*, éstas presentaron un mayor porcentaje de resistencia que el presentado por las cepas de *E. coli* y *Klebsiella spp*. Los antibacterianos a los que *Proteus spp* presentó un mayor porcentaje de resistencia fueron, ampicilina con un 70,2%, seguido de cefazolina con un 56,8%, sulfametoxazol-trimetoprima con un 49,1%, cefuroximo con un 45,8%, gentamicina con un 41,7% y ceftriaxona con un 20,2%. A diferencia de las cepas de *E. coli* y *Klebsiella spp*, *Proteus spp* presentó un alto porcentaje de resistencia hacia ciprofloxacino (35,3%). El antibacteriano al que presentó un menor porcentaje de resistencia fue amicacina con un 10,2%. Dichos porcentajes corresponden al promedio de los cinco años del estudio (Tabla 6). La tendencia de la resistencia de *Proteus spp* a los antibacterianos durante el período de estudio se muestra en los gráficos 6 y 7. La evolución de la tendencia de la resistencia con respecto a la inicial (año 1999), muestra que los porcentajes de resistencia hacia ampicilina, cefazolina y sulfametoxazol-trimetoprima tienden a aumentar de forma discreta. Los porcentajes de resistencia hacia gentamicina aumentan, pasando desde un 30,8% en el año 1999 a un 53,8% en el año 2003. Los porcentajes de resistencia hacia ciprofloxacino aumentan linealmente (23,1% en el año 1999; 28,1% en el año 2000; 33,3% en el año 2001; 38,1% en el año 2002 y 53,8% en el año 2003). Los porcentajes de resistencia hacia ceftriaxona tienden a disminuir el año 2000 (desde un 53,8 en el año 1999 a un 0,0% en el año 2000) y los siguientes años del estudio se mantienen estables y cercanos a cero.

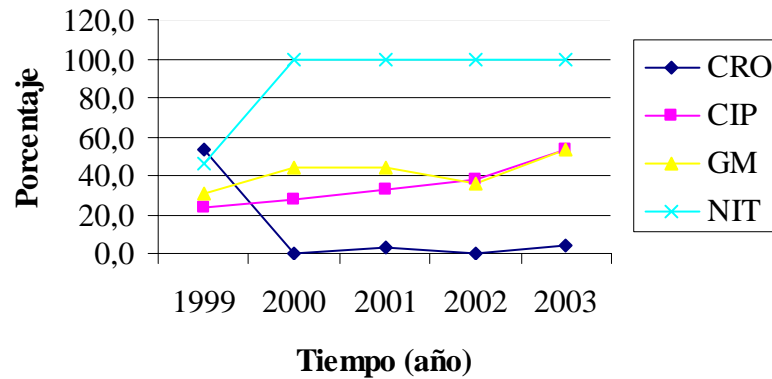
**Tabla 6.** Porcentajes de resistencia a antibacterianos de *Proteus* spp en pacientes ambulatorios en el Hospital Base de Puerto Montt en el período 1999-2003.

|                        | 1999            | 2000            | 2001            | 2002            | 2003            | Promedio         |
|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| <b>Antibacteriano*</b> | <b>% (n=13)</b> | <b>% (n=32)</b> | <b>% (n=39)</b> | <b>% (n=22)</b> | <b>% (n=26)</b> | <b>% (n=132)</b> |
| <b>AM</b>              | 69,2 (9)        | 75,0 (24)       | 66,7 (26)       | 59,1 (13)       | 80,8 (21)       | 70,2 (93)        |
| <b>CZ</b>              | 46,2 (6)        | 61,3 (19)       | 53,8 (21)       | 57,1 (12)       | 65,4 (17)       | 56,8 (75)        |
| <b>CXM</b>             | 38,5 (5)        | 46,9 (15)       | 33,3 (13)       | 52,4 (11)       | 57,7 (15)       | 45,8 (59)        |
| <b>CRO</b>             | 53,8 (7)        | 0,0 (0)         | 2,9 (1)         | 0,0 (0)         | 3,8 (1)         | 20,2 (9)         |
| <b>GM</b>              | 30,8 (4)        | 43,8 (14)       | 43,6 (17)       | 36,4 (8)        | 53,8 (14)       | 41,7 (57)        |
| <b>AK</b>              | 0,0 (0)         | 12,5 (4)        | 10,3 (10)       | 0,0 (0)         | 7,7 (2)         | 10,2 (16)        |
| <b>NIT</b>             | 46,2 (6)        | 100,0 (32)      | 100,0 (39)      | 100,0 (22)      | 100,0 (26)      | 89,2 (125)       |
| <b>SXT</b>             | 30,8 (4)        | 56,3 (18)       | 48,6 (18)       | 36,4 (8)        | 73,1 (19)       | 49,1 (67)        |
| <b>CIP</b>             | 23,1 (3)        | 28,1 (9)        | 33,3 (13)       | 38,1 (8)        | 53,8 (14)       | 35,3 (47)        |

\* AM: ampicilina, CZ: cefazolina, CXM: cefuroximo, CRO: ceftriaxona, GM: gentamicina, AK: amicacina, NIT: nitrofurantoína, SXT: sulfametoxazol-trimetoprima, CIP: ciprofloxacino.



**Gráfico 6** Resistencia hacia ampicilina, cefazolina y sulfametoxazol-trimetoprima de *Proteus* spp aislada desde orina de pacientes ambulatorios con infección urinaria en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.



**Gráfico 7** Resistencia hacia ceftriaxona, ciprofloxacino, gentamicina y nitrofurantoína de *Proteus* spp aislada desde orina de pacientes ambulatorios con infección urinaria en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.

**Resultados de los porcentajes de resistencia a antibacterianos de cepas aisladas desde orina de pacientes hospitalizados con ITU en el Hospital Base de Puerto Montt.**

Los antibacterianos a los que *E. coli* presentó mayor porcentaje de resistencia fueron, ampicilina con un 55,5%, seguido de cefazolina con un 34,9 y sulfametoxazol-trimetoprima con un 34,4%. Por el contrario, los antibacterianos a los que *E. coli* presentó menor porcentaje de resistencia fueron ciprofloxacino con un 5,9%, seguido de gentamicina con un 4,5%, cefuroximo con un 3,1%, nitrofurantoína con un 2,9%, ceftriaxona con un 1,4% y amicacina con un 0,9%. Dichos porcentajes corresponden al promedio de los cinco años del estudio (Tabla 7). La tendencia de la resistencia de *E. coli* a los antibacterianos durante el período de estudio se muestra en los gráficos 8 y 9. La evolución de la tendencia de la resistencia con respecto a la inicial (año 1999), muestra que los porcentajes de resistencia hacia ampicilina se mantuvieron estables, mientras que los porcentajes de resistencia hacia cefazolina aumentaron discretamente y

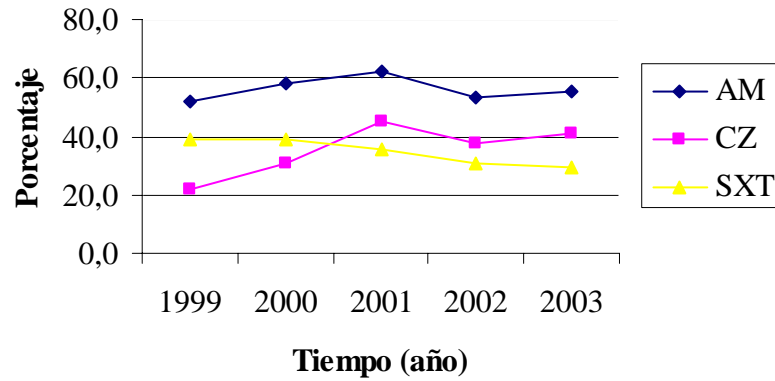


los de sulfametoxazol-trimetoprima disminuyeron linealmente. Los porcentajes de resistencia hacia ciprofloxacino aumentaron notablemente, pasando de un 4,4% en el año 1999 a un 8,3% en el año 2003. Se observó un aumento progresivo de los porcentajes de resistencia hacia ceftriaxona (0,7% el año 1999 a 2,2% el año 2003). Los porcentajes de resistencia hacia gentamicina aumentaron el doble en el año 2002 (6,6%) respecto al año 2001 (3,3%), luego el último año (2003) se observó una disminución de éstos. Los porcentajes de resistencia hacia nitrofurantoína disminuyeron hasta el año 2001, luego éstos aumentaron hasta el último año del estudio.

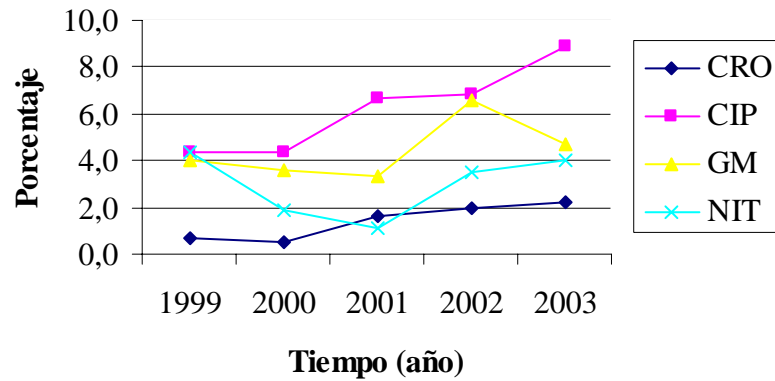
**Tabla 7.** Porcentajes de resistencia a antibacterianos de *E. coli* en pacientes hospitalizados en el Hospital Base de Puerto Montt en el período 1999-2003

|                        | <b>1999</b>      | <b>2000</b>      | <b>2001</b>      | <b>2002</b>      | <b>2003</b>      | <b>Promedio</b>   |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| <b>Antibacteriano*</b> | <b>% (n=275)</b> | <b>% (n=367)</b> | <b>% (n=269)</b> | <b>% (n=346)</b> | <b>% (n=278)</b> | <b>% (n=1535)</b> |
| <b>AM</b>              | 51,3 (141)       | 57,2 (210)       | 61,0 (164)       | 52,9 (183)       | 55,4 (154)       | 55,5 (852)        |
| <b>CZ</b>              | 21,8 (60)        | 29,5 (111)       | 45,0 (121)       | 37,3 (129)       | 41,0 (114)       | 34,9 (535)        |
| <b>CXM</b>             | 3,6 (10)         | 0,8 (3)          | 3,7 (10)         | 3,2 (11)         | 4,7 (13)         | 3,1 (47)          |
| <b>CRO</b>             | 0,7 (2)          | 0,5 (2)          | 1,5 (4)          | 2,0 (7)          | 2,2 (6)          | 1,4 (21)          |
| <b>GM</b>              | 4,0 (11)         | 3,5 (13)         | 3,3 (9)          | 6,6 (23)         | 4,7 (13)         | 4,5 (69)          |
| <b>AK</b>              | 0,7 (2)          | 0,8 (3)          | 1,1 (3)          | 0,9 (3)          | 1,1 (3)          | 0,9 (14)          |
| <b>NIT</b>             | 4,4 (12)         | 1,9 (7)          | 1,1 (3)          | 3,5 (12)         | 4,0 (11)         | 2,9 (45)          |
| <b>SXT</b>             | 38,9 (107)       | 38,4 (141)       | 34,9 (94)        | 30,9 (107)       | 28,4 (79)        | 34,4 (528)        |
| <b>CIP</b>             | 4,4 (12)         | 4,4 (16)         | 6,7 (18)         | 6,4 (22)         | 8,3 (23)         | 5,9 (91)          |

\* AM: ampicilina, CZ: cefazolina, CXM: cefuroximo, CRO: ceftriaxona, GM: gentamicina, AK: amicacina, NIT: nitrofurantoína, SXT: sulfametoxazol-trimetoprima, CIP: ciprofloxacino.



