



Universidad Austral de Chile

Facultad de Ciencias
Escuela de Química y Farmacia

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

PROFESOR CO-PATROCINANTE: Sr. Mario Barra Z.
INSTITUCIÓN: Hospital Augusto Riffart Keller, Castro

**“VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBACTERIANOS DE USO
MÁS FRECUENTE, EN CEPAS DE *Escherichia coli* AISLADAS DE PACIENTES
CON INFECCIÓN URINARIA, AMBULATORIOS Y HOSPITALIZADOS, EN EL
HOSPITAL DE CASTRO EN EL PERÍODO 2000 – 2004”**

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

**JUAN CARLOS HENRÍQUEZ CÁRCAMO
VALDIVIA-CHILE
2006**

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Dios y a todas aquellas personas que de una u otra forma colaboraron o participaron en la realización de esta investigación. En especial, un sincero agradecimiento a mis profesores integrantes de la comisión de tesis, al Dr. Humberto Dölz, al Sr. Mario Barra y a la Sra. Gloria Muñoz. Al instituto de farmacia por el apoyo financiero entregado. Al personal del laboratorio Clínico de microbiología del Hospital de Castro, como también al personal del S.O.M.E. de dicho establecimiento por la calidez humana y ayuda brindada. A mis amigos de carrera, con quienes compartí en todos estos años.

Finalmente quiero agradecer a mis padres, quienes me infundieron ética y rigor que guían mi transitar por la vida y a quienes dedico el presente estudio.

INDICE

| | |
|---|-----|
| <i>RESUMEN</i> _____ | 3 |
| <i>SUMMARY</i> _____ | 4 |
| <i>INTRODUCCIÓN</i> _____ | 5 |
| Fundamento y formulación del problema _____ | 17 |
| Objetivo general _____ | 18 |
| Objetivos Específicos _____ | 19 |
| <i>MATERIAL Y MÉTODO</i> _____ | 20 |
| Descripción de la institución _____ | 20 |
| Estudio de susceptibilidad a los antibacterianos _____ | 20 |
| Estudio de utilización de medicamentos _____ | 22 |
| Proyección o pertinencia del trabajo _____ | 25 |
| <i>RESULTADOS</i> _____ | 26 |
| Resultados de los porcentajes de resistencia a los antibacterianos en cepas aisladas de muestras de orina de pacientes ambulatorios con I.T.U. en el Hospital Augusto Riffart Keller de Castro _____ | 28 |
| Resultados de los porcentajes de resistencia a los antibacterianos en cepas aisladas de muestras de orina de pacientes hospitalizados con I.T.U. en el Hospital Augusto Riffart Keller de Castro _____ | 31 |
| Resultados de la resistencia de <i>Escherichia coli</i> a los antibacterianos, asociada a la procedencia geográfica de las muestras _____ | 34 |
| Resultados de la resistencia de <i>Escherichia coli</i> a los antibacterianos, asociada a la edad de los pacientes, en el sector ambulatorio _____ | 36 |
| Resultados de la resistencia de <i>Escherichia coli</i> a los antibacterianos, asociada a la edad de los pacientes, en el sector hospitalario _____ | 36 |
| Resultados de los porcentajes de resistencia a asociaciones de antibacterianos en cepas de <i>Escherichia coli</i> aisladas de muestras de orina de pacientes ambulatorios con I.T.U. en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé, período 2000 - 2004 _____ | 37 |
| Resultados de los porcentajes de resistencia a asociaciones de antibacterianos en cepas de <i>Escherichia coli</i> aisladas de muestras de orina de pacientes hospitalizados con I.T.U. en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé, período 2000 - 2004 _____ | 37 |
| Resultados del estudio de utilización de medicamentos _____ | 38 |
| <i>DISCUSIÓN</i> _____ | 41 |
| <i>CONCLUSIONES</i> _____ | 60 |
| <i>BIBLIOGRAFÍA</i> _____ | 63 |
| <i>GRÁFICOS</i> _____ | 71 |
| <i>TABLAS</i> _____ | 101 |
| <i>FIGURA</i> _____ | 110 |
| <i>ANEXO</i> _____ | 111 |

RESUMEN

El presente estudio describe el comportamiento frente a los antibacterianos de los microorganismos más frecuentes causantes de infección del tracto urinario (I.T.U.), en pacientes hospitalizados y ambulatorios de la ciudad de Castro, según el resultado de los antibiogramas obtenidos en el laboratorio de microbiología del Hospital Augusto Riffart Keller, en el período 2000-2004.

Se analizaron 2465 cepas, de las cuales 2262 (92%) correspondieron a aislamientos de *Escherichia coli*, y 203 (8%) a *Proteus spp* y *Klebsiella spp* conjuntamente. Se determinó la incidencia de I.T.U. según el sexo y se evaluó la resistencia de las cepas, a los antibacterianos, según la edad de los pacientes infectados, analizando el uso de los antimicrobianos en relación a la variación de la sensibilidad de *Escherichia coli*. Se determinó el grado de multiresistencia en el sector ambulatorio y hospitalario, y se determinaron los focos de mayor resistencia dentro de la Isla de Chiloé, según la procedencia geográfica de la muestra. En los resultados obtenidos, se pudo observar una mayor frecuencia de I.T.U. en pacientes de sexo femenino, y una relación evidente entre el aumento de la resistencia y el aumento en la edad de los pacientes. Se observó un elevado porcentaje de resistencia de las cepas hacia la mayoría de los antibacterianos, en general con valores sobre los registrados en otras zonas del país. A su vez, los porcentajes de resistencia y multiresistencia en el sector hospitalario superaron a sus correspondientes en el sector ambulatorio, destacándose el aumento de resistencia en aquellos antibacterianos que no forman parte del stock farmacológico del hospital. El análisis según la procedencia geográfica de la muestra, reveló elevados porcentajes de resistencia de las cepas en zonas de la isla que se encuentran impactadas directamente por el masivo uso de antibacterianos en sectores productivos ligados a la salmonicultura.

SUMMARY

This study describes the behaviour of one of the most frequent microorganisms found in urinary tract infections (U.T.I.), in ambulatory and hospitalized patients, according to the result of the antibiograms made by the Hospital Augusto Riffart Keller's microbiology laboratory, between 2000 and 2004, in Castro Town.

From a total of 2464 analyzed strains, 2262 (92%) corresponded to *Escherichia coli*, and 203 (8,5%) to *Proteus spp.* and *Klebsiella spp.* The U.T.I's incidence was determined according to gender, and resistance was evaluated according to age of infected patients, analyzing the use of the antimicrobials in relation to the variation of *Escherichia coli*'s sensibility. The degree of multiresistance was determined in ambulatory and Hospital samples. Also, the focus of major resistance in the Chiloé Island was determined according to the sample's geographic origin. The results showed a higher frequency of U.T.I. presence in female patients, and a directly proportional relation between the *Escherichia coli*'s resistance and the age of the infected patients. It was observed a high resistance to most of the antibacterials, far over the registered in other zones of the country.

Also, the percentages of resistance and multi resistance in the hospitalarian sector surpassed the corresponding ones in the ambulatory sector, with an outstanding increase in the resistance to the antibacterials not found in the hospital's pharmacological arsenal. The statistical analysis of the geographic origin of the samples showed it high percentages of resistance where registered in zones of the island that are directly hit by the high use of antibacterials in productive areas related to the salmonIculture.

INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento, los fármacos antibacterianos han demostrado ser eficaces en el control de las enfermedades infecciosas, contribuyendo de manera importante en el mejoramiento de salud en el campo de la medicina humana y veterinaria, por lo que desde su introducción en los años 40, han sido el tratamiento principal para estas enfermedades. Sin embargo, hoy en día, la frecuencia de la resistencia entre los patógenos de la comunidad y el número de fármacos a los cuales son resistentes está aumentando, como resultado del proceso natural de adaptación, pero influenciado por el consumo inapropiado de los antibacterianos. En un comienzo este fenómeno fue resuelto por el descubrimiento de moléculas nuevas y modificación química de los antibacterianos ya existentes, lo que hoy en día ha llegado a poner en riesgo la eficacia de los tratamientos, aumentando la morbilidad, mortalidad y costos de los mismos, ya que desafortunadamente, el avance de la resistencia ha superado la velocidad de los avances tecnológicos para contenerla, advirtiendo las graves consecuencias que puede traer a la salud pública, si no se toman las medidas correspondientes con respecto al uso prudente de los antimicrobianos. Desde este punto de vista, la evolución de la resistencia debe ser vista desde una perspectiva de riesgo mundial, y no como un mero proceso de adaptación, ya que a medida que estos medicamentos nuevos se usen a través del mundo, la resistencia aparecerá y se diseminará de la misma forma (*Berstrom C. et al, 2004; Gold H. & Moellering R., 1996; Goossens H. & Sprenger M., 1998; Guillemont D., 1999; Hooton T. & Levy S., 2001; Swartz M., 2000, WHO, 2001, Wise R., 2004*).

La definición formal de antibiótico restringe el uso del término a las sustancias químicas que son producidas por microorganismos y que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento o matar a las bacterias u otros organismos. Sin embargo, esta distinción es más bien académica, ya que la palabra antibiótico también es usada para designar a los antimicrobianos, sustancias producidas en forma sintética y semisintética (*Pratt, 1981; Mediavilla et al, 1997*). Ya sea que se trate de un antibiótico o un antimicrobiano, el efecto sobre el paciente puede ser bacteriostático o bien bactericida. Los antibióticos que son bacteriostáticos inhiben la multiplicación de la célula bacteriana, pero no matan a la bacteria. Los bactericidas en cambio, causan la muerte y la lisis de las células bacterianas. Unos pocos compuestos pueden llegar a ser tanto bacteriostáticos como bactericidas, según las características del medio en el cual el agente infectante se esté desarrollando (*Pratt, 1981*). Sin embargo, no basta con las características del medio o del fármaco para conseguir el efecto terapéutico deseado. Debemos considerar otras variables, entre ellas el tipo de microorganismo y el comportamiento de éste frente al fármaco, ya que el mayor problema que han enfrentado los agentes antibacterianos, en todo su período de empleo, ha sido la disminución de la susceptibilidad y el aumento de la resistencia (cepas que pueden reproducirse en presencia de concentraciones mayores del fármaco a las administradas en dosis terapéuticas), favorecido por el proceso de selección, que resulta de la administración de un agente antimicrobiano que inhibe el crecimiento o destruye a los microorganismos susceptibles, favoreciendo el desarrollo de los resistentes (*García P., 2003; Zemelman R., 2002b*). De lo anterior se desprende que, el antibiótico no induce ni crea resistencia, solamente selecciona bacterias eliminando las sensibles (*Pratt, 1981; Levy S., 1998*).

En términos generales, la resistencia bacteriana puede ser intrínseca o adquirida. La resistencia intrínseca es propia de la bacteria y característica de la especie, la cual está determinada genéticamente e integra características morfológicas y/o funcionales (*Chambers & Sande, 1996*); en cambio, la resistencia adquirida es el resultado de nuevas formas fenotípicas de la expresión de los genes que, por lo general, pueden ser obtenidos por mutación o por adquisición exógena (*Davies J., 1994; Levy S., 1998a*). El potencial para la resistencia antibiótica por mutación es intrínseco a todas las bacterias, estas mutaciones cromosómicas son el resultado de la fidelidad imperfecta de la replicación del DNA, se transmiten en sentido vertical y pueden ocurrir espontáneamente en sitios puntuales que abarquen unos pocos genes dentro del cromosoma o afectar una extensión considerable de éste (*Hooper D., 2001; Pratt, 1981*). Así mismo, al ser la mutación un acontecimiento espontáneo, puede ocurrir sin importar la presencia o no del antibiótico (*Hawkey P., 1998*). Sin embargo, una sola mutación genética puede conducir a la resistencia sin alterar la patogenicidad o la viabilidad de las bacterias (*Gold H. & Moellering R., 1996*).

De preocupación potencialmente mayor es el hecho de que las bacterias puedan adquirir el material genético exógeno que conduzca a la resistencia a los antibióticos. Generalmente, esta adquisición da cuenta de la existencia anterior de determinantes génicos de resistencia, adquiridos por otras bacterias a través de transferencia horizontal. El hallazgo de determinantes de resistencia con propiedades similares en organismos y ecosistemas notoriamente distantes, sugiere la ocurrencia de un flujo genético entre células de diferentes comunidades microbianas (*Davies J., 1996; Gold H. & Moellering R., 1996; Levy S., 1998a*).

Las bacterias pueden adquirir genes de resistencia a través de varias formas (Levy S., 1998a). Los mecanismos de transmisión horizontal para alterar o intercambiar información genética incluyen la transducción, la transformación y la conjugación. Esta última, puede ser mediada rápida y eficientemente por plásmidos, transposones, integrones y “cassettes” genéticos de resistencia (Wise R., 2004; Davies J., 1996; Gonzalez G. et al, 2004).

Los plásmidos son pequeñas piezas circulares de DNA bicatenario, extracromosomales, estos se replican independientemente del cromosoma bacteriano y en el caso de los llamados plásmidos R codifican factores de resistencia a antibióticos (Gold H. & Moellering R., 1996; Rice L., 1999; Watanabe, 1963; Mitsuhashi, 1969). Se ha visto que los plásmidos pueden ser transferidos entre bacterias sin especificidad entre especies e incluso género con una facilidad extraordinaria (Davies J., 1994; Rice L., 1999).