**Gráfico 8** Resistencia hacia ampicilina, cefazolina y sulfametoxazol-trimetoprima de *E. coli* aislada desde orina de pacientes hospitalizados con infección urinaria en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.



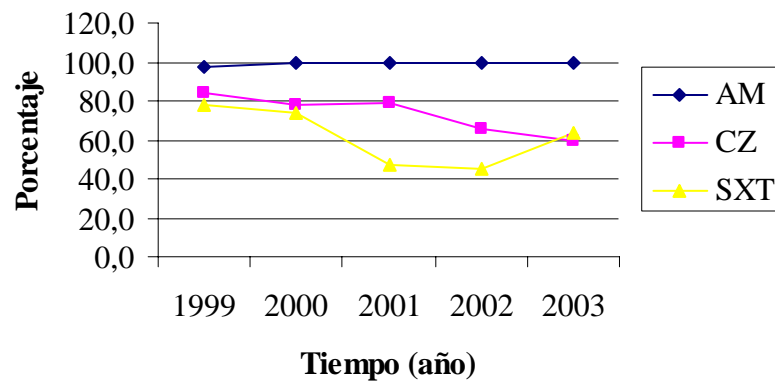
**Gráfico 9** Resistencia hacia ceftriaxona, ciprofloxacino, gentamicina y nitrofurantoína de *E. coli* aislada desde orina de pacientes hospitalizados con infección urinaria en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.

Con respecto a las cepas de *Klebsiella spp*, éstas presentaron un mayor porcentaje de resistencia que el presentado por las cepas de *E. coli*. Los antibacterianos a los que *Klebsiella spp* presentó altos porcentajes de resistencia fueron cefazolina con un 73,2%, seguido de sulfametoxazol-trimetoprima con un 65,1%, cefuroximo con un 60,0%, gentamicina con un 54,8%, ceftriaxona con un 53,7%, nitrofurantoína con un 47,4%, ciprofloxacino y amicacina con un 30,5% de resistencia. Dichos porcentajes corresponden al promedio de los cinco años del estudio (Tabla 8). La tendencia de la resistencia de *Klebsiella spp* a los antibacterianos durante el período de estudio se muestra en los gráficos 10 y 11. La evolución de la tendencia de la resistencia con respecto a la inicial (año 1999), muestra que los porcentajes de resistencia hacia cefazolina disminuyeron. Los porcentajes de resistencia hacia sulfametoxazol-trimetoprima disminuyeron progresivamente los 4 primeros años del estudio y posteriormente aumentaron. Los porcentajes de resistencia hacia ceftriaxona aumentaron el año 2000 (65,0%) respecto al año 1999 (47,1%), posteriormente estos tienden a disminuir. Hacia ciprofloxacino no se observa una tendencia definida (35,3% en el año 1999; 23,8% en el año 2000; 26,6% en el año 2001; 38,3% en el año 2002 y 30,8% en el año 2003). Se observó una tendencia a disminuir de los porcentajes de resistencia hacia gentamicina y nitrofurantoína.

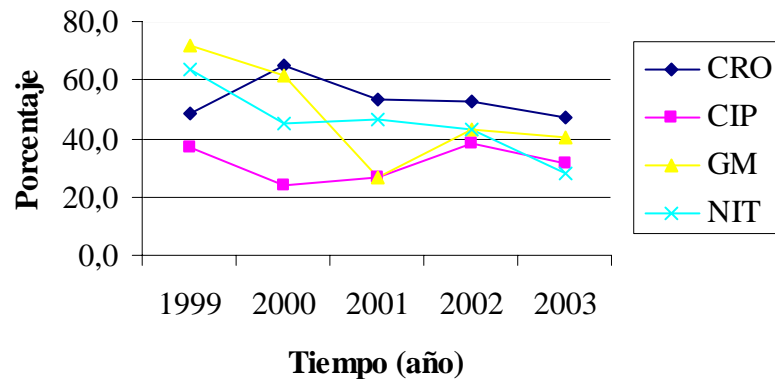
**Tabla 8.** Porcentajes de resistencia a antibacterianos de *Klebsiella* spp en pacientes hospitalizados en el Hospital Base de Puerto Montt en el período 1999-2003.

|                        | 1999            | 2000            | 2001            | 2002            | 2003            | Promedio         |
|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| <b>Antibacteriano*</b> | <b>% (n=85)</b> | <b>% (n=80)</b> | <b>% (n=15)</b> | <b>% (n=53)</b> | <b>% (n=39)</b> | <b>% (n=272)</b> |
| <b>AM</b>              | 95,3 (81)       | 98,8 (79)       | 100,0 (15)      | 100,0 (53)      | 100,0 (39)      | 94,5 (267)       |
| <b>CZ</b>              | 81,2 (69)       | 76,3 (61)       | 73,3 (11)       | 66,0 (35)       | 59,0 (23)       | 73,2 (199)       |
| <b>CXM</b>             | 58,8 (50)       | 65,0 (52)       | 60,0 (9)        | 56,6 (30)       | 53,8 (21)       | 60,0 (162)       |
| <b>CRO</b>             | 47,1 (40)       | 65,0 (52)       | 53,3 (8)        | 52,8 (28)       | 46,2 (18)       | 53,7 (146)       |
| <b>GM</b>              | 68,2 (58)       | 61,3 (49)       | 26,6 (4)        | 43,4 (23)       | 38,5 (15)       | 54,8 (149)       |
| <b>AK</b>              | 36,5 (31)       | 25,0 (20)       | 26,6 (4)        | 37,7 (20)       | 20,5 (8)        | 30,5 (83)        |
| <b>NIT</b>             | 61,2 (52)       | 45,0 (36)       | 46,7 (7)        | 43,4 (23)       | 28,2 (11)       | 47,4 (129)       |
| <b>SXT</b>             | 75,3 (64)       | 72,5 (58)       | 46,7 (7)        | 45,3 (24)       | 61,5 (24)       | 65,1 (177)       |
| <b>CIP</b>             | 35,3 (30)       | 23,8 (19)       | 26,6 (4)        | 38,3 (18)       | 30,8 (12)       | 30,5 (83)        |

\* AM: ampicilina, CZ: cefazolina, CXM: cefuroximo, CRO: ceftriaxona, GM: gentamicina, AK: amicacina, NIT: nitrofurantoína, SXT: sulfametoxazol-trimetoprima, CIP: ciprofloxacino.



**Gráfico 10** Resistencia hacia ampicilina, cefazolina y sulfametoxazol-trimetoprima de *Klebsiella* spp aislada desde orina de pacientes hospitalizados con infección urinaria en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.



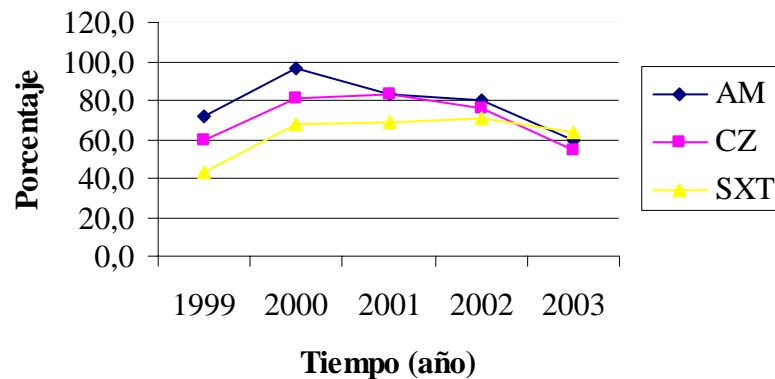
**Gráfico 11** Resistencia hacia ceftriaxona, ciprofloxacino, gentamicina y nitrofurantoína de *Klebsiella* spp aislada desde orina de pacientes hospitalizados con infección urinaria en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.

Con respecto a las cepas de *Proteus* spp, se observó que los antibacterianos a los que *Proteus* spp presentó un mayor porcentaje de resistencia fueron, ampicilina con un 78,2%, seguido de cefazolina con un 70,1%, sulfametoxazol-trimetoprima con un 62,0%, gentamicina con un 60,9% y cefuroximo con un 52,6%. A diferencia de las cepas de *E. coli* y *Klebsiella* spp, *Proteus* spp presentó un alto porcentaje de resistencia hacia ciprofloxacino (50,9%). Por el contrario, los antibacterianos a los que *Proteus* spp presentó un menor porcentaje de resistencia fueron, amicacina con un 14,1% y ceftriaxona con un 3,8%. Dichos porcentajes corresponden al promedio de los cinco años del estudio (Tabla 9). La tendencia de la resistencia de *Proteus* spp a los antibacterianos durante el período de estudio se muestra en los gráficos 12 y 13. La evolución de la tendencia de la resistencia con respecto a la inicial (año 1999), muestra un aumento de los porcentajes de resistencia hacia todos los antibacterianos en el año 2000, con una discreta tendencia a disminuir los años restantes del estudio.