Los transposones son secuencias de DNA específicas y móviles, los cuales pueden insertarse en varios sectores dentro del cromosoma bacteriano, así como dentro de plásmidos. De esta forma el flujo de genes de resistencia puede ir en ambos sentidos y entre plásmidos (O'Brien T. F., 2002).

Los integrones son una familia de elementos génicos potencialmente móviles capaces de integrar y expresar genes de resistencia a antibióticos (Collins C. & Hall RM., 1995). Éstos han sido encontrados frecuentemente en cepas de origen nosocomial, principalmente bacilos Gram negativos fermentadores de las familias *Enterobacteriaceae* y *Vibrionaceae*, detectadas en bacterias aisladas de ambientes acuáticos y animales domésticos y de crianza, lo cual refleja su amplia diseminación en la naturaleza (Mazel D. et al, 2000). Formando parte de su estructura básica, los integrones cuentan con un gen llamado gen *intI1* el cual codifica una proteína con actividad recombinasa específica de sitio (*intl*), la integrasa, que forma parte de una familia de

enzimas, actualmente denominadas tirosina-recombinasas (Ver Figura 1). Adyacentemente a *intl* se encuentra el sitio de recombinación específica de sitio, *attI*, en el que se pueden integrar el o los “cassettes genéticos” de resistencia. Entre *intl* y *attI*, se encuentran dos promotores divergentes, P_1 para la expresión de *intl* y P_C , para la expresión de los “cassettes genéticos” insertos río abajo. La enzima *intl* permite la integración entre *attI* y el sitio *attC* o elemento de 59 pb de los “cassettes” genéticos, uniendo ambos sitios y facilitando la integración o escisión del “cassette” de resistencia en la zona variable del integron (Ver anexos Figura 1) (Davies J., 1994; Mazel D. et al, 2000; González G. et al, 2004). Los integrones no pueden realizar autotransposición, pero se asocian frecuentemente a secuencias de inserción o bien, a transposones y plásmidos conjugativos que les sirven como vehículos para su transmisión inter e intra especies (González G. et al, 2004; Mazel D. et al, 2000; Rice L., 1999).

Los “cassettes” genéticos constituyen un grupo diverso de pequeños elementos móviles, usualmente contienen sólo un marco de lectura abierta completo y codifican resistencia a una amplia gama de compuestos antibacterianos que incluyen, antibióticos β -lactámicos, aminoglicósidos, trimetoprim, sulfonamidas, fenicoles, tetraciclinas, rifampicina, eritromicina y según informaciones recientes, a quinolonas (González G. et al, 2004). Aunque se considera que los “cassettes” genéticos son elementos móviles, no codifican enzimas u otros productos involucrados en su propia movilización. Estos elementos pueden existir libremente en forma de moléculas circulares, covalentemente cerradas por acción de la integrasa, que escinde el “cassette” desde un integrón. Esto indica que la integrasa es necesaria para la integración de los “cassettes”. Esta interactúa con dos sitios primarios de recombinación, el sitio *attI* de los integrones y el sitio *attC* de cada “cassette” genético. Por otra parte, la especificidad de la orientación de los “cassettes” genéticos integrados permite su transcripción desde un promotor

común localizado en el extremo 5'CS de los integrones, cuya secuencia nucleotídica es altamente conservada y en la cual pequeñas variaciones afectan la fuerza de transcripción del promotor, llegando incluso a niveles tan bajos de expresión que la bacteria parece fenotípicamente susceptible, aunque es potencialmente resistente por poseer el gen que codifica la resistencia. Por lo tanto, el uso de un determinado antibiótico, al ejercer la correspondiente presión selectiva, puede seleccionar las cepas con promotores más fuertes y capaces de expresar el gen, determinando la resistencia de las bacterias al antibiótico. El nivel de resistencia a un determinado antibiótico, codificado por un “cassette” genético de resistencia, depende de su posición en el integron, más cercana o lejana del promotor común (*Collins C. & Hall RM., 1995; Hall RM., 1995; Mazel D. et al, 2000; Zemelman R. et al, 2002*). Esto fue demostrado por *Collins & Hall*, quienes comprobaron que las bacterias manifiestan niveles de resistencia más elevados cuando el gen de resistencia se ubica en el primer “cassette”, esto es, muy cercano al promotor y estos niveles se reducen a medida que los genes están en “cassettes” posteriores, río abajo del promotor.

Esta habilidad de las bacterias para adquirir y diseminar genes exógenos, a través de elementos génicos móviles, ha sido el principal factor de desarrollo de resistencia a múltiples drogas en los últimos 50 años (*Davies J., 1996; Mazel D. et al, 2000*). La tendencia en el pasado ha sido confiar en el desarrollo de nuevos fármacos para superar la resistencia. Sin embargo, las bacterias se están observando virtualmente más resistentes a todos los antibióticos (*Gold H. & Moellering R., 1996; Monroe S. & Polo R., 2000*), por lo que se puede suponer que los agentes antimicrobianos tendrán actividad por un tiempo limitado, según la presión selectiva que se ejerza sobre la población bacteriana (*García P., 2003*).

Dentro de la expresión bioquímica de la resistencia a los antibacterianos, causada ya sea por mutación o por transferencia de genes que codifican para la resistencia, la destrucción del antibiótico por modificación enzimática es uno de los procesos bioquímicos más comunes (Davies J., 1994). Esto sucede, por ejemplo, con las β -lactamasas, las cuales rompen el anillo β -lactámico de cuatro miembros, provocando la producción de un compuesto ácido carente de actividad antibacteriana (Hawkey P., 1998; Pratt, 1981; Zelman R. et al, 2002). Algunas bacterias protegen el blanco de la acción del antibiótico, evitando que éste se incorpore dentro de la célula, o bombeándolo fuera de ésta a través de eflujo activo, mecanismo dependiente de energía (Hawkey P., 1998; Nikaido H., 1994; Spratt, B., 1994). Otro mecanismo por el cual la bacteria puede protegerse contra los antibióticos, es a través de la adquisición de genes que codifican la producción de un blanco alternativo, generalmente una enzima, la cual presenta mayor afinidad al antibiótico que la enzima original, inactivando al antibiótico a través de la unión a éste (Hawkey P., 1998; Levy S. 1998a). Acontecimientos mutacionales también pueden alterar mecanismos de resistencia existentes, hacerlos más activos, o darles un espectro más amplio de actividad. Un ejemplo son los cambios existentes en las β -lactamasas mediadas por plásmidos que dan lugar a β -lactamasas de espectro expandido (Gold H. & Moellering R., 1996).

Asumiendo que los mecanismos moleculares para generar resistencia existen en poblaciones bacterianas humanas y animales, y se encuentran no sólo en bacterias patógenas sino también en aquellas que forman parte de nuestra flora comensal, la extensión de la resistencia en este aspecto, se convierte en un problema de salud pública cada vez más serio, siendo importante señalar el impacto de la utilización de fármacos antimicrobianos fuera del ámbito de la medicina

humana y sus repercusiones en la salud (WHO, 2001; Bonhoeffer et al, 1997; Hawkey P., 1998). El uso extenso de los antimicrobianos en la industria del sector agrícola ha desempeñado un importante papel en el desarrollo de la resistencia (Wood M. & Moellering R., 2003). La transmisión de bacterias resistentes a los seres humanos desde productos animales y agrícolas, vía cadena alimenticia, representa una fuente importante de genes de resistencia bacteriana que pueden ser transferidos a los patógenos humanos (Andremont A. et al, 2001). Así por ejemplo, se ha visto que la administración de fluoroquinolonas a las aves de corral ha sido asociada a un aumento importante en la prevalencia de aislamientos de *Campylobacter jejuni* resistente a estos fármacos, tanto en las aves de corral como en su carne y entre personas infectadas (WHO, 2001; Levy S., 1998a). Se calcula que en América del Norte y Europa más del 50% del tonelaje de toda la producción de antimicrobianos se usa en animales de consumo humano, incluidas las aves, ya sea como promotores de crecimiento o para el tratamiento profiláctico en la prevención de enfermedades (WHO, 2001; Levy S., 1998a), contribuyendo a la selección que favorece el crecimiento de microorganismos resistentes (Gold H. & Moellering R., 1996). Otro ejemplo está en el cultivo de peces, donde se ha estimado que entre el 70% – 80% de los antimicrobianos administrados pueden acumularse en el sedimento acuático. Las implicaciones de esta exposición ambiental son poco conocidas, ignorándose el impacto de los fármacos y metabolitos que se liberan al ambiente a través de las aguas. En Chile, un trabajo en un centro de cultivo de salmones reveló que la multiresistencia de bacterias a los antimicrobianos es un fenómeno real y se presenta en antibacterianos de uso en medicina humana y medicina veterinaria (Oróstegui, 1999), aumentando el riesgo de transmisión de estos agentes con su respectiva carga genética, entre las personas, por contacto directo con los animales o a través del consumo de agua o

alimentos contaminados. Así mismo la transferencia de genes de resistencia desde la flora animal a la humana (*WHO, 2001*).

Respecto a este mismo tema, en el año 1998, Stuart Levy, en “The Challenge Of Antibiotic Resistance”, señaló que basta con niveles bajos de antibióticos para desestabilizar la flora normal de los animales y promover el crecimiento de cepas resistentes, potencialmente transferibles al hombre por la ingesta de alimentos de origen animal, dando a entender que se están utilizando muchos fármacos por razones incorrectas, contribuyendo con la alteración de la ecología microbiana (*Levy S., 1998b*).

Otra de los motivos por los cuales la resistencia bacteriana causa preocupación es su impacto económico, debido a que pone en peligro la eficacia de los programas de atención de salud, desviándose recursos financieros (*Mc Gowan J., 2001; WHO, 2000*). Del mismo modo, la falta de regulación en el uso de antibióticos en muchos países en vías de desarrollo y con frecuencia, el mal uso de estos, aumenta la carga de la resistencia, dando lugar a una creciente morbilidad y mortalidad así como costos más altos en el cuidado de la salud (*File, 1999; Hart C. & Kariuki S., 1998*). La prescripción innecesaria de antibióticos se ha documentado en muchos países en vías de desarrollo y, últimamente, también en países desarrollados (*Guillemont D., 1999*). En EE.UU. los antibióticos son el segundo tipo de medicamentos más vendidos y se estima que 1/3 de los pacientes lo recibe durante la hospitalización y que un 50% de estos lo usa innecesariamente, asumiendo un gasto anual de más de 4 billones de dólares por causas de resistencia bacteriana, dando a entender que la resistencia es un tema de importancia para la sociedad y desde el punto de vista económico, un elemento negativo externo al ámbito sanitario (*File, 1999; Fishman N., 2000; WHO, 2001*).

Tomando en cuenta que todos los agentes antimicrobianos tienen el potencial de seleccionar subpoblaciones de microorganismos farmacorresistentes, la amenaza para la salud humana planteada por la resistencia bacteriana es de preocupación cada vez mayor, reconociendo la importancia de comparar datos con respecto al uso de agentes antimicrobianos y el aumento de la resistencia. Algunos suponen que la resistencia puede revertirse con el tiempo, sin embargo otros estudios, basados en teorías ecológicas, establecen que a medida que vayan pasando los años, el uso cíclico de antibióticos no reducirá la resistencia, incluso dentro de hospitales, debido al constante flujo de genes de resistencia junto con sus vectores entre poblaciones bacterianas comensales, ambientales y patógenas alrededor de todo el mundo, ayudado por la homogeneidad de la población y de los organismos, dando como resultado la expansión epidémica de las infecciones resistentes a la acción de los antibióticos (*Bergstrom C., 2004; Bonhoeffer et al, 1997; Georgopapadakou N., 1993; Harbarth et al, 2001 WHO, 2001*).

El estudio del comportamiento de las bacterias frente a los antimicrobianos “in vitro”, es cada vez más importante, ya que somos incapaces de predecir la respuesta que ellas tendrán frente al antimicrobiano que se usará en la práctica (*Trucco O. et Al, 2002*). Las estrategias para limitar la extensión de cepas resistentes y mantener la vida útil de medicamentos antimicrobianos en países en vías de desarrollo, deben incluir la educación sobre el uso racional de agentes antimicrobianos, exigencia de estudios de vigilancia de la aparición de la resistencia y una rigurosa regulación del uso de antibióticos (*Hart, C. & Kariuki, S., 1998*). Durante el año 2002, la Organización mundial de la salud, comprendiendo la magnitud del problema para contener la resistencia a los antimicrobianos y reducir la aparición y propagación de microorganismos

resistentes, emitió un completo y extenso documento, declarando un conjunto de recomendaciones para intervenir, a diferentes niveles, en el uso racional de los antibacterianos (*Gonzalez, P., 2002*).

La vigilancia en el uso de fármacos para evaluar la emergencia de la resistencia y contribuir con el uso prudente de los agentes antimicrobianos, permitirá estimar la expectativa de vida de los antimicrobianos y disponer de guías clínicas de tratamiento actualizadas, aspectos importantes de considerar dentro de la contención de la resistencia bacteriana. En este contexto los estudios de utilización de medicamentos (E.U.M.) cumplen un rol fundamental (*Matos L., 1995*). Según la O.M.S., estos estudios son definidos como aquellos que analizan la comercialización, distribución, prescripción y uso de fármacos en la sociedad, haciendo énfasis especial en las consecuencias medicas, económicas y sociales de este uso y cualquier otra pauta relacionada con los medicamentos en una población determinada, con tal de conseguir, mediante el análisis de los mismos, su uso racional (*Matos L., 1995*).

Los estudios adecuados de utilización de medicamentos, han demostrado ser herramientas valiosas para observar el uso de fármacos a través del tiempo, identificar problemas potenciales asociados al uso de medicamentos y evaluar los efectos de las intervenciones reguladoras y educativas. Tales estudios implican la recolección de datos relevantes sobre uso de fármacos, su organización y análisis y finalmente la toma de decisiones adecuadas destinadas a lograr un uso racional de medicamentos (*Altamiras, J. Segu, J., 1992*).

Comprendiendo el problema y la necesidad de nuevas y efectivas herramientas para el análisis de los E.U.M., en el año 1969, en Oslo, en el Simposio de la Organización Mundial de la Salud sobre utilización de medicamentos, se estableció el Grupo de Investigación de Utilización

de Medicamentos de la O.M.S. (D.U.R.G.). Dicho grupo, en conjunto con el Nordic Council on Medicines, estableció una medida de utilización de medicamentos en unidades internacionalmente reconocidas (*Iñesta G., 1988*). La Dosis Diaria Definida (D.D.D.), la cual se define como “la dosis promedio diaria de mantenimiento de un medicamento, usado para su indicación principal en el adulto” (*Nordic Council On Medicines 1981-1983*). Es una unidad técnica de medida que puede ser expresada por 1000 habitantes / día, 100 estancias /día o por habitantes por año, permitiendo varios tipos de estadísticas sobre utilización de medicamentos, con datos comparables incluso entre países (*W.H.O., 2003*). Esta unidad, sirve de base para comparar datos y es independiente de las diferencias internacionales en los precios, y las formas farmacéuticas (*Matos L., 1995*).

Con todo lo expuesto anteriormente, es posible establecer los pasos a seguir para mantener un nivel de seguridad en cuanto al uso de fármacos y su relación con el avance de la resistencia. Las normas deben abarcar todos los sectores involucrados, estableciendo catastros de la situación existente, contribuyendo con la información necesaria para advertir y prevenir el grado de impacto en un futuro próximo. En nuestro país, el desarrollo del tema de la vigilancia de la resistencia es escaso, por lo que es altamente necesario estimular estudios que tiendan a caracterizar su avance en todos los sectores donde se utilizan los antimicrobianos. En respuesta a los postulados de la OMS y considerando los antecedentes expuestos, en la presente tesis se estudiará el estado actual de la resistencia a antibacterianos en pacientes hospitalizados y ambulatorios del Hospital de Castro. A través de un estudio retrospectivo se analizará el resultado de los antibiogramas obtenidos de los pacientes con infección urinaria, observándose los microorganismos causantes y su grado de sensibilidad a los antibióticos de uso más frecuente en

el tratamiento de la patología señalada. La elección de la ciudad de Castro, para nuestro estudio, responde a tres aspectos fundamentales:

1.- No hay antecedentes del estado actual de la resistencia y del consumo de antibacterianos en el hospital de Castro.

2.- La ciudad de Castro está cercana a la mayor concentración de balsas del sector productivo y salmonicultor, el cual utiliza la mayor cantidad de fluoroquinolonas en el mundo (Millanao A. 2002)

3.- Uno de los principales antimicrobianos usados para el control de las infecciones urinarias son las fluoroquinolonas, las cuales por su efectividad son de vital importancia en la clínica de las enfermedades infecciosas bacterianas en Medicina.

En base a lo anterior, nuestra hipótesis de trabajo es:

“Comparativamente con estudios de esta naturaleza realizados en la décima región y en Chile, el avance de la resistencia de *Escherichia coli* a fluoroquinolonas, también se observa en pacientes hospitalizados y ambulatorios del Hospital de Castro, siendo más evidente en aquellos pacientes que residen en las áreas geográficas donde se encuentra la producción acuícola”

Fundamento y formulación del problema

Cabe destacar que los patrones de resistencia son dependientes de la mayor disponibilidad y del uso indiscriminado de los antibióticos. Además, la utilización de antibacterianos no sólo afecta al individuo que lo consume, sino que también al medio que lo rodea, debido al desarrollo de resistencia por parte de las bacterias y su rápida diseminación. Esto hace que la emergencia de la resistencia constituya un problema mundial. Un paso esencial, previo a la aplicación de cualquier medida preventiva, es contar con un diagnóstico de la situación actual y con un sistema de vigilancia de la tendencia de la resistencia en el tiempo. La vigilancia a los antimicrobianos es

indispensable para obtener información sobre la magnitud del problema y saber a qué atenernos en el futuro. El estado actual de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, se puede determinar estudiando la evolución de la sensibilidad de una especie bacteriana de frecuente aislamiento, en algún tipo de infección.

Lo anterior, crea la necesidad de poner tempranamente en práctica intervenciones para detener el desarrollo de resistencia. Cuanto antes se tomen las medidas, se podrá lograr disminuir su avance y en consecuencia podrá ser contenida.

Objetivo general

☞ Determinar y comparar el grado y evolución de la resistencia de *Escherichia coli*, aislada de urocultivos, frente a antimicrobianos en pacientes con infecciones del tracto urinario (I.T.U.), ambulatorios y hospitalizados, dentro de los últimos 5 años (2000 – 2004) en el Hospital Augusto Riffart de Castro, hospital que recibe pacientes de alrededor de 8 comunas de la Isla de Chiloé, cuya principal fuente de trabajo se encuentra ligada, directa e indirectamente, con el sector productivo salmonicultor.

☞ Evaluar el uso de antimicrobianos y su relación con la variación de la sensibilidad en *Escherichia coli*, causante de I.T.U., en el área intrahospitalaria del Hospital Augusto Riffart en la ciudad de Castro, período 2000 - 2004.

Objetivos Específicos

- ℞ Realizar un análisis comparativo de la resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de mayor uso en I.T.U. en el Hospital de Castro, según la procedencia geográfica de los pacientes.
- ℞ Comparar los resultados de tendencia y el grado de resistencia de *Escherichia coli* intrahospitalaria con la extrahospitalaria.
- ℞ Conocer el consumo de antimicrobianos de mayor uso en I.T.U. entre los años 2000 – 2004 en el Hospital de Castro.
- ℞ Evaluar el patrón de sensibilidad de *Escherichia coli*, en el período 2000 - 2004, y la evolución de éste en relación al consumo de antimicrobianos de uso más frecuente en I.T.U. a nivel intrahospitalario.
- ℞ Comparar por antibióticos, el patrón de sensibilidad de los microorganismos en estudio, con los resultados de estudios similares en el resto del país.
- ℞ Determinar el grado y tendencia de la multiresistencia de *Escherichia coli*, a los antibacterianos en el área ambulatoria y hospitalaria.
- ℞ Analizar los resultados de la resistencia de *Escherichia coli* según sexo y grupo etario.

MATERIAL Y MÉTODO

Descripción de la institución

El Hospital Augusto Riffart Keller de la ciudad de Castro es la institución de salud pública dependiente del Servicio de Salud Llanquihue, Chiloé y Palena, que atiende a una población asignada de 115.236 Hab. en las especialidades de medicina interna, cirugía, ginecología y obstetricia, pediatría, traumatología, neurología, oftalmología y cirugía infantil.

Por ser el establecimiento de mayor complejidad dentro de la isla, su categoría es de grado 2. Cuenta con una dotación de 113 camas distribuidas en los distintos servicios clínicos; las prestaciones de salud que están dirigidas a la atención abierta y cerrada, abarcan tanto las atenciones médicas como de apoyo diagnóstico y terapéutico, lo que arrojó un promedio de 23.219 consultas médicas de especialidades y un promedio aproximado de días camas ocupados de 28.942 entre el período 2000-2004.

Fuente: Estadística, Servicio de Salud Llanquihue, Chiloé y Palena. Unidad de Estadística. Hospital de Castro.

Estudio de susceptibilidad a los antibacterianos

Se analizó el comportamiento de la resistencia de *Escherichia coli* a los agentes antimicrobianos (A.A.M.) de uso más frecuente en pacientes con I.T.U., para esto, se llevó a cabo un estudio transversal de los urocultivos positivos de *Escherichia coli*, *Proteus spp*, y *Klebsiella spp* que abarcó el período 2000-2004. Se estudió el grado de sensibilidad de estos microorganismos y la tendencia de la resistencia durante el período en cuestión, en la ciudad de Castro (X Región, Chile). La elección de *Escherichia coli* como parámetro de estudio responde a que esta es una bacteria de frecuente aislamiento en I.T.U., facilitando el seguimiento de su

comportamiento a través del tiempo. *Proteus spp* y *klebsiella spp* se tomaron como patrones de comparación para *Escherichia coli* por ser los segundos agentes etiológicos más frecuentes en tales infecciones. El espacio muestral correspondió al total de los pacientes hospitalizados y ambulatorios que cursaron con I.T.U., durante el período 2000 – 2004.

Se analizaron los resultados de los antibiogramas de urocultivos obtenidos de muestras de pacientes ambulatorios y hospitalizados del Hospital de Castro. Los urocultivos analizados en el Laboratorio de Microbiología, proveniente de pacientes con I.T.U. comprobada (recuentos iguales o superiores a 100.000 unidades formadoras de colonias por mL), correspondieron a la totalidad de aquellos que resultaron positivos para los agentes etiológicos en estudio. Dependiendo de los resultados de los antibiogramas, las cepas en estudio fueron clasificadas como sensibles (S), intermedios (I) y resistentes (R). Los datos de sensibilidad intermedia fueron tomados como resistentes para fines del presente estudio, considerando que en la práctica clínica la sensibilidad intermedia excluye al antibiótico para su empleo. Además del microorganismo aislado y el resultado del antibiograma, se registró la fecha del examen, edad del paciente, si fue de origen hospitalario o ambulatorio y la procedencia geográfica de la muestra, según la comuna a la cual pertenece el paciente. La fecha del examen proporcionó el período en cuestión, el sexo y la edad del paciente nos mostró cual es la incidencia de las I.T.U. causada por estos agentes, en los diferentes géneros y grupos etarios. Los datos fueron registrados en una planilla confeccionada para dicho efecto que se adjunta al presente documento (Ver Anexo). La planilla de recolección de datos fue confeccionada a partir de información rescatada desde el Hospital de Castro e incluye el informe de urocultivo en donde se especifica la batería de antimicrobianos utilizados para determinar la resistencia o sensibilidad de cada agente etiológico. Los datos de sexo, sensibilidad, resistencia, fueron obtenidos a partir del libro de urocultivo de la sección de

bacteriología del laboratorio clínico del Hospital de Castro. Los datos de procedencia geográfica de la muestra y edad del paciente fueron obtenidos a partir de la ficha clínica de cada paciente desde la unidad de archivo de la sección de orientación médico - estadística (S.O.M.E.) Hospital de Castro.

Una vez recolectados los datos y para permitir el análisis, la información recolectada fue tabulada en el programa Microsoft® Excel 2003. Posteriormente, esta información fue procesada con el programa estadístico EPI info 2002 versión 3.2.2 para lograr hacer comparaciones entre las diferentes variables recolectadas.

Cabe destacar que, dentro de las cepas aisladas de pacientes hospitalizados, no se hizo la diferenciación entre las adquiridas en la comunidad y las cepas aisladas de pacientes con I.T.U. adquirida en el hospital, debido que el hospital no cuenta con registros para tal efecto.

Estudio de utilización de medicamentos

Se realizó un estudio transversal del consumo de antibacterianos de los pacientes hospitalizados, en el Hospital Augusto Riffart Keller de Castro, entre el período 2000-2004. Para ello se tomó en cuenta los antibacterianos disponibles en la Unidad de Farmacia dentro de dicho período. Se incluyó en el estudio:

Ampicilina – Amoxicilina – Cefazolina – Cefadroxilo – Cefotaxima – Ceftriaxona – Gentamicina – Amikacina – Cotrimoxazol – Nitrofurantoina – Ciprofloxacino.

Los resultados fueron expresados utilizando la clasificación universal de D.D.D., para permitir la comparación entre distintos principios activos. Se calculó en primer lugar, el consumo

de cada antibacteriano en el hospital, tomando como unidad de medida el N° D.D.D./100 estancias-Día, la cual se obtuvo según la siguiente fórmula:

$$\text{D.D.D./100 Estancias - Día} = \frac{\text{N}^\circ \text{ U.U.E.} \times \text{N}^\circ \text{ F.F./E} \times \text{C/F.F.} \times 100}{\text{D.D.D.} \times \text{N}^\circ \text{ Estancias} - \text{Día} \times 365 \text{ días}}$$

Donde:

N° U.U.E.: Número unidades utilizadas durante un año (envases).

N° F.F./E: Número de formas farmacéuticas por envase.

C/F.F.: Contenido de principio activo (p.a.) por forma farmacéutica (en gramos).

D.D.D.: Dosis diaria definida del p.a. en su principal indicación.

N° estancias-día: Número de pacientes-día que se totalizan en el año.

De esta fórmula se puede hacer una simplificación, quedando:

CC total = N° UUE × N° FF/E, donde CC total: cantidad de consumo total.

De ahí se desprende que: g de p.a. = CC total × C/FF, donde, g de p.a.: gramos de principio activo.

Por lo tanto, la fórmula utilizada para cada año fue:

$$\text{N}^\circ \text{ D.D.D./100 Estancias - Día} = \frac{\text{g de p.a.}}{\text{D.D.D.} \times \text{N}^\circ \text{ Estancias - Día}} \times 100$$

Los valores de D.D.D. utilizados correspondieron a los propuestos por el Nordic Council on Medicines y establecidos por el Drug Utilization Research Group (D.U.R.G.). Éstos fueron obtenidos, previa identificación a partir del código A.T.C respectivo, a través del Nordic Council On Medicines con la colaboración estadística de la W.H.O. (*W.H.O. Collaborating centre for drug statistics methodology. Anatomical Therapeutic Chemical Index 2005*).