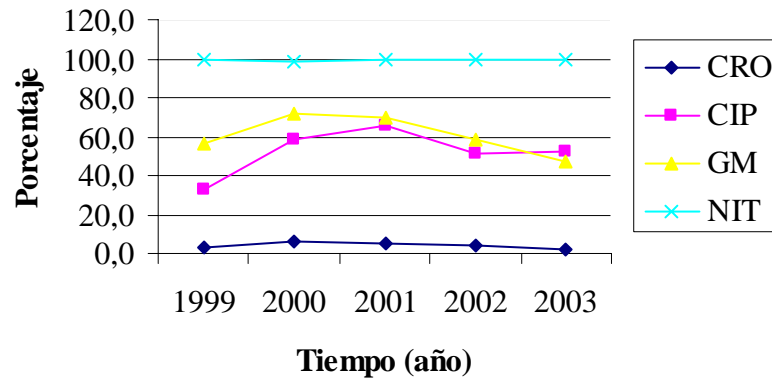
**Tabla 9.** Porcentajes de resistencia a antibacterianos de *Proteus* spp en pacientes hospitalizados en el Hospital Base de Puerto Montt en el período 1999-2003.

|                        | 1999            | 2000            | 2001            | 2002            | 2003            | Promedio         |
|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| <b>Antibacteriano*</b> | <b>% (n=46)</b> | <b>% (n=50)</b> | <b>% (n=41)</b> | <b>% (n=55)</b> | <b>% (n=42)</b> | <b>% (n=234)</b> |
| <b>AM</b>              | 71,7 (33)       | 96,0 (48)       | 82,9 (34)       | 78,2 (43)       | 59,5 (25)       | 78,2 (183)       |
| <b>CZ</b>              | 60,0 (27)       | 81,3 (39)       | 82,9 (34)       | 74,5 (41)       | 54,8 (23)       | 70,1 (164)       |
| <b>CXM</b>             | 34,8 (16)       | 64,0 (32)       | 73,2 (30)       | 47,3 (26)       | 45,2 (19)       | 52,6 (123)       |
| <b>CRO</b>             | 2,6 (1)         | 6,3 (3)         | 5,4 (2)         | 3,6 (2)         | 2,4 (1)         | 3,8 (9)          |
| <b>GM</b>              | 56,5 (26)       | 72,0 (36)       | 70,0 (28)       | 58,2 (32)       | 47,6 (20)       | 60,9 (142)       |
| <b>AK</b>              | 19,6 (9)        | 10,0 (5)        | 7,3 (3)         | 25,5 (14)       | 4,8 (2)         | 14,1 (33)        |
| <b>NIT</b>             | 100,0 (46)      | 98,0 (48)       | 100,0 (41)      | 96,4 (53)       | 100,0 (41)      | 97,9 (229)       |
| <b>SXT</b>             | 43,5 (20)       | 68,0 (34)       | 68,4 (26)       | 70,9 (39)       | 63,4 (26)       | 62,0 (145)       |
| <b>CIP</b>             | 32,6 (15)       | 58,0 (29)       | 65,9 (27,0)     | 47,3 (26)       | 52,4 (22)       | 50,9 (119)       |

\* AM: ampicilina, CZ: cefazolina, CXM: cefuroximo, CRO: ceftriaxona, GM: gentamicina, AK: amikacina, NIT: nitrofurantoína, SXT: sulfametoxazol-trimetoprima, CIP: ciprofloxacino.



**Gráfico 12** Resistencia hacia ampicilina, cefazolina y sulfametoxazol-trimetoprima de *Proteus* spp aislada desde orina de pacientes hospitalizados con infección urinaria en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.



**Gráfico 13** Resistencia hacia ceftriaxona, ciprofloxacino, gentamicina y nitrofurantoína de *Proteus* spp aislada desde orina de pacientes hospitalizados con infección urinaria en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.

### **Resultados de los porcentajes de resistencia a antibacterianos de cepas aisladas desde orina de pacientes ambulatorios con ITU en la Clínica Los Andes de Puerto Montt.**

Los antibacterianos a los que *E. coli* presentó mayor porcentaje de resistencia fueron, ampicilina con un 40,0%, seguido de sulfametoxazol-trimetoprima con un 25,2% y cefazolina con un 13,2%. Por el contrario, los antibacterianos a los que *E. coli* presentó menor porcentaje de resistencia fueron, cefuroximo con un 5,6%, seguido de ciprofloxacino con un 4,4%, nitrofurantoína con un 3,1%, gentamicina con un 2,0% y ceftriaxona con un 0,6%. Dichos porcentajes corresponden al promedio de los cinco años del estudio (Tabla 10). La tendencia de la resistencia de *E. coli* a los antibacterianos durante el período de estudio se muestra en los gráficos 14 y 15. La evolución de la tendencia de la resistencia con respecto a la inicial (año 1999), muestra una disminución de los porcentajes de resistencia hacia ampicilina y sulfametoxazol-trimetoprima, excepto el año 2002 en que se observó un notable aumento de la

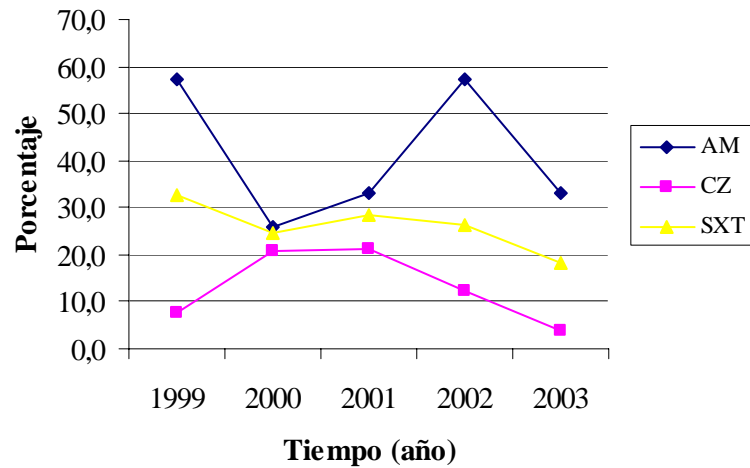
resistencia hacia ampicilina. Hacia cefazolina, se observó un aumento de los porcentajes de resistencia en los primeros 3 años con una posterior tendencia a disminuir. Hacia ciprofloxacino se observó un aumento progresivo de los porcentajes de resistencia en los primeros 3 años, con una posterior tendencia a la estabilización. Hacia gentamicina se observó una disminución de los porcentajes de resistencia. Hacia nitrofurantoína se observó un aumento notable de la resistencia los 3 primeros años del estudio, seguido de una disminución. Los porcentajes de resistencia hacia ceftriaxona se mantuvieron estables los 4 primeros años del estudio, observándose un aumento el último año.

**Tabla 10.** Porcentajes de resistencia a antibacterianos de *E. coli* en pacientes ambulatorios en la Clínica Los Andes de Puerto Montt en el período 1999-2003

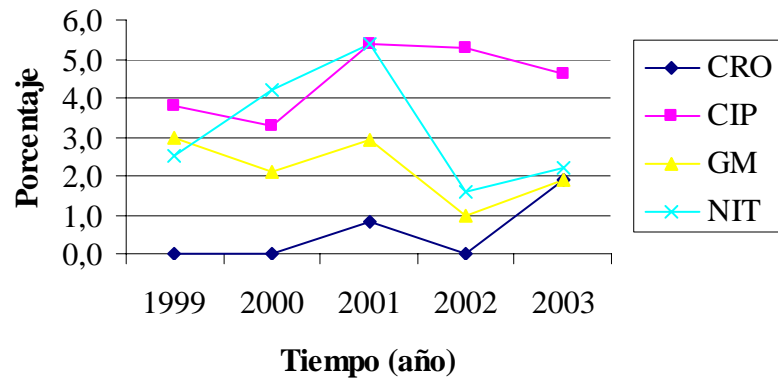
|                        | <b>1999</b>      | <b>2000</b>      | <b>2001</b>      | <b>2002</b>      | <b>2003</b>      | <b>Promedio</b>   |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| <b>Antibacteriano*</b> | <b>% (n=211)</b> | <b>% (n=343)</b> | <b>% (n=357)</b> | <b>% (n=386)</b> | <b>% (n=418)</b> | <b>% (n=1715)</b> |
| <b>AM</b>              | 57,3 (121)       | 25,7 (88)        | 33,3 (119)       | 57,1 (220)       | 33,0 (138)       | 40,0 (686)        |
| <b>CZ</b>              | 7,6 (16)         | 20,7 (71)        | 21,3 (76)        | 12,2 (47)        | 4,0 (17)         | 13,2 (227)        |
| <b>CXM</b>             | 1,9 (4)          | 1,5 (5)          | 21,5 (77)        | 0,8 (3)          | 1,7 (7)          | 5,6 (96)          |
| <b>CRO</b>             | 0,0 (0)          | 0,0 (0)          | 0,8 (3)          | 0,0 (0)          | 1,9 (8)          | 0,6 (11)          |
| <b>GM</b>              | 2,8 (6)          | 2,0 (7)          | 2,8 (10)         | 1,0 (4)          | 1,9 (8)          | 2,0 (35)          |
| <b>NIT</b>             | 2,4 (5)          | 4,1 (14)         | 5,3 (19)         | 1,6 (6)          | 2,2 (9)          | 3,1 (53)          |
| <b>SXT</b>             | 32,7 (69)        | 24,8 (85)        | 28,6 (102)       | 26,2 (101)       | 18,2 (76)        | 25,2 (433)        |
| <b>CIP</b>             | 3,3 (7)          | 3,2 (11)         | 5,3 (19)         | 5,2 (20)         | 4,5 (19)         | 4,4 (76)          |

\* AM: ampicilina, CZ: cefazolina, CXM: cefuroximo, CRO: ceftriaxona, GM: gentamicina, AK: ampicilina, NIT: nitrofurantoína, SXT: sulfametoxazol-trimetoprima, CIP: ciprofloxacino.





**Gráfico 14** Resistencia hacia ampicilina, cefazolina y sulfametoxazol-trimetoprima de *E. coli* aislada desde orina de pacientes ambulatorios con infección urinaria en la Clínica Los Andes de Puerto Montt, período 1999-2003.



**Gráfico 15** Resistencia hacia ceftriaxona, ciprofloxacino, gentamicina y nitrofurantoína de *E. coli* aislada desde orina de pacientes ambulatorios con infección urinaria en la Clínica Los Andes de Puerto Montt, período 1999-2003.

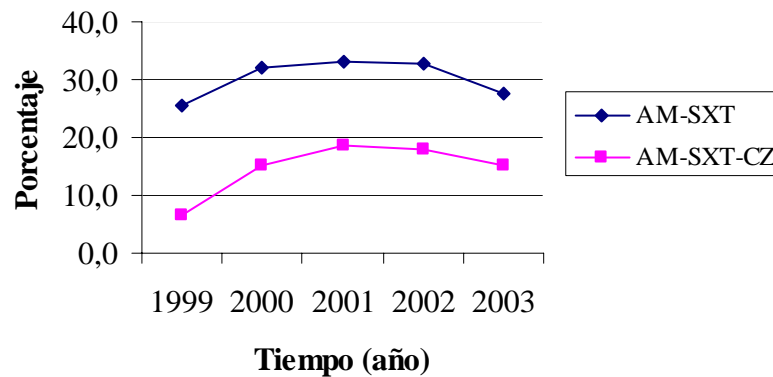
**Resultados de los porcentajes de resistencia a asociaciones de antibacterianos de cepas de *E. coli* aisladas desde orina de pacientes ambulatorios con ITU en el Hospital Base de Puerto Montt.**

Del total de cepas de *E. coli* aisladas desde orina de pacientes ambulatorios (1538), 470 (30,6%) presentaron resistencia a la asociación AM-SXT, 244 (15,9%) a la asociación AM-SXT-CZ, 47 (3,1%) a la asociación AM-SXT-CZ-CIP, 6 (0,4%) a la asociación AM-SXT-CZ-CIP-GM y 3 (0,2) a la asociación AM-SXT-CZ-CIP-NIT. Dichos porcentajes corresponden al promedio de los cinco años del estudio (Tabla 11). La tendencia de la resistencia de *E. coli* a asociaciones de antibacterianos durante el período de estudio se muestra en los gráficos 16 y 17. La evolución de la tendencia de la resistencia con respecto a la inicial (año 1999), muestra que los porcentajes de resistencia hacia las asociaciones AM-SXT y AM-SXT-CZ aumentan hasta el año 2001 y disminuyen levemente los años siguientes. Los porcentajes de resistencia hacia las asociaciones AM-SXT-CZ-CIP y AM-SXT-CZ-CIP-GM aumentan notablemente. Mientras que los porcentajes de resistencia hacia la asociación AM-SXT-CZ-CIP-NIT aumentan discretamente.