La tabla con las D.D.D. para cada agente antimicrobiano es la siguiente:

Tabla N°1. Dosis diaria definida (D.D.D.) por el Nordic Council On Medicines.

| Antibacterianos para uso sistémico | Principio activo (Vía de administración) | Código ATC | D.D.D. (gr) |
|---|---|-------------------|------------------------|
| Aminopenicilinas | Ampicilina (O) | J01CA01 | 2 |
| | Ampicilina (P) | J01CA01 | 2 |
| | Amoxicilina (O) | J01CA04 | 1 |
| | Amoxicilina (P) | J01CA04 | 1 |
| Derivado del nitrofurano | Nitrofurantoina (O) | J01XE01 | 0.2 |
| Aminoglucósidos | Gentamicina (P) | J01GB03 | 0.24 |
| | Amikacina (P) | J01GB06 | 1 |
| | Cefazolina (P) | J01DB04 | 3 |
| | Cefuroxima (O) | J01DC02 | 0,5 |
| Cefalosporinas | Cefuroxima (P) | J01DC02 | 3 |
| | Ceftriaxona (P) | J01DD04 | 2 |
| | Cefotaxima (P) | J01DD01 | 4 |
| | Cotrimoxazol (O) | J01EC01 | 2* |
| Sulfonamidas | | | |
| Fluoroquinolona | Ciprofloxacino (O) | J01MA02 | 1 |

Nota: (O): Oral; (P): Parenteral.

* Para el cotrimoxazol se tomó sólo al sulfametoxazol en su Dosis Diaria Definida con su código ATC respectivo debido a que no existe información oficial del Sulfametoxazol en combinación con trimetoprima que indique cuál es su D.D.D.

Dado que el Hospital de Castro no dispone de datos mensuales por servicio, los datos de consumo de antimicrobianos para el período 2000-2004, fueron obtenidos a partir de los listados totales por año, desde la unidad de farmacia de dicho centro para pacientes hospitalizados. El número de estancias-día por cada año fue proporcionado por la Unidad de Estadística del Hospital, para el total del Hospital, a partir de los registros computacionales.

Tabla N°2. Resumen anual de los días camas ocupados en el Hospital Augusto Riffart Keller de Castro.

| Año | Días camas ocupados |
|------------|----------------------------|
| 2000 | 29912 |
| 2001 | 29535 |
| 2002 | 28586 |
| 2003 | 29687 |
| 2004 | 26993 |

A la hora de interpretar los datos de consumo de medicamentos, se debió tomar en cuenta aquellos factores que distorsionan dicha interpretación. Por ejemplo, en el estudio de utilización de medicamentos, no se incluyeron los datos de las unidades que no generaron estancias hospitalarias, como urgencias, y las demás atenciones abiertas o ambulatorias: poli medicina, poli cirugía, poli pediatría, etc.

Los datos fueron analizados a partir de la aplicación de los principios de estadística descriptiva a través del programa Epi-Info, previamente de haberlos incluidos en una hoja de cálculo Excel.

Proyección o pertinencia del trabajo

La naturaleza mundial de la resistencia a los antimicrobianos genera la necesidad de aplicar programas efectivos que limiten el uso masivo o inadecuado de tales agentes, y de esta forma disminuir la exposición y por lo tanto evitar la presión selectiva que estos ejercen en el medio. Un paso esencial, previo a la aplicación de cualquier medida preventiva, es contar con un diagnóstico de la situación actual y con un sistema de vigilancia que permita establecer la tendencia de la resistencia en el tiempo, la que permitirá evaluar las diferentes políticas a adoptar.

El presente estudio, está orientado a caracterizar el problema que representa la resistencia a los antimicrobianos. Las acciones que se tomen, con base en la vigilancia, dependerán de cual sea la cobertura de la compilación y el análisis de los datos. Por ejemplo, los datos de vigilancia local podrán ser utilizados para la orientación clínica, actualización de las normas terapéuticas, educación del personal de salud que prescribe medicamentos y como instrumento de insumo para difundir políticas de control de infecciones.

RESULTADOS

Se obtuvo un total de 2465 cepas aisladas de orina de pacientes con infección de tracto urinario. De estas, 524 (24,1%) correspondieron a pacientes hospitalizados, y 1871 (75,9%) a pacientes ambulatorios, con una frecuencia de un 88% para pacientes de sexo femenino y 12% para pacientes de sexo masculino.

Escherichia coli fue el agente causal de I.T.U. con mayor frecuencia de aislamiento, con un 92% (n=2262), seguida de cepas de *Proteus spp* con un 4% (n=110) y *Klebsiella spp* con un 4% (n=93). La frecuencia de estos agentes etiológicos se muestra en gráfico N°1.

De acuerdo a la procedencia (Ambulatorio/Hospitalario), el agente aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli*, con una prevalencia significativamente mayor a nivel Ambulatorio (92,9%) que hospitalario (88%), por el contrario, *Klebsiella spp* y *Proteus spp* presentaron una prevalencia mayor a nivel hospitalario (5,9% y 6,1% respectivamente) que a nivel ambulatorio (3,1% y 4% respectivamente) (Tabla N°3).

De acuerdo a la procedencia y el sexo del paciente, el agente aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli*, con una prevalencia significativamente mayor en el sexo femenino tanto a nivel ambulatorio como hospitalizado (95% y 91% respectivamente). *Klebsiella spp* y *Proteus spp* se presentaron con mayor frecuencia en pacientes varones, alcanzando significancia estadística ($p = 0,0000$) en ambos sectores. (Tabla N°4).

En cuanto a la edad de los pacientes, se pudo observar una mayor frecuencia de infección urinaria entre los adultos de 20 a 64 años, con porcentajes similares entre el sector ambulatorio y hospitalario (62,9% y 55,8% respectivamente). Los adultos mayores de 64 años registraron una

frecuencia de alrededor de un 20% en ambos sectores, seguido por los niños y adolescentes que registraron valores alrededor del 10% (Gráfico N°2).

Al observar la actividad de los 11 antibacterianos estudiados, con los perfiles de resistencia, tanto en el sector ambulatorio como en el hospitalario, se pudo determinar cuales de estos fueron más efectivos frente a cada agente patógeno. Cuando *Escherichia coli* fue el agente causal de la infección, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados, los antibacterianos que presentaron mayor actividad fueron, en primer lugar cefotaxima, seguido por ciprofloxacino, ácido pipemídico, amikacina, gentamicina y nitrofurantoina, todos ellos con porcentajes de resistencia inferiores al 15%, en los cinco años de estudio. Para los demás antibacterianos, es decir, ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefadroxiilo, cotrimoxazol y cefuroxima, los porcentajes de resistencia superaron el 20%, llegando a valores sobre el 80% (Gráfico N°3). Cuando *Klebsiella spp* fue el agente causal de la infección, los antibacterianos que registraron mayor actividad, en el sector ambulatorio, fueron en primer lugar amikacina, seguido por ciprofloxacino, gentamicina, cefotaxima y ácido pipemídico, todos ellos con porcentajes de resistencia inferiores al 20%. Para el sector hospitalario, los antibacterianos que registraron mayor actividad fueron amikacina y ciprofloxacino, con porcentajes inferiores al 20%. Los demás antibacterianos registraron porcentajes superiores al 30%, por lo que su utilización frente a este tipo de microorganismo debe ser evaluada con precaución (Gráfico N°4). Cuando *Proteus spp* fue el agente causal de la infección, los antibacterianos que registraron mayor actividad fueron en primer lugar cefotaxima, seguido por amikacina, ambos con porcentajes de resistencia inferiores al 20%, en ambos sectores. Ciprofloxacino, en el sector ambulatorio presentó un porcentaje inferior al 30%, pero para los demás antibacterianos, en ambos sectores, los

porcentajes de resistencia fueron muy elevados, sobre el 30% de resistencia, y en su mayoría sobre el 40%. (Gráfico N°5)

Resultados de los porcentajes de resistencia a los antibacterianos en cepas aisladas de muestras de orina de pacientes ambulatorios con I.T.U. en el Hospital Augusto Riffart Keller de Castro

Los porcentajes de resistencia de *Escherichia coli*, frente a los antibacterianos incluidos en este estudio, aislada de muestras de orina de pacientes ambulatorios, entre los años 2000 – 2004 son presentados en la tabla N°5.

La tendencia de la resistencia hacia ampicilina muestra un aumento entre el año 2000 y 2002 desde un 78% a un 94,5% respectivamente. Entre los años 2003 y 2004, el porcentaje de resistencia disminuyó (82,4% y 70,5% respectivamente) en casi un 11%. Hacia ampicilina/sulbactam, el porcentaje de resistencia aumentó de un 62% a un 74,3% entre los años 2000 al 2002, y entre el año 2003 al 2004 disminuyó de un 65,9% a un 49,2% (Gráfico N°6). Por su parte, a cefadroxilo el porcentaje de resistencia aumentó de un 56,7% en el año 2000 a un 87,9% en el 2002, y posteriormente disminuyó de un 74,7% en el año 2003 a un 52% en el 2004. Los porcentajes de resistencia a cefuroxima disminuyeron desde un 36,6% en el año 2000 hasta un 10% en el año 2004. Los porcentajes de resistencia para cefotaxima se mantuvieron fluctuantes entre un 1,5% en el año 2000 y un 2,1% en el año 2004, con un peak de 5,8% en el año 2003 y un promedio de 2,7% en los cinco años de estudio (Gráfico N°7). Los porcentajes de resistencia a gentamicina y amikacina mostraron un peak de resistencia en el año 2001 de 16,5% y 8,2% respectivamente. Desde el año 2002 en adelante, la tendencia de la resistencia decreció

para ambos antibacterianos, desde un 8,7% a un 3,3% en el año 2004 para gentamicina, y desde un 6,3% a un 2,1% para amikacina, en el mismo período (Gráfico N°8). Para cotrimoxazol, la tendencia de la resistencia se mantuvo mas bien estable, con un promedio total de un 27,9% de resistencia en los cinco años y con variaciones que no superaban el 0,8% como máximo (año 2003 con un 28,7%), y 0,9% como mínimo (año 2002 con un 26,9%). Los porcentajes de resistencia a nitrofurantoina disminuyeron, pasando de un 14,2% en el año 2000 a un 9,4% en el 2004 (Gráfico N°9). Los porcentajes de resistencia a ciprofloxacino aumentaron entre el año 2002 al 2003 desde un 2% a un 4,4% respectivamente, con un promedio de 2,8% para los cinco años y con una línea de tendencia al aumento en los 5 años (Gráfico N°10). Ácido pipemídico fue el único agente estudiado que demostró un marcado incremento de resistencia, desde el año 2000 (4%) al 2004 (7,3%) (Gráfico N°10), con una pendiente más marcada que la registrada a ciprofloxacino.

Con respecto a las cepas de *Klebsiella spp* (Tabla N°6), los mayores porcentajes de resistencia (excluyendo ampicilina, resistencia natural) lo presentaron ampicilina/sulbactam con un 70,9% promedio en los cinco años (Gráfico N°11) y cefadroxilo con un 74,1% de resistencia en el mismo período. La tendencia de la resistencia a cefuroxima disminuyó a partir del año 2002 desde un 58,3% a un 20% en el año 2004. Los porcentajes de resistencia a cefotaxima no mostraron una tendencia clara a través de los años, sin embargo en el año 2002 (33,3%) hubo un aumento significativo con respecto al año 2001 (11,1%), y en el año 2004 (20%) un aumento considerable con respecto al año 2003 (0%) (Gráfico N°12). El promedio para los cinco años fue un 17,2%. La resistencia a gentamicina y amikacina fue similar, mostrando fluctuaciones entre los años. A partir del año 2002 en adelante, la tendencia para ambos disminuyó hasta alcanzar un 10% en el año 2004 (Gráfico N°13). Con respecto a cotrimoxazol la resistencia disminuyo de

41,7 en el año 2000 a 22,2 el 2001. Al año siguiente, la resistencia aumentó considerablemente hasta alcanzar un 66,7% para luego volver a disminuir a un 20%, manteniendo este valor en los dos últimos años de estudio. Los porcentajes de resistencia a nitrofurantoina disminuyeron entre los años 2000 (75%) y 2001 (11,1%). En el año 2002 el porcentaje de resistencia aumentó significativamente a un 50%, y desde este en adelante, el porcentaje de resistencia disminuyó levemente a 33,3% en el año 2003 y a 30% en el 2004 (Gráfico N°14). Los porcentajes de resistencia a ciprofloxacino mostraron alzas y bajas entre cada año. El año 2000 un 33,3%, el 2001 un 0%, el 2002 un 33,3%, el 2003 un 0% y el 2004 un 10% de resistencia. Los porcentajes de resistencia hacia ácido pipemídico no mostraron una tendencia definida (45,5% en el año 2000; 0% en el año 2001; 27,3% en el año 2002; 6,7% en el año 2003 y 10% en el año 2004) (Gráfico N°15)

Con respecto a las cepas de *Proteus spp*, la tendencia de la resistencia hacia ampicilina aumentó, desde un 57,1% en el año 2000 a un 86,7 en el año 2004. Los porcentajes de resistencia hacia ampicilina/sulbactam fueron levemente más bajos a los observados con ampicilina, sin embargo también se mantuvieron altos, aumentando desde un 50% en el año 2000, a un 70% en el año 2003. El año 2004 el porcentaje de resistencia disminuyó levemente a un 66,7% (Gráfico N°16). Los porcentajes a cefadroxilo en los cinco años marcaron un 84,7% de resistencia, mayor al de cefuroxima (45,8%) en el mismo período. El menor porcentaje de resistencia dentro de las cefalosporinas lo obtuvo cefotaxima con un 12,3% (Gráfico N°17). Los porcentajes de resistencia a gentamicina marcaron un promedio de 45,8% en los cinco años de estudio, y hacia amikacina un 15,1%. Los porcentajes anuales de resistencia hacia amikacina se mantuvieron bajo el 30%, en cambio para gentamicina, los porcentajes anuales de resistencia se mantuvieron sobre el 27%, con un máximo de 55% en los años 2002 y 2003 (Gráfico N°18). El porcentaje de resistencia a

cotrimoxazol aumentó levemente desde un 57,1% en el año 2000 a un 60% en el año 2004. Los porcentajes de resistencia a nitrofurantoina con respecto al año inicial (2000) disminuyeron desde un 83,3% a un 60% el año 2003. En el año 2004 se registró un aumento del porcentaje de resistencia que llegó al 80% (Gráfico N°19).

El porcentaje de resistencia a ciprofloxacino aumentó de un 0% en el año 2000 a un 36,4% en el año 2001. En el año 2002, el porcentaje de resistencia disminuyó a un 19% y en los últimos dos años aumentó a un 40%. La tendencia de la resistencia hacia ácido pipemídico aumentó desde un 14,3% en el año 2000, a un 40% en el año 2004 (Gráfico N°20).

Resultados de los porcentajes de resistencia a los antibacterianos en cepas aisladas de muestras de orina de pacientes hospitalizados con I.T.U. en el Hospital Augusto Riffart Keller de Castro

Los antibacterianos a los cuales *Escherichia coli* presentó mayor porcentaje de resistencia fueron ampicilina con un 65,5% y cefadroxilo con un 71,5%, en los cinco años de estudio (Tabla N°8). Ampicilina y ampicilina/sulbactam mantuvieron porcentajes de resistencia elevados en todos los años (Gráfico N°21); a cefadroxilo en cambio, la tendencia de la resistencia aumentó desde un 60,2% en el año 2000 a un 83,6% en el año 2003. En el año 2004 el porcentaje de la resistencia disminuyó a un 60,2%. Los porcentajes de resistencia a cefuroxima se mantuvieron alrededor del 30% en los tres primeros años; en el año 2004 el porcentaje de resistencia disminuyó a 5,8%. Los porcentajes de resistencia a cefotaxima aumentaron con respecto al año inicial desde un 0,9% a un 2,9% en el año 2001; 3,4% en el año 2002 y 5,2% en el año 2003. En el año 2004 el porcentaje de resistencia disminuyó en un 1% (Gráfico N°22). Los porcentajes de

resistencia a gentamicina aumentaron de 5,7% en el año 2000, a un 17,25 en el año 2002. En el año 2003 el porcentaje de resistencia disminuyó a 8,8% y en el año 2004 llegó a un 3,9%. Los porcentajes de resistencia hacia amikacina disminuyeron de 9,3% en el año 2000, a un 3,5% en el año 2002. En el año 2003 el porcentaje de resistencia aumentó a 8,6% y en el año 2004 disminuyó a un 3,9% (Gráfico N°23). Los porcentajes de resistencia a cotrimoxazol se mantuvieron alrededor del 30% en todos los años, con un promedio de 33% en los cinco años. Los porcentajes de resistencia a nitrofurantoina aumentaron a partir del año 2001 con un 8,5%, seguido de un 9,2% en el año 2002 y un 13,9% en el año 2003. En el año 2004 el porcentaje de resistencia disminuyó discretamente a un 11,7% (Gráfico N°24). Tanto ciprofloxacino como ácido pipemídico presentaron líneas de tendencia en aumento a través de los años, con pendientes mayores a las registradas en el sector ambulatorio. Los porcentajes de resistencia a ciprofloxacino aumentaron de un 0% en el año 2000 a un 0,9% en el año 2001, seguido de un 4,7% en el año 2002; 6% en el año 2003 y 5,8% en el año 2004 (Gráfico N°25), con una pendiente más pronunciada comparada con la registrada en el sector ambulatorio (Gráfico N°10). Los porcentajes de resistencia hacia ácido pipemídico aumentaron a partir del año 2001 desde un 2,8% a un 9,7% en el año 2004 (Gráfico N°25).

Con respecto a las cepas de *Klebsiella spp*, los antibacterianos a los cuales presentó mayor porcentaje de resistencia promedio, en los cinco años de estudio fueron ampicilina (resistencia natural, no mostrada), cefadroxilo con un 91,4%, ampicilina/sulbactam con un 85,7%, cefuroxima con un 60% y nitrofurantoina con un 58,8% (tabla N°9). Hacia ampicilina/sulbactam se registró un 100% de resistencia entre los años 2000 al 2001; después, la tendencia de la resistencia disminuyó hasta un 40% en el año 2003, para luego aumentar a un 92,3% en el 2004

(Gráfico N°26). Cefadroxilo, dentro de las cefalosporinas, fue el antibacteriano que presentó mayor porcentaje de resistencia en todos los años de estudio. Sin embargo, a partir del año 2001, la tendencia de la resistencia hacia las demás cefalosporinas también fue en aumento (Gráfico N°27). Los porcentajes de resistencia hacia cefuroxima y cefotaxima aumentaron desde un 14,3% en el año 2001, a un 92,3% para cefuroxima y a un 61,5% para cefotaxima en el 2004. Los porcentajes de resistencia hacia gentamicina y amikacina fluctuaron, sin una tendencia definida (Gráfico N°28). El promedio de resistencia a gentamicina fue de 22,9%, el doble del registrado para amikacina (11,4%), en el mismo período. Cotrimoxazol obtuvo un promedio de 37,1% de resistencia, sin mostrar tendencia a lo largo de los años (Gráfico N°29). Los porcentajes de resistencia a nitrofurantoina se mantubieron por sobre los de cotrimoxazol (Gráfico N°28), contrario a lo registrado en cepas de *Escherichia coli* hacia los mismos antibacterianos (Gráfico N°24). El porcentaje de resistencia hacia ciprofloxacino se mantuvo en 0% a lo largo de los primeros cuatro años, registrándose un aumento de un 46,2% en el quinto año de estudio. El porcentaje de resistencia hacia ácido pipemídico fue similar al de ciprofloxacino en la mayoría de los años. En el año 2000 el porcentaje de resistencia fue de 16,7%, en tanto el año 2001, 2002, y 2003 no se registró resistencia. En el año 2004 el porcentaje de resistencia aumentó a un 76,9% (Gráfico N°30). En promedio, el porcentaje de resistencia hacia ácido pipemídico fue superior al de ciprofloxacino (33,3% y 17,1% respectivamente).

Con respecto a las cepas de *Proteus spp*, los porcentajes de resistencia hacia ampicilina aumentaron de un 85,7% en el año 2000 a un 100 % en el 2002, 2003 y 2004 (Gráfico N°31, Tabla N°10). Los porcentajes de resistencia hacia ampicilina/sulbactam no presentaron tendencia definida a lo largo de los años. Los porcentajes de resistencia hacia cefadroxilo aumentaron de un 57,1% en el año 2000, a un 100% en el año 2001. Desde el año 2001 en adelante, los porcentajes

de resistencia no bajaron del 90%. Los porcentajes de resistencia hacia cefuroxima aumentaron desde un 33,3% en el año 2000 a un 100% en el año 2004. El promedio de resistencia para este antibacteriano fue de 60% en los cinco años de estudio. Los porcentajes de resistencia a cefotaxima se mantuvieron bajo el 10% en todos los años, registrando un promedio de 5,6% de resistencia en los cinco años (Gráfico N°32). Los porcentajes de resistencia a gentamicina aumentaron desde un 40% en el año 2002, a un 100% en el año 2004, registrándose una tendencia al aumento a partir del año 2002 (Gráfico N°33). Los porcentajes de resistencia hacia amikacina fueron más bajos que los registrados a gentamicina, y no mostraron una tendencia definida. El promedio de la resistencia hacia amikacina en los cinco años fue de 20%. Los porcentajes de resistencia a nitrofurantoina se mantuvieron sobre el 60% alcanzando un 77,1 % de resistencia promedio. Hacia cotrimoxazol, la tendencia de la resistencia aumentó a partir del año 2002 desde un 40% a un 100% en el año 2004 (Gráfico N°34). El porcentaje de resistencia hacia ciprofloxacino en el año 2000 varió de un 0% a un 54,5% en el año 2001. Desde el año 2001 en adelante los porcentajes de resistencia hacia ciprofloxacino se mantuvieron sobre el 40%, con una tendencia al aumento desde el año inicial (Gráfico N°35). Los porcentajes de resistencia hacia ácido pipemídico aumentaron desde un 50% en el año 2001 a un 72,7 % en el año 2003. En el año 2004 el porcentaje de resistencia disminuyó a un 50% (Gráfico N°35). El promedio de resistencia registrado hacia ácido pipemídico en los cinco años fue de 60,6%.

Resultados de la resistencia de *Escherichia coli* a los antibacterianos, asociada a la procedencia geográfica de las muestras

Se obtuvo un total de 1103 cepas distribuidas en 8 comunas. Los mayores porcentajes de resistencia en todas las comunas fueron hacia ampicilina, cefadroxilo y ampicilina/sulbactam (Gráfico N°36, Tabla N°11); siendo la comuna de Quinchao la que obtuvo el mayor porcentaje, con un 96% hacia ampicilina y 79% a cefadroxilo. Quemchi fue la comuna con mayor porcentaje de resistencia hacia ampicilina/sulbactam con un 75%. El mayor porcentaje de resistencia hacia cotrimoxazol lo obtuvo Quinchao con un 46%, seguido por un 40% registrado en la comuna de Quemchi, y Queilen con un 35%. Los porcentajes de resistencia en las otras comunas se mantuvieron alrededor del 26%. La comuna de Quemchi fue la que obtuvo el mayor porcentaje de resistencia a cefuroxima (50%), comparado con las demás comunas, en las cuales la resistencia bordeó el 25%. El mayor porcentaje de resistencia a gentamicina lo obtuvo la comuna de Quemchi con un 20%, seguido de Puqueldon con un 15%. En las demás comunas, los porcentajes de resistencia se mantuvieron bajo el 10%. El mayor porcentaje de resistencia hacia amikacina lo registró la comuna de Puqueldon con un 15% (Gráfico N°37, Tabla N°11). El mayor porcentaje de resistencia a nitrofurantoina lo obtuvo la comuna de Quinchao con un 13%, seguido de la comuna de Castro, Chonchi y Dalcahue con un 11%. La comuna en la cual se registró mayor porcentaje de resistencia a Quinolonas fue Puqueldon con un 12% de resistencia hacia ácido pipemídico, seguido por la comuna de Quinchao con un 8,7% de resistencia. El mayor porcentaje de resistencia a fluoroquinolonas fue registrado en la comuna de Quinchao con un 8%, seguido por la comuna de Queilen con un 6%.

Resultados de la resistencia de *Escherichia coli* a los antibacterianos, asociada a la edad de los pacientes, en el sector ambulatorio

La edad media de los pacientes con I.T.U. por *Escherichia coli*, en el sector ambulatorio, fue de 42,3 años. El resultado de la resistencia según grupo etareo, en el sector ambulatorio, se muestra en la tabla N°12, Gráfico N°38 y N°39. Se pudo observar que tanto en niños como adolescentes, adultos y adultos mayores, los porcentajes de resistencia hacia ampicilina, cefadroxilo, ampicilina/sulbactam, cotrimoxazol y cefuroxima, fueron los más elevados; entre un 28,8% y un 92,3%, los cuales variaron de acuerdo a la edad en que se presentó la infección, destacándose a los adultos mayores con los más altos porcentajes de resistencia a la mayoría de los antibacterianos. Los demás antibacterianos presentaron porcentajes de resistencia inferiores al 15% en todos los grupos, pero con las mismas tendencias de aumento en función de la edad.

Resultados de la resistencia de *Escherichia coli* a los antibacterianos, asociada a la edad de los pacientes, en el sector hospitalario

En el sector hospitalario, la edad media de los pacientes con I.T.U. por *Escherichia coli* fue de 38,9 años, y al igual que en el sector ambulatorio, los porcentajes de resistencia mayores fueron hacia ampicilina, cefadroxilo, ampicilina/sulbactam, cotrimoxazol y cefuroxima, con mayores porcentajes de resistencia en adultos mayores, excepto hacia cotrimoxazol y nitrofurantoina, que presentaron porcentajes mayores de resistencia en niños y adolescentes, mostrando un patrón inverso con respecto a los demás antibacterianos. Para el resto, los porcentajes de resistencia fueron inferiores al 15%, pero con una tendencia al aumento en la edad adulta (Gráfico N°40 y N°41, Tabla N°13).