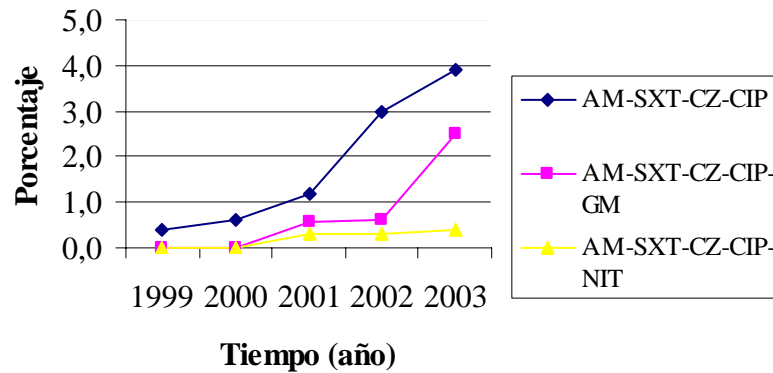
**Tabla 11.** Porcentajes de muestras de orina de pacientes ambulatorios con infección urinaria causada por *E. coli* que presentan resistencia a asociaciones de antibacterianos en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.

| Antibacteriano    | 1999      | 2000       | 2001       | 2002       | 2003      | Promedio   |
|-------------------|-----------|------------|------------|------------|-----------|------------|
|                   | % (n=232) | % (n=354)  | % (n=335)  | % (n=338)  | % (n=279) | % (n=1538) |
| AM-SXT            | 25,4 (59) | 31,9 (113) | 33,1 (111) | 32,5 (110) | 27,6 (77) | 30,6 (470) |
| AM-SXT-CZ         | 6,5 (15)  | 15,0 (53)  | 18,5 (62)  | 17,8 (60)  | 19,4 (54) | 15,9 (244) |
| AM-SXT-CZ-CIP     | 0,4 (1)   | 0,6 (2)    | 1,2 (4)    | 3,0 (10)   | 3,9 (11)  | 3,1 (47)   |
| AM-SXT-CZ-CIP-GM  | 0,0 (0)   | 0,0 (0)    | 0,6 (2)    | 0,6 (2)    | 2,5 (7)   | 0,4 (6)    |
| AM-SXT-CZ-CIP-NIT | 0,0 (0)   | 0,0 (0)    | 0,3 (1)    | 0,3 (1)    | 0,4 (1)   | 0,2 (3)    |

AM: ampicilina, SXT: sulfametoxazol-trimetoprima, CZ: cefazolina, CIP: ciprofloxacino, GM: gentamicina, NIT: nitrofurantoína.



**Gráfico 16** Evolución de la resistencia hacia asociaciones de antibacterianos de cepas de *E. coli* aisladas desde orina de pacientes ambulatorios con infección urinaria en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.



**Gráfico 17** Evolución de la resistencia hacia asociaciones de antibacterianos de cepas de *E. coli* aisladas desde orina de pacientes ambulatorios con infección urinaria en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.

**Resultados de los porcentajes de resistencia a asociaciones de antibacterianos de cepas de *E. coli* aisladas desde orina de pacientes hospitalizados con ITU en el Hospital Base de Puerto Montt.**

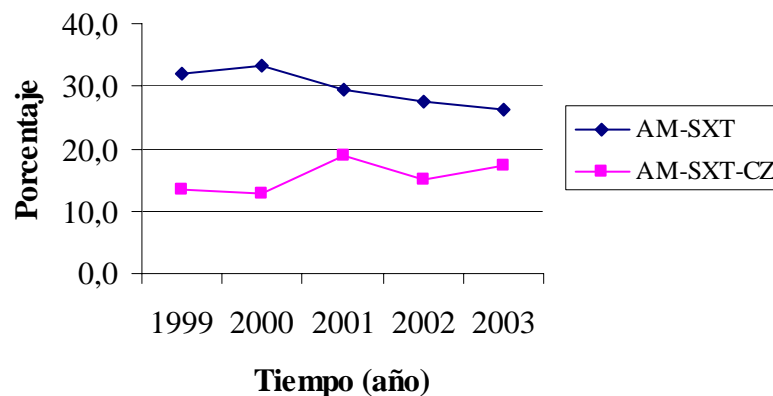
Del total de cepas de *E. coli* aisladas desde orina de pacientes hospitalizados (1536), 457 (29,8%) presentaron resistencia a la asociación AM-SXT, 235 (15,3%) a la asociación AM-SXT-CZ, 47 (3,1%) a la asociación AM-SXT-CZ-CIP, 27 (1,8%) a la asociación AM-SXT-CZ-CIP-GM y 9 (0,6) a la asociación AM-SXT-CZ-CIP-NIT. Dichos porcentajes corresponden al promedio de los cinco años del estudio (Tabla 12). La tendencia de la resistencia de *E. coli* a asociaciones de antibacterianos durante el período de estudio se muestra en los gráficos 18 y 19. La evolución de la tendencia de la resistencia con respecto a la inicial (año 1999) muestra que los porcentajes de resistencia hacia la asociación AM-SXT disminuyeron. Hacia AM-SXT-CZ no se observó una tendencia definida. Los porcentajes de resistencia hacia las asociaciones AM-SXT-

CZ-CIP y AM-SXT-CZ-CIP-GM aumentaron notablemente, mientras que hacia AM-SXT-CZ-CIP-NIT el aumento fue discreto.

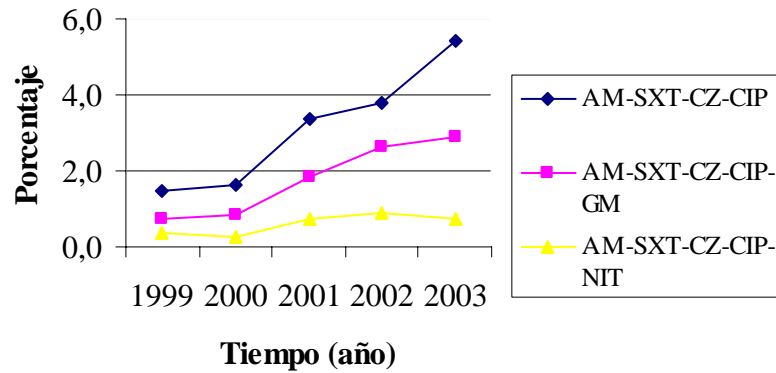
**Tabla 12.** Porcentajes de muestras de orina de pacientes hospitalizados con infección urinaria causada por *E. coli* que presentan resistencia a asociaciones de antibacterianos en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.

| Antibacteriano    | 1999      | 2000       | 2001      | 2002      | 2003      | Promedio   |
|-------------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|
|                   | % (n=275) | % (n=367)  | % (n=269) | % (n=346) | % (n=278) | % (n=1535) |
| AM-SXT            | 32,0 (88) | 33,2 (122) | 29,4 (79) | 27,5 (95) | 26,3 (73) | 29,8 (457) |
| AM-SXT-CZ         | 13,5 (37) | 12,8 (47)  | 19,0 (51) | 15,0 (52) | 17,3 (48) | 15,3 (235) |
| AM-SXT-CZ-CIP     | 1,5 (4)   | 1,6 (6)    | 3,3 (9)   | 3,8 (13)  | 5,4 (15)  | 3,1 (47)   |
| AM-SXT-CZ-CIP-GM  | 0,7 (2)   | 0,8 (3)    | 1,9 (5)   | 2,6 (9)   | 2,9 (8)   | 1,8 (27)   |
| AM-SXT-CZ-CIP-NIT | 0,4 (1)   | 0,3 (1)    | 0,7 (2)   | 0,9 (3)   | 0,7 (2)   | 0,6 (9)    |

AM: ampicilina, SXT: sulfametoxazol-trimetoprima, CZ: cefazolina, CIP: ciprofloxacino, GM: gentamicina, NIT: nitrofurantoína.



**Gráfico 18** Evolución de la resistencia hacia asociaciones de antibacterianos de cepas de *E. coli* aisladas desde orina de pacientes hospitalizados con infección urinaria en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.



**Gráfico 19** Evolución de la resistencia hacia asociaciones de antibacterianos de cepas de *E. coli* aisladas desde orina de pacientes hospitalizados con infección urinaria en el Hospital Base de Puerto Montt, período 1999-2003.

### Resultados del estudio de utilización de medicamentos en el Hospital Base de Puerto Montt

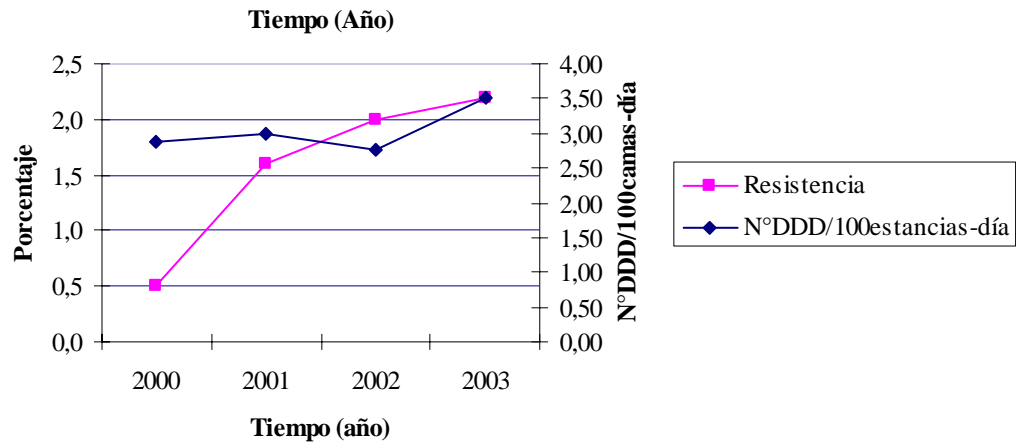
El consumo de los antibacterianos estudiados (ceftriaxona y ciprofloxacino) en el período de estudio fue de 5,41 N°DDD/100 estancias-día en el año 2000, 4,96 N°DDD/100 estancias-día en el año 2001, 4,40 N°DDD/100 estancias-día en el año 2002 y 5,62 N°DDD/100 estancias-día en el año 2003. El consumo de cada uno de los antibacterianos estudiados en el período de estudio en orden decreciente fue: 3,03 N°DDD/100 estancias-día para ceftriaxona y 2,07 N°DDD/100 estancias-día para ciprofloxacino. Con respecto a la evolución del consumo de los antibacterianos estudiados se aprecia una disminución progresiva en los primeros tres años con una posterior tendencia al aumento. En la tabla 13 puede apreciarse la evolución del consumo de cada antibacteriano. Para ceftriaxona puede observarse una tendencia a la estabilización del consumo en los primeros 3 años, con un aumento progresivo en el último año. Para

ciprofloxacino se observa una disminución en los primeros tres años con un discreto aumento en el último año.