Resultados de los porcentajes de resistencia a asociaciones de antibacterianos en cepas de *Escherichia coli* aisladas de muestras de orina de pacientes ambulatorios con I.T.U. en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé, período 2000 - 2004

De las 1739 cepas de *Escherichia coli* aisladas de orina de pacientes ambulatorios, 460 presentaron resistencia a la asociación A-SXT, lo que correspondió a un 26,5%. 366 cepas presentaron resistencia a la asociación A-SXT-SAM, lo que representó un 21%. A la asociación A-SXT-SAM-CPH se registraron 257 cepas resistentes (14,8%). Para las demás asociaciones los porcentajes de resistencia fueron inferiores al 10%. Dichos porcentajes corresponden al promedio de los 5 años de estudio (Tabla N°14). La tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* a la asociación de antibacterianos se muestra en los gráficos N°42, N°43 y N°44. Los porcentajes de resistencia para la asociación A-SXT se mantuvieron estables durante los años de estudio, alrededor del 26%. Los porcentajes de resistencia para la asociación A-SXT-SAM y A-SXT-SAM-CPH aumentaron desde el año inicial (2000) al año 2002, posteriormente éstos disminuyeron. Para las demás asociaciones, especialmente para aquellas con 5 o más antibacterianos, los porcentajes de resistencia aumentaron con respecto al año 2000 (Gráfico N°44, Tabla N°16), excepto para las asociaciones A-SXT-SAM-CPH-NFT y A-SXT-SAM-CPH-GE, los cuales disminuyeron (Gráfico N°42)

Resultados de los porcentajes de resistencia a asociaciones de antibacterianos en cepas de *Escherichia coli* aisladas de muestras de orina de pacientes hospitalizados con I.T.U. en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé, período 2000 - 2004

De las 523 cepas de *Escherichia coli* aisladas en el sector hospitalario, 31,4% (164) presentó resistencia a la asociación de A-SXT, 20,7% (108) a la asociación de A-SXT-SAM y 16% (84) a la asociación de A-SXT-SAM-CPH. Para las demás asociaciones de antibacterianos, los porcentajes de resistencia no superaron el 5%. Dichos porcentajes corresponden al promedio de los cinco años de estudio (Tabla N°15). La evolución de la resistencia de *Escherichia coli* a la asociación de antibacterianos en el tiempo se muestra en los gráficos N°45, N°46 y N°47. Se aprecia un aumento de los porcentajes de resistencia con respecto al año inicial de estudio para la asociación A-SXT-SAM y A-SXT-SAM-CPH. Para las demás asociaciones no se ve una tendencia marcada a través de los años. Sin embargo, cabe destacar que entre los años 2001 y 2004 existe una curva pronunciada en la tendencia de la resistencia, observándose, entre los años 2002 y 2003, el mayor porcentaje de multiresistencia para la mayoría de las asociaciones de 5 o más antibacterianos (Gráfico N°47, Tabla N°16).

Resultados del estudio de utilización de medicamentos

Se llevo a cabo un estudio de utilización de antibacterianos en el Hospital Augusto Riffart Keller de la ciudad de Castro, tomando en cuenta al total de pacientes hospitalizados entre el año 2000 – 2004. Utilizando el concepto de D.D.D., a través de la fórmula, se obtuvo el N° de D.D.D./100 Estancias – Día para cada medicamento, cuyos resultados son mostrados en la tabla N°17 y N°18, y gráficos N°48, N°49 y N°50. Los datos fueron agrupados sin considerar vía de administración.

Se observó una elevada utilización de aminopenicilinas dentro del hospital, superior a todos los antibacterianos estudiados, aumentando de 27,432 a 44,085 D.D.D./100 estancias – Día entre el año 2000 y el año 2004 (Tabla N°17, Gráfico N°48). En cuanto a ampicilina, su consumo

disminuyó de 27,330 a 20,630 D.D.D./100 estancias – Día entre el año 2001 – 2003, en tanto que en el 2004, aumentó levemente a 22,675 D.D.D./100 Estancias – Día (Tabla N°18). La utilización de amoxicilina aumentó en forma marcada entre el año 2000 y el año 2002 (10,075 y 27,470 D.D.D./100 Estancias – Día respectivamente), para luego mantenerse alrededor de 20 D.D.D./100 Estancias – Día.

El segundo grupo de antibacterianos más utilizados fueron los aminoglicósidos. El consumo total por grupo no varió considerablemente a través de los años, sin embargo registró un máximo en el año 2003, con 11,023 D.D.D./100 Estancias – Día (Gráfico N°48). Dentro del grupo, gentamicina fue el antibacteriano que registró el mayor consumo, con una leve tendencia a disminuir entre el 2000 – 2002. Luego, entre el año 2002 – 2004, su consumo aumentó a casi el mismo nivel registrado en el año 2000 (Tabla N°18, Gráfico N°50). En cuanto a amikacina, su utilización aumentó de 0,151 a 2,664 D.D.D./100 Estancias – Día entre el 2000 – 2002, y disminuyó de 1,37 a 0,201 D.D.D./100 Estancias – Día entre el 2003 – 2004 (Tabla N°18, Gráfico N°50).

El tercer grupo de antibacterianos más utilizados fueron las fluoroquinolonas (Gráfico N°48 y N°50). Ciprofloxacino es el único representante de este grupo con que cuenta el hospital de Castro, y su consumo aumentó de 2,792 a 5,696 D.D.D./100 Estancias – Día entre el 2002 – 2004 (Tabla N°18).

El consumo de cefalosporinas totales varió de 3,561 a 4,646 D.D.D./100 Estancias – Día entre el 2000 – 2004 (Tabla N°17). Dentro del grupo, las cefalosporinas de tercera generación fueron las más utilizadas (Gráfico N°49), especialmente ceftriaxona, que registró un consumo de 2,825 a 3,356 D.D.D./100 Estancias – Día entre el 2000 – 2004. Cefotaxima fue la segunda cefalosporina más utilizada, observándose niveles inferiores a los vistos en ceftriaxona, pero que

también aumentaron con el tiempo, especialmente entre los años 2002 al 2004 (Tabla N°18, Gráfico N°49). En cuanto a cefuroxima, una cefalosporina de segunda generación, el hospital la dejó de utilizar a partir del año 2002, no obstante lo anterior, entre el año 2000 y 2001, obtuvo un consumo de 0,007 y 0,006 D.D.D./100 Estancias – Día respectivamente. En cuanto a cefazolina, fue el antibacteriano que registró la menor tasa de utilización dentro del hospital. Pese a esto, su consumo aumentó en todo el período de estudio desde 0,166 a 0,922 D.D.D./100 Estancias – Día (Tabla N°18, Gráfico N°49).

El consumo de cotrimoxazol en el hospital de Castro se mantuvo sin grandes variaciones a través de los años. Entre el año 2000 y el año 2004 su consumo varió de 1,839 a 1,930 D.D.D./100 Estancias – Día (Tabla N°18, Gráfico N°50).

Nitrofurantoina en el año 2000 presentó un consumo de 12,721 D.D.D./100 Estancias - Día, elevado en comparación con el resto de los años, donde no sobrepasaron las 3,645 D.D.D./100 Estancias – Día (Tabla N°18, Gráfico N°50).

Desde el gráfico N°51 al N°59 se muestra el uso hospitalario de los antibacterianos incluidos en el estudio de utilización de medicamentos, y el porcentaje de *Escherichia coli* resistente a los mismos. El análisis de los datos no sugiere una correlación entre ambos, salvo para ampicilina, gentamicina, nitrofurantoina cotrimoxazol y ciprofloxacino.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, *Escherichia coli* fue el principal agente causal de I.T.U. ($p = 0,0006$), tanto en infecciones ambulatorias como hospitalarias (92,9% y 88% respectivamente), resultado que concuerda con la experiencia general (Olafsson M. et al, 2000; Valdivieso F. et al, 1999). Este mismo microorganismo registró una prevalencia mayor en el sector ambulatorio ($p = 0,0006$). *Proteus spp* y *Klebsiella spp* en cambio, registraron una prevalencia mayor a nivel hospitalario (6,1% y 5.9% respectivamente, frente a un 4% y 3,1%, obtenido en el sector ambulatorio) ($p = 0,0006$). Al relacionar la prevalencia de acuerdo al sexo, tanto a nivel ambulatorio como hospitalario, *Escherichia coli* fue el agente etiológico más frecuente en ambos casos, con un predominio mayor en mujeres ($p = 0,0000$), probablemente por las características anatómicas y fisiológicas de la mujer que la predispondría a desarrollar esta enfermedad. *Klebsiella spp* y *Proteus spp* en cambio, fueron más frecuentes en hombres, con significancia estadística $p = 0,0000$. Esta diferencia, desde el punto de vista bacteriológico, podría deberse fundamentalmente a cateterización o instrumentación de la vía urinaria, infecciones cruzadas, selección de cepas resistentes por uso de antibióticos o deterioro de los mecanismos defensivos del huésped por enfermedades concomitantes.

En el presente estudio, se compararon las tasas de resistencia de las cepas aisladas de pacientes ambulatorios, con las cepas aisladas de pacientes hospitalizados*. El perfil de resistencia de *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* y *Proteus spp*, en el sector hospitalario, fue superior al registrado en el sector ambulatorio para la mayoría de los antimicrobianos. *Escherichia coli* fue el microorganismo que presentó menor variación en los porcentajes de resistencia entre las infecciones comunitarias y nosocomiales. *Klebsiella spp*. en cambio, registró

mayores diferencias, mostrando altos niveles de resistencia en los pacientes hospitalizados, resultados que concuerdan con los obtenidos por Prado V. *et al* (2001). *Proteus spp.* registró un comportamiento similar al de *Klebsiella spp.*, pero con mayores diferencias entre ambos sectores. Tanto en el sector ambulatorio como hospitalario, *Proteus spp* fue el que registró mayor porcentaje de resistencia a la mayoría de los antimicrobianos, seguido de *Klebsiella spp* y *Escherichai coli*.

Al analizar separadamente los resultados en el área ambulatoria, se pudo apreciar que el comportamiento de los microorganismos hacia los antimicrobianos fue similar. Esto es, tanto para *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* y *Proteus spp*, los porcentajes de resistencia más elevados fueron los registrados hacia ampicilina y ampicilina/sulbactam. Dentro de este último antibacteriano, *Klebsiella spp* fue el microorganismo que registró los mayores porcentajes de resistencia. *Proteus spp*, desde el año 2000 al 2004, registró un aumento en el porcentaje de resistencia hacia ampicilina/sulbactam, sin embargo, estos porcentajes no superaron a los registrados por *Klebsiella spp*. La resistencia hacia ampicilina asociada a sulbactam por parte de *Escherichia coli* en este estudio fue alta (62,9%) ($p = 0,0000$) y superior a la registrada por Pinto M Eugenia (2002) en nuestro país, con un 40% entre el año 1999 – 2000.

En este estudio, fue común la resistencia bacteriana hacia ampicilina y cotrimoxazol. Estudios comparativos han mostrado similares resultados en Estados Unidos y Canadá (Stamm WE, Hooton TM., 1993; Zhanel G. *et al*, 2005), sugiriendo que los patrones de resistencia hacia estos antibacterianos esta en aumento, lo que no permitiría recomendarlos para el tratamiento empírico de I.T.U.

* Debe considerarse que entre los pacientes hospitalizados, un porcentaje pudo haber adquirido su infección en la comunidad. Esto, debido a que el programa de infecciones intrahospitalarias del centro en cuestión, no hace registro mas que de patologías asociadas a cateterización, potenciales de desarrollar infecciones del tracto urinario.

El 82,6% ($p = 0,0000$) de resistencia hacia ampicilina por parte de *Escherichia coli*, fue muy superior al 56% observado en España (Sanchez J. M. et al 2003), y mayor aún al 29,8% observado en el resto de Europa (Kahlmeter G. 2002). En Canadá y Estados Unidos, los porcentajes de resistencia hacia este antibiótico variaron entre un 37,7% y un 41% (Zhanel G. et al, 2005; Karlowsky J. et al, 2002), inferiores al registrado en el presente estudio. Al comparar los porcentajes de resistencia con estudios similares en nuestro país: 63,3% por Valdivieso et al (1999), 53,4% por Aedo S. (2005) y 75% por Pinto M. Eugenia et al (2002), se pudo observar que la utilización de ampicilina en I.T.U., en el sector ambulatorio, dista de conseguir resultados eficaces en su tratamiento.

Escherichia coli, hacia cotrimoxazol, mantuvo un porcentaje de resistencia estable, alrededor de un 27,9%, levemente inferior al obtenido por otros estudios en nuestro país (Aedo S. 2005, Valdivieso F. et al 1999, Pinto M. et al 2002), y similar al 26,6% obtenido en España el año 2002 (Sánchez J. M. et al, 2003). No obstante, atendiendo a antecedentes postulados por la OMS, estos porcentajes seguirán aumentando conforme pase el tiempo, si no existe conciencia del significado y consecuencia de la resistencia bacteriana. Numerosos estudios internacionales han dado pruebas de lo anteriormente expuesto. Desde el año 1982 al año 1992 el porcentaje de resistencia hacia cotrimoxazol en Netherland, incrementó de un 14% a un 21%, y en Dimanarca, en el año 1999, el porcentaje de resistencia varió de un 30% a un 40%, niveles que coinciden con los patrones de uso de antibióticos, al ser este fármaco, uno de los preferidos para el tratamiento de infecciones de tracto urinario no complicadas (Beunders A J, 1994; Monnet et al, 2000). En el resto de Europa, los porcentajes de resistencia hacia cotrimoxazol bordearon el 14,1% (Kahlmeter G. 2002), y en Estados Unidos y Canadá el 21,3% (Zhanel G. et al, 2005).