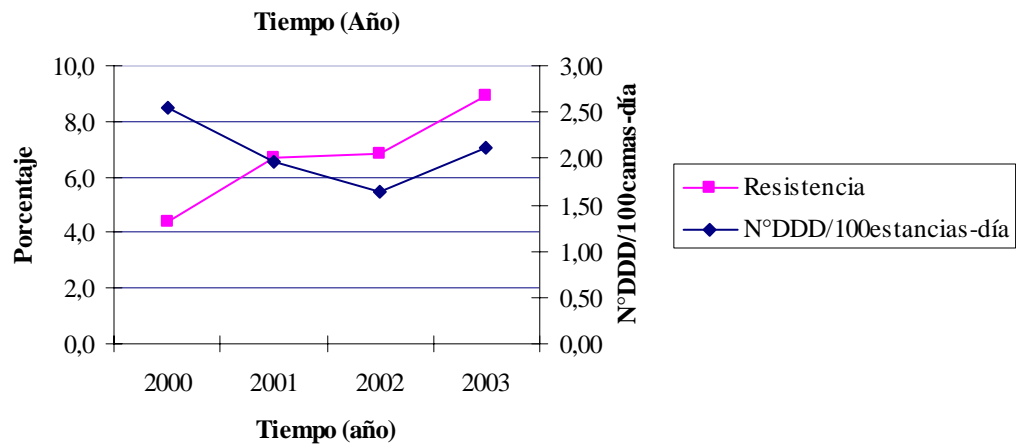
**Tabla 13.** Número de Dosis Diaria Definida (DDD) por cada 100 estancias-día para los antibacterianos ceftriaxona y ciprofloxacino, período 2000-2003.

| Principio activo | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | Promedio |
|------------------|------|------|------|------|----------|
| CEFTRIAXONA      | 2,87 | 3,00 | 2,75 | 3,51 | 3,03     |
| CIPROFLOXACINO   | 2,54 | 1,96 | 1,65 | 2,11 | 2,07     |
| <b>Total</b>     | 5,41 | 4,96 | 4,40 | 5,62 | 5,10     |

En el gráfico 20 se grafica el uso hospitalario de ceftriaxona contra el porcentaje de *E. coli* resistente a ceftriaxona. Y, en el gráfico 21 se grafica el uso hospitalario de ciprofloxacino contra el porcentaje de *E. coli* resistente a ciprofloxacino. El análisis de los datos no sugiere una correlación entre el porcentaje de aislados de *E. coli* resistentes a los antibacterianos y el uso de los mismos, salvo para ciprofloxacino, en el período 2002-2003.



**Gráfico 20.** Tendencia de la resistencia de *E. coli* a ceftriaxona, y tendencia de N°DDD/100estancias-día de ceftriaxona en el período 2000-2003 en el Hospital Base de Puerto Montt.



**Gráfico 21.** Tendencia de la resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino, y tendencia de N°DDD/100estancias-día de ciprofloxacino en el período 2000-2003 en el Hospital Base de Puerto Montt.



## 6. DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud ha puesto en marcha un programa para la vigilancia de la resistencia a los antibacterianos denominado WHONET que se desarrolló en Chile desde fines de 1997 bajo el nombre de PRONARES (Programa Nacional de Resistencia). No obstante la labor desarrollada por esta red en Chile, es altamente necesario ampliar los estudios de vigilancia farmacológica como microbiológica, incorporando a diferentes centros de salud a lo largo de todo el país. Los resultados obtenidos en el presente estudio contribuirán a la caracterización de la magnitud y las tendencias de la resistencia a los antibacterianos en la comunidad intra y extrahospitalaria de Puerto Montt.

Los resultados de vigilancia microbiológica muestran que, tanto en pacientes ambulatorios como en pacientes hospitalizados, las cepas bacterianas aisladas con mayor frecuencia fueron *E. coli* (78,7%), seguido de *Proteus* spp (8,0%) y *Klebsiella* spp (7,3%). *E. coli* fue más frecuentemente aisladas desde orina de pacientes ambulatorios que hospitalizados. Mientras que *Proteus* spp, *Klebsiella* spp, *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp y *Pseudomonas* spp fueron más frecuentemente aisladas desde orina de pacientes hospitalizados que ambulatorios. Estos resultados son concordantes con la experiencia nacional (Valdivieso *et al*, 1999; Trucco *et al*, 2002) e internacional (Kahlmeter, 2003; Karlowsky *et al*, 2002; Winstanley *et al*, 1997).

Los resultados de susceptibilidad a los antibacterianos de las especies aisladas con mayor frecuencia muestran que, en el Hospital Base, al finalizar el período de estudio, la resistencia de *E. coli* hacia la mayoría de los antibacterianos había aumentado. Por el contrario, en la Clínica Los Andes la resistencia de *E. coli* disminuyó durante el período del estudio. En el Hospital Base la resistencia de *Klebsiella* spp y *Proteus* spp se mantuvo relativamente estable, excepto en los aislados desde orina de pacientes hospitalizados en los que se observó una leve tendencia a disminuir. Tanto en el Hospital Base como en la Clínica Los Andes, los antibacterianos a los que *E. coli* presentó un mayor porcentaje de resistencia fueron ampicilina, cefazolina y sulfametoxazol-trimetoprima. En contraste, los antibacterianos a los que *E. coli* presentó un menor porcentaje de resistencia fueron ciprofloxacino, nitrofurantóina, gentamicina, cefuroximo, ceftriaxona y amicacina. *Proteus* spp presentó porcentajes de resistencia mayores que *E. coli* y *Klebsiella* spp hacia la mayoría de los antibacterianos estudiados. Del mismo modo, *Klebsiella* spp presentó porcentajes de resistencia mayores que *E. coli*. Se observó un mayor porcentaje de resistencia en las cepas aisladas de pacientes hospitalizados que ambulatorios.

Respecto de la multirresistencia (porcentajes de resistencia a asociaciones de antibacterianos), se observó un aumento de ella en cepas de *E. coli* aisladas de orina de pacientes ambulatorios y hospitalizados en el Hospital Base. Por otra parte, los porcentajes de resistencia de *E. coli* hacia ceftriaxona y ciprofloxacino no se correlacionaron con el uso de estos antibacterianos en pacientes hospitalizados del Hospital Base.

**Análisis de los resultados de resistencia a antibacterianos de cepas de *E. coli*, *Klebsiella spp* y *Proteus spp* aisladas de orina de pacientes ambulatorios con ITU en el Hospital Base de Puerto Montt.**

Al comparar los resultados de resistencia de *E. coli* aislada de **pacientes ambulatorios** en el Hospital Base (PM), durante el período 1999-2000, con los obtenidos en un estudio de vigilancia de la resistencia de *E. coli* aislada en la comunidad extrahospitalaria de Valdivia (V) a los antibacterianos de mayor uso en ITU, durante el mismo período, se observan diferencias menores, siendo destacables las diferencias observadas hacia cefuroximo (2,8% en V y 0,7% en PM). En ambos estudios, los mayores porcentajes de resistencia fueron obtenidos hacia ampicilina y sulfametoxazol-trimetoprima, siendo además estos porcentajes similares entre los dos estudios (Molt, 2001). En comparación con un estudio de vigilancia de la resistencia a los antibacterianos realizado en Argentina por una red de laboratorios que participan en el programa WHONET, entre Enero de 1995 y Diciembre de 1996, se observan porcentajes de resistencia muy similares (Rossi *et al*, 1999). Al comparar con un estudio realizado en Inglaterra (I) sobre sensibilidad a los antibióticos de bacterias aisladas de ITU adquiridas en la comunidad, son destacables las diferencias observadas hacia ciprofloxacino (1,1% en I y 5,5% en PM) y nitrofurantoína (13,2% en I y 3,5% en PM) (Barrett *et al*, 1999). Un estudio internacional de vigilancia de la susceptibilidad a los antimicrobianos de patógenos aislados desde ITU adquiridas en la comunidad, que incluyó a 16 países europeos y Canadá, mostró porcentajes de resistencia mucho menores que los obtenidos en el presente estudio. En los países europeos el promedio de resistencia hacia ampicilina fue de 29,5% frente a una resistencia mayor al 50,0% obtenido en el presente estudio. Con respecto a sulfametoxazol-trimetoprima fue de 14,1% frente a una

resistencia mayor al 35,0% obtenida en el presente estudio. Hacia nitrofurantoína fue de 1,2% frente a un 3,5%, hacia gentamicina fue de 1,0% frente a un 3,1% y hacia ciprofloxacino fue de 2,3% (incluyendo a España con un 14,7%, sin incluir a España el promedio es de 1,7%) frente a un 5,5% en el presente estudio (Kahlmeter, 2003). Estas diferencias en los porcentajes de resistencia pudieran ser explicadas por la mayor restricción del uso de antibacterianos en los países europeos y Canadá con respecto a Chile. En Chile, recién en el año 1999, el Ministerio de Salud determinó una medida de control del uso de antibacterianos a través de su dispensación en farmacias con receta médica.

Al comparar los resultados de resistencia de *Klebsiella* spp aislada desde orina de **pacientes ambulatorios** en el Hospital Base (PM), con los obtenidos en otros estudios de vigilancia de la resistencia en patógenos aislados de ITU adquiridas en la comunidad realizados en países europeos (E) y Canadá (C), el presente estudio obtuvo porcentajes de resistencia mayores hacia todos los antibacterianos estudiados, destacándose los porcentajes de resistencia hacia ciprofloxacino (1,3% en E; 1,0% en C y 13,1% en PM) y gentamicina (0,0% en C y 24,2% en PM) (Zhanel *et al*, 2000; Kahlmeter, 2003).

Al comparar los resultados de resistencia de *Proteus* spp (en su mayoría correspondientes a *Proteus mirabilis*) aislada desde orina de **pacientes ambulatorios** en el Hospital Base (PM), con los obtenidos en un estudio de vigilancia de la resistencia de cepas de *Proteus mirabilis* aisladas de ITU en pacientes ambulatorios en Canadá (C), se observa una resistencia mucho mayor hacia todos los antibacterianos, destacándose la resistencia hacia ciprofloxacino (0,0% en C y 35,3% en PM) (Zhanel *et al*, 2000). Del mismo modo, en comparación con los resultados de

un estudio internacional de vigilancia de la resistencia realizado en países europeos (E), los porcentajes de resistencia son mayores hacia ciprofloxacino (2,1% en E y 35,3% en PM) y hacia gentamicina (1,6% en E y 41,7% en PM) (Kahlmeter, 2003).

**Análisis de los resultados de resistencia a antibacterianos de cepas de *E. coli*, *Klebsiella spp* y *Proteus spp* aisladas de orina de pacientes hospitalizados con ITU en el Hospital Base de Puerto Montt.**

Al comparar los resultados de resistencia de *E. coli* aislada de **pacientes hospitalizados** en el Hospital Base (PM), en el período 2000-2002, con los resultados de un estudio sobre variación de la sensibilidad en microorganismos intrahospitalarios realizado en el Hospital Clínico Regional Valdivia (V) en el mismo período, se observa una coincidencia en la mayoría de los resultados. Sólo existe una diferencia destacable en el porcentaje de resistencia hacia cefazolina (11,0% en V y 37,3% en PM) (Soto, 2003). Al comparar nuestros resultados con un similar estudio realizado en pacientes hospitalizados en Argentina (A), se encontraron diferencias en los porcentajes de resistencia hacia gentamicina (8,0% en A y 4,5% en PM), amicacina (4,0% en A y 0,9% en PM) y nitrofurantoína (8,0% en A y 2,9% en PM), y coincidencia en los porcentajes de resistencia hacia ampicilina (57,0% en A y 55,5% en PM) y sulfametoxazol-trimetoprima (34,0% en A y 34,4% en PM) (Rossi *et al*, 1999). Llama la atención los bajos porcentajes de resistencia obtenidos hacia nitrofurantoína, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados (3,5% en pacientes ambulatorios y 2,9% en pacientes hospitalizados), siendo este un antibacteriano de antiguo uso en el tratamiento de ITU. Este resultado pudiera ser explicado por: el mecanismo de acción de la nitrofurantoína, el cual se cree que es la inhibición de diversos

sistemas enzimáticos bacterianos (Mediavilla *et al*, 1997), y el bajo uso de este antibacteriano debido a la existencia de antibacterianos más eficientes en el tratamiento de las ITU, con mejores espectros de actividad y con propiedades farmacocinéticas que, al igual que nitrofurantoína, les permite alcanzar altas concentraciones en la orina (Karlowsky *et al*, 2002).

Con respecto a los resultados de resistencia de las cepas de *Klebsiella* spp (en su mayoría correspondientes a *Klebsiella pneumoniae*) aislada desde orina de **pacientes hospitalizados**, en comparación con un estudio realizado en el Hospital Clínico Regional Valdivia (V) en cepas de *Klebsiella pneumoniae*, en el período 2000-2002, los resultados obtenidos en el presente estudio, durante el mismo período muestran una mayor resistencia hacia cefazolina (33,0% en V y 71,9% en PM), hacia cefuroximo (14,0% en V y 60,5% en PM), hacia ceftriaxona (24,7% en V y 57,0% en PM), hacia gentamicina (18,0% en V y 43,8% en PM), hacia ampicacina (20,0% en V y 29,8% en PM) y hacia ciprofloxacino (15,3% en V y 29,6% en PM) (Soto, 2003). Del mismo modo, en comparación con los resultados de resistencia informados por PRONARES (P) en el informe del primer semestre del año 2001, los porcentajes de resistencia obtenidos en el presente estudio, para el mismo año, muestran una mayor resistencia hacia cefazolina (~50,0% en P y 73,3% en PM), ceftriaxona (~30,0% en P y 60,0% en PM) y ciprofloxacino (11,0% en P y 26,6% en PM) (Trucco *et al*, 2002).

Con respecto a los resultados de resistencia de las cepas de *Proteus* spp aislada de **pacientes hospitalizados** en el Hospital Base (PM), en comparación con los resultados de resistencia informados por PRONARES (P) en el informe del primer semestre del año 2001, los resultados obtenidos en el presente estudio, para el mismo año, muestran una mayor resistencia hacia cefazolina (82,9% en y ~ 65,0% en P), cefuroximo (73,2% en PM y ~30,0% en P),

gentamicina (70,0% en PM y ~ 20,0% en P) y ciprofloxacino (65,9% en PM y ~45,0% en P). Una menor resistencia fue observada hacia ceftriaxona y amicacina (Trucco *et al*, 2002). *Proteus* spp mostró porcentajes de resistencia mayores hacia ciprofloxacino (50,9%) y gentamicina (60,9%) que *E. coli* (5,9% y 4,5%, respectivamente) y *Klebsiella* spp (30,5% y 54,8%, respectivamente). Y, del mismo modo, *Klebsiella* spp mostró porcentajes de resistencia mayores hacia ceftriaxona (60,0%) que *Proteus* spp (52,6%) y *E. coli* (3,1%). Ambos resultados sugieren la necesidad de evaluar la real eficacia de ciprofloxacino hacia *Proteus* spp y la de ceftriaxona hacia *Klebsiella* spp en el tratamiento de ITU causadas por dichos microorganismos.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de resistencia, entre las cepas de *E. coli* aisladas desde orina de pacientes hospitalizados y las cepas de *E. coli* aisladas desde orina de pacientes ambulatorios, hacia ampicilina, cefazolina, gentamicina, amicacina, nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetoprima y ciprofloxacino ( $p > 0,005$ ). Estos resultados no reflejan totalmente la diferencia entre las cepas adquiridas en la comunidad y las intrahospitalarias, ya que entre los pacientes hospitalizados, un porcentaje adquirió su infección en la comunidad y otro porcentaje adquirió la infección intrahospitalariamente. Pese a esto, fue posible demostrar diferencias estadísticamente significativas hacia cefuroximo, ceftriaxona ( $p < 0,005$ ). Diferencias significativas han sido observadas en estudios nacionales (Valdivieso *et al*, 1999) e internacionales (Rossi *et al*, 1999), que han comparado la resistencia de cepas de *E. coli* aisladas de pacientes ambulatorios con cepas aisladas de pacientes hospitalizados. En *Klebsiella* spp, hubo diferencias estadísticamente significativa, en los porcentajes de resistencia entre aquellas cepas aisladas de pacientes hospitalizados y ambulatorios, hacia cefazolina, cefuroximo, ceftriaxona, gentamicina, amikacina, sulfametoxazol-trimetoprima y ciprofloxacino

( $p < 0,005$ ). Lo cual coincide con los resultados obtenidos por PRONARES (Trucco *et al*, 2002). Tal resultado era esperable puesto que los pacientes hospitalizados están en un ambiente donde existe una mayor presión selectiva de cepas resistentes producto del mayor uso de antibacterianos. Además estos pacientes poseen un estado de salud que les hace más susceptibles a infecciones, ya sea, porque su sistema inmunológico está deprimido o porque se encuentran sometidos a procedimientos médicos invasores. Todo ello trae consigo períodos más largos de hospitalizaciones y de mayor exposición a infecciones. Con respecto a *Proteus* spp, no hubo diferencias estadísticamente significativas, en los porcentajes de resistencia entre aquellas cepas aisladas de pacientes hospitalizados y ambulatorios, hacia ampicilina, cefazolina, cefuroximo, ceftriaxona, amicacina y sulfametoxazol-trimetoprima ( $p > 0,005$ ). Diferencias estadísticamente significativas fueron encontradas hacia gentamicina y ciprofloxacino ( $p < 0,005$ ).

#### **Análisis de la tendencia de la resistencia a los antibacterianos en *E. coli* aislada de orina de pacientes con ITU del Hospital Base de Puerto Montt**

Analizando las tendencias de los porcentajes de resistencia observadas en el presente estudio es posible señalar que, los porcentajes de resistencia de *E. coli* aislada de ITU en el Hospital Base hacia ampicilina y sulfametoxazol-trimetoprima se mantuvieron estables e incluso se observó una tendencia al descenso de los porcentajes de resistencia hacia sulfametoxazol-trimetoprima en pacientes hospitalizados. Los porcentajes de resistencia hacia nitrofurantoína fueron muy variables, lo que no permite establecer una tendencia en particular. Otros estudios han mostrado porcentajes de resistencia estables hacia ampicilina, sulfametoxazol-trimetoprima y nitrofurantoína, pero la mayoría ha puesto de manifiesto aumentos significativos de los



porcentajes de resistencia hacia sulfametoxazol-trimetoprima (Gupta *et al*, 2001; Karlowsky *et al*, 2002). Los porcentajes de resistencia hacia ciprofloxacino muestran una resistencia cada vez más elevada, llegando hasta el 9,0% en el año 2003. Esta tendencia coincide con otros estudios como el realizado por Molt (2001) en el que se obtuvo un 1,7% de resistencia en el año 1998, un 2,7% de resistencia en el año 1999 y un 4,3% de resistencia en el año 2000. Así también, en Estados Unidos, la resistencia a ciprofloxacino aumentó de un 0,7% en el año 1995 a un 2,5% en el año 2001 (Karlowsky *et al*, 2002). Por los antecedentes anteriormente expuestos en este trabajo, respecto del uso clínico y en producción animal de fluoroquinolonas, es que la discusión de la tendencia de la resistencia hacia ciprofloxacino (fluoroquinolona) será incluida más adelante y de forma más extensa. La tendencia de la resistencia a los antibacterianos gentamicina y cefuroximo mostró un leve aumento que hace necesario poner una especial atención en estudios posteriores.