Dentro de las cefalosporinas, a pesar de que su utilización en el ambiente extrahospitalario es baja, y su uso se restringe a nivel hospitalario, especialmente aquellas que requieren vías de administración parenteral, como sucede con cefotaxima, que fue la que presentó mayor actividad frente a *Escherichia coli* ($p = 0,0013$ con un 2,7% de resistencia promedio en los cinco años), los porcentajes de resistencia por parte de este microorganismo observados en el presente estudio, a nivel ambulatorio, fueron sorprendentemente altos, especialmente hacia cefadroxilo que obtuvo un 68,5% ($p = 0,0000$), frente a un 2,1% de resistencia observado en países Europeos (Kahlmeter G. 2002). El 27% de resistencia obtenido hacia cefuroxima ($p = 0,0000$), también fue alto al compararlo con otros estudios en nuestro país, que registraron porcentajes promedios de un 1,5% y 1,1% (Aedo S. 2005; Valdivieso F et al, 1999 respectivamente). En un estudio realizado en la ciudad de Valdivia, que abarcó el período 1998 – 2000, y en el cual se midió el comportamiento de *Escherichia coli* en la comunidad extrahospitalaria, los porcentajes de resistencia a cefuroxima no superaron el 4,8% (Molt S. 2001), un poco más altos a los anteriores, pero menores a los registrados en Chiloé. El alto porcentaje de resistencia generado hacia las cefalosporinas, en Chiloé, podría ser consecuencia de resistencia cruzada relacionada al extensivo uso de otros fármacos betalactámicos.

Dentro de los aminoglicósidos, a pesar de que amikacina fue el antimicrobiano que registró una buena actividad frente a los tres microorganismos, sólo presentó significancia estadística en *Escherichia coli*, con un $p = 0,0119$ y un porcentaje de resistencia de 6% promedio en los cinco años, seguido por gentamicina, con un $p = 0,0000$ y un porcentaje de resistencia de 8,1% en el mismo período. Al ser comparados con resultados obtenidos en la población extrahospitalaria de Puerto Montt (0,4% hacia amikacina y 3,1% hacia gentamicina) (Aedo S. 2005), se pudo apreciar que el nivel de resistencia en la comunidad extrahospitalaria de Castro se

encuentra muy por encima del registrado en el estudio anterior. A nivel nacional la experiencia es similar (Valdivieso F. et al, 1999). Al comparar nuestros resultados con los registrados por Kahlmeter G. (2002), en países Europeos, las diferencias fueron mayores (1% de resistencia hacia gentamicina frente a un 8,1% registrado en el presente estudio), mostrando a la Isla de Chiloé como un gran foco de resistencia del cual hay que estar muy atento.

Nitrofurantoina presentó buena actividad frente a *Escherichia coli*, con porcentajes de resistencia alrededor del 11,3% en los cinco años de estudio. Sin embargo, estos porcentajes fueron altos al compararlos con los obtenidos en estudios nacionales (4,7% de resistencia por Valdivieso F. et al, 1999 y 3,5% por Aedo S., 2005) e internacionales, en países como Islandia y el resto de Europa, donde no superó el 2% (Kahlmeter G. 2002; Olafsson M. et al, 2000). Estados Unidos en el 2002 y Canadá en el 2001, también registraron bajos porcentajes de resistencia cercanos al 0,6% y el 0,1% respectivamente, porcentajes que aumentaron a 1,1% el año 2005 (Zhanel G. et al 2005).

En cuanto a las quinolonas y fluoroquinolonas, los porcentajes de resistencia por parte de *Escherichia coli* hacia ácido pipemídico aumentaron de 4 a 7,3% en todo el período de estudio, y de 2,4 a 4,4% a ciprofloxacino entre el año 2000 al 2003. Al comparar estos resultados con los obtenidos en la población extrahospitalaria en la ciudad de Puerto Montt (2,6% a 9,0%, entre el año 1999 – 2003, para ciprofloxacino), se pudo observar que el aumento en los porcentajes de resistencia por año fueron mayores a los registrados en este estudio. A nivel nacional la experiencia parece ser la misma (5,2% en Chile por Valdivieso F. et al, 1999). Al comparar el porcentaje de resistencia a ciprofloxacino, con los perfiles de resistencia observados en países como España, las diferencias fueron mayores, variando entre un 15% a un 22,9% entre los años 1998 al 2002 (Kahlmeter G. 2002, Sanchez M. et al, 2003), tal vez debido al mayor uso que se le

ha dado a este medicamento, ya que en países como Dinamarca, que registra uno de los consumos más bajos de la Unión Europea, el porcentaje de resistencia a ciprofloxacino, por parte de *Escherichia coli* bordea el 2% (Monnet et al, 2000). Para el resto de la comunidad Europea, el porcentaje de resistencia a ciprofloxacino no ha superado el 2,3% (Kahlmeter G. 2002). En Estados Unidos y Canadá en cambio, ya se ha visto un aumento, de 2,5% y 1,2% respectivamente entre el año 2000-2002 (Karlowsky J. et al, 2002; Zhanel G. et al, 2000) a un 5,5% en el año 2005 (Zhanel G. et al, 2005). Un incremento en la prescripción de los mismos podría estar contribuyendo a esta observación. Por lo tanto, es importante destacar que el aumento en los porcentajes de resistencia, hacia estos fármacos, pone en peligro la vida útil de los mismos, por lo que debe considerarse con mucha prudencia su recomendación en el tratamiento empírico en este tipo de enfermedades.

En el área hospitalaria, como se señaló anteriormente, los porcentajes de resistencia de cepas de *Escherichia coli* *Klebsiella spp* y *Proteus spp*, a través de los años, fueron mayores a los sus correspondientes en el sector ambulatorio. Se registraron porcentajes de resistencia elevados hacia casi la totalidad de los antibacterianos, especialmente por parte de *Klebsiella spp* y *Proteus spp*. *Escherichia coli* en cambio, registró porcentajes de resistencia hacia aminoglicosidos, quinolonas, fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación inferiores al 10%. No obstante, es preocupante el elevado porcentaje de resistencia presente dentro del establecimiento, especialmente, tomando en cuenta que de los once antibacterianos estudiados, sólo uno, amikacina para *Klebsiella spp* y cefotaxima para *Proteus spp*, presenta porcentajes de resistencia inferior al 10%. Por ello, es importante establecer normas adecuadas de utilización de antibióticos, con el fin de conseguir tratamientos efectivos y de bajo costo, evitando la sobreutilización y mal uso. En principio, el estudio de utilización de medicamentos realizado en

el hospital de Castro, que contiene a once antimicrobianos, podrá hacer una aproximación en relación al uso de los antibacterianos y la resistencia de los mismos en el Hospital de Castro.

Al observar los porcentajes de resistencia de *Escherichia coli* hacia ampicilina, a nivel hospitalario (86,4% promedio en los cinco años de estudio, $p = 0,0002$), estos superan los resultados obtenidos en estudios similares en nuestro país, donde no se supera el 55% (Aedo S. 2005; Soto Y. 2003). El alto grado de resistencia hacia este antibacteriano podría estar asociado a su consumo, o más bien, a la utilización conjunta de aminopenicilinas. En el gráfico N°51 se puede observar que la relación entre el consumo de ampicilina y el desarrollo de resistencia al mismo se aprecia más fácilmente al incluir en el gráfico la utilización de aminopelicilinas (ampicilina, amoxicilina), sugiriendo que la resistencia hacia este fármaco es el resultado del consumo de otros antibacterianos del mismo grupo, atribuible tal vez, a resistencia cruzada. Soto Y. (2003) también demostró una relación entre el aumento de resistencia hacia ampicilina, por parte de *Escherichia coli*, y el aumento de su consumo entre el año 2000 y el 2002 (5,68 D.D.D./100 Estancias – Día y 6,08 D.D.D./100 Estancias – Día, con un 52% y un 54% de resistencia respectivamente). Al comparar el consumo de ampicilina del Hospital Clínico Regional de Valdivia con los registrados en el Hospital de Castro, se pudo apreciar que en este último la utilización de ampicilina superó en más del 200% al primero. Cabe preguntarse si se necesita niveles más bajos de consumo para generar un cambio en los niveles de resistencia hacia ampicilina, o tal vez, su consumo, o el de aminopenicilinas totales, no sea ahora una causa directa del aumento de resistencia y sea causa de la utilización de otros betalactámicos. Lo que sí está claro, es que desde el año 2000 al año 2004, la utilización de ampicilina en el hospital se mantuvo sobre las 17 D.D.D./100 Estancias – Día, y entre los años 2001 – 2004 sobre las 20 D.D.D./100

Estancias – Día, advirtiendo que la escasa disminución en el consumo de este antibacteriano entre los años 2001 – 2003 (Tabla N°17) no ha reflejado una variación negativa de la resistencia al mismo, dando cuenta de que en el Hospital de Castro, este fármaco no muestra la eficacia necesaria para emplearlo en el tratamiento de enfermedades infecciosas, especialmente aquellas causadas por *Escherichia coli*. Por otro lado, el dejar de lado su consumo, optando por otros antibacterianos que aseguren el éxito de la terapia, no servirá de mucho si se sigue la misma pauta de sobreutilización establecida para ampicilina.

Escherichia coli presentó un elevado porcentaje de resistencia hacia Ampicilina/sulbactam en los cinco años de estudio (65,5%). Resultados obtenidos por Soto Y. (2003), muestran que entre el año 2000 al año 2002, en la población hospitalaria de Valdivia, el porcentaje de resistencia hacia este antibacteriano, se mantuvo en un 50%. Al comparar estos datos con los del presente estudio, se pudo apreciar que en igual período, el porcentaje de resistencia aumentó de un 67,8% a un 76,7%. Llama la atención que al asociar un inhibidor de betalactamasas, como sulbactam, la respuesta del antibacteriano no haya aumentado considerablemente, comportamiento que, tal vez, pueda ser explicado por la producción de enzimas refractarias al uso de inhibidores de betalactamasas.

Al comparar el porcentaje de resistencia hacia ampicilina/sulbactam, por parte de *Escherichia coli* del sector hospitalario (65,5%) ($p = 0,0013$), con el porcentaje obtenido en el sector ambulatorio (62,9%) ($p = 0,0000$), se pudo observar que ambos fueron elevados y similares. Resultados entregados por estudios equivalentes en nuestro país (Prado V. et al, 2001), muestran que la resistencia hacia ampicilina/sulbactam, en ambos sectores, esta por debajo de la observada en el presente estudio y que además, las diferencias entre los porcentajes de resistencia hacia ampicilina/sulbactam entre el sector ambulatorio (16%) y hospitalario (22%) son mayores a

las del presente estudio (62,9% y 65,5% respectivamente). Estos resultados sugieren que la resistencia hacia ampicilina/sulbactam en Chiloé no se restringe al nosocomio, sino que es una conducta general en la isla, tal vez, resultado de un mayor uso de antimicrobianos fuera de los hospitales o bien, del traspaso de cepas con genes de resistencia adquiridos en el nosocomio hacia el sector extrahospitalario. También hay que tomar en cuenta, que en del Hospital de Castro no se utiliza la asociación de ampicilina/sulbactan, por lo que el aumento de la resistencia en el sector hospitalario podía ser resultado de resistencia cruzada por el uso de otros betalactámicos dentro del hospital.

Al analizar las curvas de utilización de cotrimoxazol con las de resistencia, se observó una relación en el patrón de las mismas entre los años 2000 al 2004 (Gráfico N°58). Entre el año 2000 - 2001 se registró una disminución de la resistencia que coincidió con la disminución del consumo de cotrimoxazol (de 38,5% a 27,8% con un consumo de 1,839 y 1,491 D.D.D./100 Estancias – Día respectivamente). Para el resto de los años, se observó un aumento en el porcentaje de resistencia junto con un aumento en su consumo. Al comparar los resultados con los observados en el Hospital Clínico Regional Valdivia, el consumo de cotrimoxazol entre los años 2000 y 2001 fue superior al del Hospital de Castro, con un número de D.D.D./100 Estancias – Día cercano a 3.

La resistencia por parte de *Escherichia coli* a cefadroxilo, en promedio para los cinco años, fue de 68,5% en pacientes ambulatorios y 71,5% en pacientes hospitalizados. Cabe destacar que, aunque los porcentajes de resistencia parciales disminuyeron a partir del año 2003, los niveles de resistencia no bajaron del 60%. Hacia cefuroxima, *Escherichia coli* registró un 26,9% de resistencia promedio ($p = 0,0000$), manteniéndose alrededor del 30% en todos los años, excepto en el año 2004, donde disminuyeron tanto en el sector ambulatorio (10%) como en el

hospitalario (5,8%). En el estudio realizado por Jaramillo R. entre el año 1998-1999, en el Hospital Clínico Regional Valdivia, los porcentajes de resistencia a cefuroxima, por parte de *Escherichia coli*, aumentaron de un 20% a un 40%. Posteriormente, entre el año 2000-2001, en el mismo establecimiento, Soto Y. registró una disminución en los porcentajes de resistencia, de un 4% a un 2%. Esta variación negativa en los porcentajes de resistencia, coincidió con el bajo consumo de este antibacteriano en el Hospital Regional de Valdivia (de 0,3 a 0,07 D.D.D./100 Estancias – Día entre el año 1996-2001). En el Hospital de Castro en cambio, el consumo entre el año 2000 y 2001 fue de 0,007 y 0,006 D.D.D./100 Estancias – Día respectivamente, y los porcentajes de resistencia, 40,7% y 28,8% en el mismo período. Se hubiese esperado que estos porcentajes disminuyeran en los años subsiguientes, ya que a partir del año 2002 en adelante ya no se utilizó más este antibacteriano, sin embargo los porcentajes permanecieron elevados alrededor del 30%, excepto en el año 2004 donde se observó un 5,8% de resistencia. Este comportamiento podría ser atribuido al uso de otros betalactámicos dentro del establecimiento, dándonos a entender que el comportamiento de los microorganismos hacia los antibacterianos va más allá del contacto directo que ellos tengan con los mismos, por lo que es importante mantener niveles adecuados de utilización de fármacos, que influyan lo menos posible en la expresión acelerada de la resistencia, ya que indirectamente afectan la eficacia de los medicamentos que ya se utilizan (resistencia cruzada) o podrían llegar a utilizarse.