#### **Análisis de los resultados de multirresistencia a los antibacterianos en cepas de *E. coli* aislada desde orina de pacientes con ITU en el Hospital Base de Puerto Montt.**

Los porcentajes de multirresistencia en **pacientes ambulatorios** fueron similares a los porcentajes de multirresistencia en pacientes hospitalizados. Lo anterior era esperable puesto que los porcentajes de resistencia a los antibacterianos en pacientes ambulatorios (A) fueron similares a los porcentajes de resistencia en pacientes hospitalizados (H). Sólo hubo diferencias en los porcentajes de resistencia a la asociación AM-SXT-CZ-CIP-GM (0,4% en A y 1,8% en H) (Tablas 11 y 12). Lo anterior puede ser explicado debido a que los porcentajes de resistencia hacia gentamicina son menores en cepas de *E. coli* aisladas de pacientes ambulatorios que hospitalizados (3,1% en A y 4,5% en H) (Tablas 4 y 7). Aproximadamente un 30,0% de las cepas

de *E. coli* aisladas fueron resistentes a la asociación AM-SXT (Tabla 4). Dos estudios han informado también altos porcentajes de resistencia hacia dicha asociación (Zhanel *et al*, 2000; Sahm *et al*, 2001). Zhanel *et al* (2000), demostró que aquellas cepas de *E. coli* que son resistentes a ciprofloxacino, a la vez poseen altísimos porcentajes de resistencia hacia ampicilina y sulfametoxazol-trimetoprima (90,0% y 100,0%, respectivamente), y bajísimos porcentajes de resistencia hacia nitrofurantoína (0,0%). Estos resultados explicarían la gran diferencia en el porcentaje de resistencia hacia las asociaciones AM-SXT-CZ-CIP (3,1% en A y H) y AM-SXT-CZ-CIP-NIT (0,2% en A y 0,6% en H) obtenidos en el presente estudio (Tablas 11 y 12). Por otra parte, Picazo *et al* (2002), comprobó que las cepas de *E. coli* que son resistentes a ciprofloxacino, a la vez son altamente resistentes a gentamicina. Estos resultados, junto con los que obtuvo Zhanel *et al* (2000), coinciden con los del presente estudio puesto que se obtuvo un mayor porcentaje de cepas de *E. coli* resistentes a la asociación AM-SXT-CZ-CIP-GM (0,4% en A y 1,8% en H) que de cepas de *E. coli* resistentes a la asociación AM-SXT-CZ-CIP-NIT (0,2% en A y 0,6% en H) (Tablas 11 y 12). Probablemente, los porcentajes de resistencia cada vez más elevados a gentamicina están asociados al aumento de la resistencia a ciprofloxacino, para lo cual, aparentemente no hay una explicación ligada a sus estructuras químicas ni tampoco a sus respectivos usos clínicos. Sahm *et al* (2001), informó que en Estados Unidos en el año 2000, 7,1% de las cepas de *E. coli* aisladas fueron multirresistentes (resistentes hacia tres o más de los siguientes antibacterianos: ampicilina, cefalotina, ciprofloxacino, nitrofurantoína y sulfametoxazol-trimetoprima), mientras que en el presente estudio el porcentaje de resistencia a tres de estos antibacterianos (AM-SXT-CZ) es cercano al 15,0% (Tablas 11 y 12).

**Análisis de los resultados de resistencia a antibacterianos de cepas de *E. coli* aisladas desde orina de pacientes ambulatorios con ITU en la Clínica Los Andes de Puerto Montt.**

En la Clínica Los Andes de Puerto Montt, al igual que en el Hospital Base, se observó un aumento notable de la resistencia de *E. coli* hacia ciprofloxacino (3,3% en el año 1999 a un 5,2% en el año 2002). A diferencia del Hospital Base, se observó una disminución de la resistencia de *E. coli* hacia gentamicina (2,8% en el año 1999 a un 1,0% en el año 2002). *E. coli*, aislada de **pacientes ambulatorios** en la Clínica Los Andes, presentó menores porcentajes de resistencia hacia los antibacterianos que los obtenidos en pacientes ambulatorios en el Hospital Base. Con la excepción observada hacia los antibacterianos cefuroximo y ceftriaxona. Esta excepción podría explicarse a través de los diferentes hábitos de prescripción de antibacterianos entre ambas instituciones, lo que implicaría que la selección de cepas resistentes como resultado del uso de antibacterianos, tendería a variar de una institución a otra. Estudios realizados en múltiples centros de salud en Estados Unidos también han revelado grandes variaciones en la resistencia a los antibacterianos entre instituciones (Monnet *et al*, 1998).

### **Análisis de los resultados obtenidos en el Estudio de Utilización de Medicamentos (EUM).**

Con respecto al EUM, no se observó una correlación entre la presencia de *E. coli* resistente a ciprofloxacino, y el uso de ciprofloxacino en pacientes hospitalizados con ITU en el hospital, excepto en el período 2002-2003 (Gráfico 21). Sin embargo, a pesar de esta breve correlación, no es posible establecer una relación causal entre la resistencia y el uso. Esta falta de correlación podría ser explicada por dos razones: la primera; porque la resistencia de las cepas aisladas de pacientes hospitalizados, no sólo considera a las cepas adquiridas en el hospital, sino que también incluye a aquellas cepas adquiridas en la comunidad, la segunda; porque el tiempo de estudio es breve. Por el contrario, otros estudios han demostrado una asociación entre la prescripción de fluoroquinolonas y resistencia hacia estas (Goettsch, 2000). Debido a estas limitaciones es que, no es posible establecer conclusiones válidas respecto del uso de antibacterianos y la resistencia a éstos. No obstante estas limitaciones, hay un factor que no puede dejar de ser considerado, el cual es, el alto uso de antibacterianos en la producción acuícola en Puerto Montt, como responsable, en alguna medida, del aumento de la resistencia observado. Del mismo modo, no se observó una correlación entre la presencia de *E. coli* resistente a ceftriaxona y el uso de ésta (Gráfico 20), debido probablemente a las dos razones recién consideradas. Otros estudios han demostrado una relación directa entre cepas resistentes a una cefalosporina y el uso de esa cefalosporina (Monnet *et al*, 1998).

Los resultados recién analizados apuntan a que, en el futuro, la evaluación de la relación entre el uso de antibacterianos y la resistencia a ellos, considere el uso actual, así como el pasado de los antibacterianos ya que la selección de cepas resistentes requiere tiempo. En el presente

estudio, sólo fue posible obtener información de los años 2000 al 2003, por cuanto en el Hospital Base no existía información de los años anteriores al año 2000. En consecuencia, los resultados obtenidos en el EUM en el Hospital Base podrán ser de utilidad en la medida que estos estudios se establezcan de rutina, con ello será posible contar con datos suficientes para establecer correlaciones con la resistencia a los antibacterianos.

**Análisis de los resultados de resistencia a las fluoroquinolonas (ciprofloxacino) en cepas de *E. coli* aisladas de orina de pacientes con ITU en el Hospital Base de Puerto Montt.**

El aumento de la resistencia hacia ciprofloxacino en pacientes ambulatorios, podría estar ligado al alto uso de fluoroquinolonas en el sector extrahospitalario, tanto en medicina humana como en la acuicultura en Puerto Montt. Al respecto, las toneladas de fluoroquinolonas importadas para uso y disposición en medicina veterinaria y acuicultura entre los años 1998 y 2000 aumentaron desde 40,1 toneladas a 72,8 toneladas, en circunstancias que en medicina humana aumentó desde 6,1 toneladas a 8,1 toneladas, en el mismo período de tiempo. Del total de fluoroquinolonas importadas para uso en medicina veterinaria en el período señalado, el 70,0% corresponde a flumequina cuyo uso es en su totalidad en la acuicultura, la cual se desarrolla fundamentalmente en la Décima Región de Los Lagos, siendo el área de Puerto Montt una de las impactadas por tal comportamiento (Millanao, 2002). En virtud de lo anterior, es posible proponer que este aumento de la resistencia a fluoroquinolonas, observado en el presente estudio, tenga una relación directa con el uso de éstas en la acuicultura (Millanao, 2002). La curva de Smith (Ver Anexos Figura 1) que relaciona la resistencia con el uso de antibacterianos, en el tiempo, muestra que el aumento de la resistencia a los antibacterianos está ligado a la

cantidad y a la frecuencia de uso de éstos. Tal testimonio histórico del uso de antibacterianos, junto a las investigaciones que han demostrado que las cepas bacterianas aisladas de trabajadores en producción animal presentan mayor resistencia a los antibacterianos que se usan en ella, dan un fundamento que no puede dejar de ser considerado para explicar nuestra proposición (WHO, 2000b; Levy, 1998a; Millanao, 2002).

## 7. CONCLUSIONES

Del presente estudio se puede concluir que:

- Las especies aisladas con mayor frecuencia desde orina de pacientes con ITU son, en orden descendente, *E. coli*, *Proteus* spp y *Klebsiella* spp.
- *E. coli* es aislada con mayor frecuencia desde orina de pacientes ambulatorios que hospitalizados, mientras que *Klebsiella* spp y *Proteus* spp son aisladas con mayor frecuencia desde orina de pacientes hospitalizados que ambulatorios.
- La resistencia en los últimos 5 años (1999-2003) de *E. coli*, *Proteus* spp y *Klebsiella* spp aisladas de orina de pacientes con infección urinaria, en el área intra y extrahospitalaria de Puerto Montt, tiene tendencia a un aumento.
- Los porcentajes de resistencia de *E. coli*, *Proteus* spp y *Klebsiella* spp a los antibacterianos estudiados, son mayores en los aislados desde orina de pacientes hospitalizados que ambulatorios.
- La multiresistencia de *E. coli* a los antibacterianos usados en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, en el área intra y extrahospitalaria de Puerto Montt, tiene tendencia a un aumento.
- No es posible establecer una relación causal entre el uso de antibacterianos y la resistencia a estos, en pacientes hospitalizados del Hospital Base.

Es importante señalar que este tipo de estudios serán de mucha utilidad en la medida que se realicen de forma rutinaria y considerando el uso de antibacterianos. La importancia de que se realicen de forma rutinaria es que de este modo será posible, además de caracterizar el fenómeno de la resistencia en el tiempo, comparar la magnitud de la resistencia actual con la pasada. Ello permitirá, entre otras acciones, elaborar y/o actualizar guías de tratamiento y caracterizar

debidamente la eficacia de las intervenciones. La importancia de que consideren el uso de antibacterianos permitirá establecer relaciones entre uso de antibacterianos y resistencia a ellos. Para establecer tales relaciones, se deberán incluir todos los posibles usos de antibacterianos que puedan impactar a los habitantes que se encuentren bajo el área de influencia de la institución hospitalaria donde los estudios son realizados. Así, en Puerto Montt, sería interesante estudiar la relación entre el uso de antibacterianos en la producción acuícola y la resistencia a los mismos en la comunidad aledaña a dicho sector productivo.

Finalizando, y como corolario, es necesario poner de relieve que siempre el uso de los antibacterianos trae como consecuencia un problema ecológico y de alto impacto para la Salud Pública, ya que genera resistencia en los microorganismos expuestos a ellos y que esta resistencia puede ser transferida a otros microorganismos, situación que no ocurre con el resto de los medicamentos que sólo afectan al individuo que los usa. Tal diferencia le confiere al antibacteriano una dimensión social y global que no puede ni debe ser soslayada por las autoridades de salud, determinando que éstas deban controlar, regular y vigilar el uso de los antibacterianos. Un buen comienzo podría ser el adecuarse a las recomendaciones internacionales para el uso prudente de antibacterianos en medicina humana y veterinaria, cuyo objetivo fundamental es contener el avance sostenido de la resistencia de las bacterias a los antibacterianos, fenómeno considerado por la Organización Mundial de la Salud como la mayor crisis emergente de los últimos tiempos.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Altimiras, J. Segú, J. L. (1992). Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. En: Bonal, J. Domínguez-Gil, A. (ed). Farmacia Hospitalaria. 396-435. Gráficas ENAR S. A.. Madrid.
- American Society for Microbiology (Reporte de la ASM). (1999). Antimicrobial Resistance: An Ecological Perspective. Washington DC: American Society for Microbiology.
- Barrett, S. P. Savage, M. A. Rebec, M. P. Guyot, A. Andrews, N. Shimplon. (1999). Antibiotic sensitivity of bacteria associated with community-acquired urinary tract infection in Britain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 44: 359-365.
- Chambers, H. F. (2001). Antibacterianos. En: Hardman, J. Limbiral, L. Goodman Gilman, A. (ed). Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica: 1161-1187. Mc Graw-Hill. México D. F.
- Davies, J. (1994). Inactivation of antibiotics and dissemination of resistance genes. *Science*. 264:375-382.
- File, T. M. (1999). Overview of Resistance in the 1990s. *Chest*. 115:3s-8s.
- Friedrich, L. V. White, R. L. Bosso, J. A. (1999). Impact of Use of Multiple Antimicrobials on Changes in Susceptibility of Gram- Negative Aerobes. *Clin Infect Dis*. 28:1017-24.
- García Iñesta, A. (1988). Estudios de utilización de medicamentos en España y análisis de la situación farmacoterapéutica. En: Instituto Nacional de la Salud (ed) Estudios de utilización de medicamentos. 17-48. RUAN S.A.. Madrid.
- Goettsch, W. van Pelt, W. Nagelkerke, N. Hendrix, M. G. R. Buiting, A. G. M. Petit, P. L. Sabbe, L. J. M. van Griethuysen, A. J. A. de Neeling. A. J. (2000). Increasing resistance to

fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in The Netherlands. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 46: 223-228.

- Gold, H. S. Moellering, R. C. (1996). Antimicrobial-Drug Resistance. *N. Engl. J. Med.* 335: 1445-1453.

- González P. (2002). Vigilancia de la resistencia a antibacterianos. *Rev. Chil. Infect.* 19 (Supl. 2) 135-139.

- Gupta, K. Hooton, T. M. Stamm, W. E. (2001). Increasing Antimicrobial Resistance and the Management of uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Ann Inter Med.* 135:41-50.

- Harbarth, S. Harris. A. D. Carmeli. Y. Samore, M. H. (2001). Parallel Analysis of Individual and Aggregated Data on Antibiotic Exposure and Resistance in Gram-Negative Bacilli. *Clin Infect Dis.* 33:1462-8.

- Hawkey, P. M. (1998). The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *BMJ.* 317: 657-660.

- Hayes, J. D. Wolf, C. R. (1990). Molecular mechanisms of drug resistance. *Biochem. J.* 272, 21-295.

- Kahlmeter, G. (2003). An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 51:69-76.

- Karlowsky, J. A. Kelly, L. J. Thornsberry, C. Jones, M. E. Sahm, D. F. (2002). Trends in Antimicrobial Resistance among Urinary Tract Infection Isolates of *Escherichia coli* from Female Outpatients in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 46(8): 2540-2545.

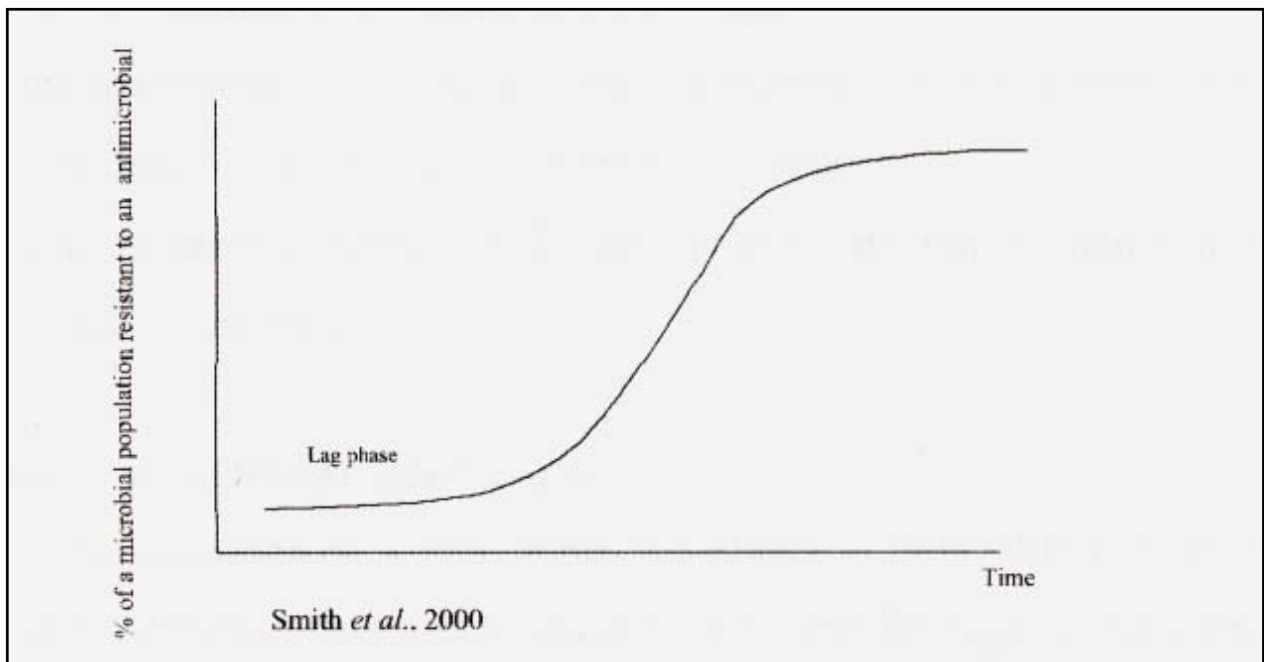
- Levy, S. (1998a). The challenge of antibiotic resistance. *Scientific American*, 278(3): 46-53.

- Levy, S. (1998b). Antimicrobial resistance: bacteria on the defence. *BMJ*. 317: 612-3.
- Mediavilla, A. Flórez, J. García-Lobo, J. M. (1997). Farmacología de las enfermedades infecciosas: principios generales, selección y asociaciones de antibióticos. En: Flórez, J. Armijo, J. A. Mediavilla, Á. (ed). Farmacología Humana. 1061-1083. Masson. España.
- Millanao, A. R. (2002). Estudio cualitativo y cuantitativo de las quinolonas y fluoroquinolonas importadas y autorizadas para uso y disposición en medicina veterinaria en Chile, en el período 1998-2001. Consideraciones sobre su impacto para la salud pública y el medio ambiente. Tesis. Escuela de Química y Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Austral de Chile. 114p.
- Molt, S. B. (2001). Vigilancia de la resistencia de *Escherichia coli*, aislada en la comunidad extrahospitalaria de Valdivia, a los antibacterianos de mayor uso en infecciones urinarias. Tesis. Escuela de Química y Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Austral de Chile. 61p.
- Monnet, D. L. Phillips, L. Tenover, F. McGowan, J. E. Gaynes, R. P. el proyecto sobre la Epidemiología de la Resistencia a los antimicrobianos en Cuidados Intensivos y los Hospitales del Sistema Nacional de Vigilancia de las infecciones Hospitalarias. (1998). Antimicrobianos, Uso y resistencia en Ocho Hospitales de los Estados Unidos: Complejidades del Análisis y del Modelo. *Control Hosp Epidemiol*. 19: 388-394.
- Nikaido, H. (1994). Prevention of Drug Access to Bacterial Targets: Permeability Barriers and Active Efflux. *Science*. 264: 382-388.
- Nordic Council on Medicines (1992) Nordic Statistics on Medicines. En: Nordic Drug Index with DDD. 15 (2): 19-24. NEN Publication. Oslo.
- Parker, M. T. (1982). Resistencia de las bacterias patógenas a los antibióticos. Crónica de la OMS. 36 (5): 205-211.

- Picazo, J. J. Betriu, C. Rodríguez-Avial, I. Azahares, E. Sánchez, B. A. y Grupo VIRA. (2002). Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos: estudio VIRA. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 20(10): 503-10.
- Rossi, A. Tokumoto, M. Galas, M. Soloaga, R. Corso, A. y Red Nacional de Laboratorios que participan en el Programa WHONET. (1999). Vigilancia de la resistencia a los antibacterianos en Argentina. Programa WHONET, 1995-1996. *Rev Panam Salud Pública* 6(4):234-241.
- Smith, RD. Coast, J. Millar, MR. Wilton, P. (2001). Cost Effectiveness Analysis: Interventions against anti-microbial resistance. Interim report to the Global Forum for Health Research (en preparación).
- Soto, Y. (2003). Uso de antimicrobianos y su relación con la variación de la sensibilidad en microorganismos intrahospitalarios en el Hospital Clínico Regional Valdivia. Internado. Escuela de Química y Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Austral de Chile. 189 p.
- Spratt, B. G. (1994). Resistance to Antibiotics Mediated by Target Alterations. *Science*. 264: 388-393.
- Swartz, M. N. (1997). Use of Antimicrobial Agents and Drugs Resistance. *N. Engl. J. Med*. 337: 491-492.
- Trucco, O. Prado, V. Durán, C. y Grupo PRONARES. (2002). Red de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana PRONARES. Informe Primer Semestre 2001. *Revista Chilena de Infectología*, 19 (Supl. 2): S140-148
- Valdivieso, F. R. Trucco. O., Prado. V. Díaz. M. C. Ojeda. A. y Grupo PRONARES. (1999). Resistencia a los antimicrobianos en agentes causantes de infección del tracto urinario en 11 hospitales chilenos. Proyecto PRONARES. *Rev. méd. Chile*. 9:127.

- Winstanley, T. G. Limb, D. I. Eggington, R. Hancock. F. (1997). A 10 year survey of the antimicrobial susceptibility of urinary tract isolates in the UK: the Microbe Base project. *Journal of Chemotherapy*. 40:591-594.
- World Health Organization. (WHO). 2000a. Estrategia Mundial de la OMS para contener la resistencia a los antibacterianos. WHO/CDS/CSR/2001.2
- World Health Organization. (WHO). 2000b. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2000.DRAFT
- Zhanel, G. G. Karlowsky, J. A. Harding, G. K. Carrie, A. Mazzulli, T. Low, D. E. The Canadian Urinary Isolate Study Group. (2000). *Antimicrobial Agent and Chemotherapy* 1089-1092.

## 9. ANEXOS



**Figura 1:** Desarrollo de resistencia bacteriana en el tiempo (WHO, 2000b)

### Hoja de recolección de datos

Institución de origen de la muestra : N°:

Fecha :

Procedencia de la muestra :

Microorganismo :

#### Antibiograma

|                 |  |                      |  |
|-----------------|--|----------------------|--|
| Amikacina       |  | Ampicilina-sulbactam |  |
| Ampicilina      |  | Ceftazidima          |  |
| Norfloxacino    |  | Cefoperazona         |  |
| Ciprofloxacino  |  | Cefotaxima           |  |
| Gentamicina     |  | Cefradina            |  |
| Cefuroximo      |  | Cloranfenicol        |  |
| Ceftriaxona     |  | Meropenem            |  |
| Nitrofurantoína |  | Levofloxacino        |  |
| Cefazolina      |  |                      |  |
| Cotrimoxazol    |  |                      |  |
| Imipenem        |  |                      |  |
| Cefepime        |  |                      |  |

S: sensible

I: intermedio

R: resistente

**Figura 2:** Hoja de recolección de datos.