Cefotaxima fue la cefalosporina que presentó mayor actividad frente a *Escherichia coli*, con un 2,7% de resistencia promedio en los cinco años de estudio. La disminución en el porcentaje de resistencia se registró en el último año de estudio (año 2004 con un 1%), ya que desde el año 2000 al año 2003 la tendencia fue en aumento (desde un 0,9% a un 5,2% respectivamente). El consumo de cefotaxima en el Hospital de Castro (de 0,563 a 0,368

D.D.D./100 Estancias – Día entre el año 2000-2004) fue superior al registrado en el Hospital Clínico Regional Valdivia, donde no superó las 0,03 D.D.D./100 Estancias – Día entre el año 2000-2002.

Dentro de los aminoglicósidos, amikacina fue el antibacteriano que mostró mayor actividad frente a *Escherichia coli*, seguido por gentamicina (6,1% y 8,9% respectivamente, en los cinco años de estudio). Sin embargo, estos porcentajes fueron superiores comparativamente con los obtenidos en Valdivia por Soto Y. (2003) y en Puerto Montt por Aedo S. (2004), donde no superaron el 2% de resistencia hacia amikacina y el 5% hacia gentamicina. Estudios a nivel nacional han mostrado resultados similares a los obtenidos en Puerto Montt y Valdivia, con porcentajes de resistencia de 1,8% hacia amikacina y 5,8% hacia gentamicina (Valdivieso F. et al, 1999). Al comparar la tendencia de la resistencia hacia gentamicina, con su utilización en el Hospital de Castro, nos dimos cuenta que las curvas de consumo y resistencia presentaron una relación más evidente al agrupar a los aminoglicósidos dentro de un sólo grupo, mostrando correspondencia entre los años 2001 – 2003 (Gráfico N°55) y sugiriendo que la resistencia hacia gentamicina estaría determinada por el consumo de los aminoglicósidos totales dentro del hospital de Castro. Este comportamiento no fue observado al relacionar el consumo de amikacina con su resistencia respectiva.

En el caso de nitrofurantoina, llama la atención el 11,9% de resistencia promedio registrado por parte de *Escherichia coli*., un valor alto frente a los obtenidos por Valdivieso F. et al (1999) y Aedo S. (2004) (3,7% y 2,9% respectivamente), lo que podría explicarse por el aumento en el consumo de este antibacteriano. De hecho, el consumo de nitrofurantoina en el Hospital de Castro se elevó de 0,933 a 3,645 D.D.D./100 Estancias – Día entre el año 2001-2004. A su vez, el porcentaje de resistencia a nitrofurantoina aumentó de un 8,5% en el año 2001 a un

11,7% en el año 2004 (Gráfico N°57). Nitrofurantoina es uno de los fármacos más usados en la profilaxis de mantención en I.T.U. (*según información entregada por el Hospital de Castro*), junto a cotrimoxazol y cirprofloxacino, en espera del antibiograma que determine el tratamiento final, lo que contribuiría aún más al desarrollo de resistencia.

Los porcentajes de resistencia a quinolonas y fluoroquinolonas, a nivel hospitalario, aumentaron a través de los años en todos los microorganismos, siendo *Escherichia coli* el que mantuvo los porcentajes más bajos en todos los años, no obstante, la tendencia fue en aumento. Hay que considerar que, en el Hospital de Castro, ácido pipemídico no forma parte del stock farmacológico, por lo que el uso de otras quinolonas podría estar influyendo en el aumento de los porcentajes de resistencia hacia este antibacteriano dentro del establecimiento. Posiblemente la resistencia a otras quinolonas o fluoroquinolonas, a través de resistencia cruzada, pueda explicar estos resultados.

Existe utilización de ciprofloxacino en el Hospital de Castro desde el año 1993 (*datos entregados por la unidad de abastecimiento del Hospital de Castro*). Al comparar su consumo (de 3,114 a 5,696 D.D.D./100 Estancias – Día entre el año 2000-2004) con los porcentajes de resistencia por año, se pudo observar una relación a partir del año 2002 en adelante. Aedo S. (2005) registró similares resultados entre el uso y los porcentajes de resistencia por año, para el mismo antibacteriano, por lo que es posible esperar que estos aumenten con el tiempo si no disminuye el nivel de utilización. Esta observación apunta no sólo a la utilización de fluoroquinolonas dentro del establecimiento, sino que también a su utilización en áreas externas a la medicina humana.

Al comparar los resultados de resistencia de *Klebsiella spp*, en pacientes ambulatorios del Hospital de Castro, con los obtenidos en la comunidad extrahospitalaria de Puerto Montt, el

presente estudio obtuvo porcentajes de resistencia mayores a cefuroxima, nitrofurantoina y ciprofloxacino (30,6%, 36,8%, 13,1% en Puerto Montt, respectivamente, frente a un 40,4%, 41,4% y 15,5% en Castro) (Aedo S. 2005). Al comparar los porcentajes con estudios internacionales, las diferencias fueron mayores, destacándose los porcentajes de resistencia hacia ciprofloxacino y gentamicina, con un 1% y 0% en los países Europeos (Kahlmeter G. 2002), contra un 15,5% y un 17,2% en nuestro estudio.

Al comparar los porcentajes de resistencia de *Klebsiella spp* en pacientes hospitalizados del Hospital de Castro, con otros estudios en nuestro país, se pudo observar que los porcentajes registrados en el presente estudio superaron ampliamente a los registrados por Soto Y. (2003) en la comunidad hospitalaria de la ciudad de Valdivia, destacandose ampicilina/sulbactam, cefotaxima y gentamicina con un 44%, 24% y 18% respectivamente, frente a un 85,7%, 35,3% y 22,9% en el Hospital de Castro. Al comparar los resultados con los obtenidos en el Hospital de Puerto Montt por Aedo S. (2005), los porcentajes de resistencia hacia la mayoría de los antibacterianos superaron en más de un doble a los obtenidos en el presente estudio. El único antibacteriano que registró un porcentaje de resistencia mayor fue nitrofurantoina, con un 58,9% de resistencia frente a un 47,4% registrado en Puerto Montt. Estas diferencias, entre el sector hospitalario de valdivia, Puerto Montt y Castro, pueden responder al hecho de que cada especie microbiana tiene un comportamiento diferente de acuerdo a las influencias del medio que la rodea, de modo que, viendo estos resultados tan distintos, en las diferentes ciudades, pero en un período relativamente similar, esta claro que cada hospital presenta una realidad epidemiológica característica y por lo tanto, estos problemas se deben abordar de forma diferente, de acuerdo a la realidad local.

Llama la atención el alto porcentaje de resistencia observado hacia cefotaxima por parte de *Klebsiella spp* y el aumento de esta tendencia a través de los años (desde un 0% en el año 2000 a un 61,5% en el año 2004). En Valdivia, el porcentaje de resistencia hacia cefotaxima varió de un 28% en el año 2000 a un 17% el año 2002 (Soto Y. 2003). Para el mismo año en Chiloé, el porcentaje de resistencia había llegado a un 50%. Este rápido aumento en los porcentajes de resistencia hacia cefotaxima, una cefalosporina de tercera generación, frecuentemente utilizada a nivel hospitalario, podría amenazar la eficacia futura de los tratamientos, aumentando el costo de los mismos. Además, si consideramos lo que señalan algunos autores: “*Los genes que codifican resistencia a antibióticos fluyen desde y hacia bacterias Gram positivas y Gram negativas y bacterias que habitan nichos extremadamente diferentes. Las transferencias “horizontales”, entre géneros bacterianos diferentes, son, lamentablemente, frecuentes*”(Levy, 1997), en unos años más, si no se toma conciencia de la emergencia de la resistencia, es de esperar que la resistencia generada en microorganismos como *Klebsiella spp* y *Proteus spp* sea rápidamente transferida a otras bacterias, y tengamos que utilizar fármacos de última generación para enfermedades infecciosas que, en años anteriores podían ser tratadas con fármacos más simples, pero igualmente efectivos.

Al comparar los porcentajes de resistencia de *Proteus spp.*, en pacientes ambulatorios del Hospital de Castro, con los obtenidos en la comunidad extrahospitalaria de Puerto Montt, el presente estudio obtuvo porcentajes de resistencia mayores hacia la mayoría de los antibacterianos, destacándose amikacina y cotrimoxazol con un 15,1% y 59,5% respectivamente, frente a un 10,2% y un 49,1% en Puerto Montt (Aedo S. 2005). Al comparar los resultados con los obtenidos en Europa las diferencias fueron mayores, destacándose ciprofloxacino con un

2,1% y gentamicina con un 1,6% (*Kahlmeter G. 2002*), frente a un 29,7% y 45,8% respectivamente en el presente estudio. Al comparar los porcentajes de resistencia observados en el sector hospitalario de Castro, con los obtenidos por Aedo S (2005), la mayoría de los antibacterianos, en el presente estudio, mostró mayores porcentajes de resistencia, destacándose amikacina, con un 20% de resistencia, frente a un 14,1% obtenido por Aedo S.

Al analizar el perfil de resistencia de acuerdo a la edad de los pacientes, en el sector ambulatorio, no se registraron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los antibacterianos. No obstante, a medida que aumentó la edad, los porcentajes de resistencia hacia la mayoría de ellos también aumentaron. Estas diferencias fueron más evidentes entre antibacterianos de uso restringido como aminoglicósidos, quinolonas y fluoroquinolonas, más comúnmente usados en adultos, lo que determinaría una selección de cepas resistentes en los grupos de mayor edad. Entre los antibacterianos de uso común, como ampicilina, ampicilina/sulbactam y cefadroxilo, las diferencias fueron menos evidentes, pero con la misma tendencia al aumento en adultos. Estudios comparativos, han demostrado que esta relación existe (*Zhanel G. et al 2005*).

En el sector hospitalario, se registraron diferencias estadísticamente significativas sólo hacia la asociación ampicilina/sulbactam, en pacientes mayores de 64 años, con un 87,2% de resistencia ($p = 0,0029$). Para los demás antibacterianos, el comportamiento fue similar al observado en el sector ambulatorio. No obstante, llama la atención que para algunos antibacterianos, el patrón de resistencia haya mostrado un comportamiento inverso a la mayoría, presentando mayores porcentajes de resistencia en los grupos de menor edad. Por ejemplo, cotrimoxazol presentó un 37,9% de resistencia en niños y adolescentes, frente a un 32,7%

observado en adultos mayores a 64 años; nitrofurantoina presentó un 10,3% niños y un 25% en adolescentes, frente a un 7,7% observado en adultos mayores a 64 años. Esta conducta podría ser atribuida al menor uso de cotrimoxazol y nitrofurantoina en pacientes mayores, optando por otros antibacterianos en el tratamiento de I.T.U., como quinolonas y fluoroquinolonas, las cuales presentaron mayores porcentajes de resistencia en este grupo. Estudios comparativos muestran resultados similares, pero con porcentajes de resistencia menores a los registrados en el presente estudio (*Valdivieso F. et al, 1999*).

Otra razón de encontrar porcentajes de resistencia mayores en la población adulta, podría ser explicada por la mayor frecuencia de I.T.U. en estos pacientes, lo que permitiría una selección de gérmenes resistentes. Estudios internacionales concuerdan con lo anteriormente expuesto (*Tonkic et al, 2005*). En general, los pacientes ancianos con I.T.U., tienen mayor probabilidad de tener otras enfermedades asociadas y un mayor número de factores que complican su tratamiento. De hecho, algunos autores señalan que el riesgo de presentar I.T.U. depende de factores como el género, edad y capacidad inmunológica disminuida, entre otros (*Valdivieso F. et al, 1999*), especialmente en pacientes mayores de 65 años que tienen recidivas de infección. Por lo tanto, cuando la decisión es empírica, es necesario meditar la actitud terapéutica frente a infecciones urinarias o que tengan allí su origen, siendo necesario determinar la sensibilidad en el laboratorio para tratamientos largos o de enfermedad grave, o si ha habido fracaso terapéutico, o si el paciente ha recibido tratamientos previos con fármacos de última generación.

El tratamiento empírico de las infecciones urinarias es una práctica habitual en el medio extrahospitalario (*Krieger JN. 2002*). Sin embargo, es necesario tener en cuenta los patrones de sensibilidad de las bacterias potencialmente causantes de las mismas. Estos patrones pueden

variar entre distintas zonas e incluso en una misma área geográfica con el paso del tiempo (Alos *Jl. et al*, 1997). Kahlmeter G. (2002) nos muestra, en su estudio de vigilancia en Europa, cómo los porcentajes de resistencia hacia ampicilina variaron de 15,5% en Suecia hasta un 53,9% en España. Con respecto a cotrimoxazol, variaron de 4,9% en Finlandia hasta 26,7% en Portugal. Estudios realizados por Stamm WE & Hooton TM (1993) y Karlowsky et al (2002) presentan antecedentes similares. En Chiloé, al analizar los porcentajes de resistencia asociados a la procedencia geográfica, también se registraron diferencias entre los distintos sectores de la Isla. Quinchao fue la comuna que presentó los más altos porcentajes de resistencia a la mayoría de los antibacterianos estudiados. Destacándose ampicilina (96%), cefadroxilo (79%), cotrimoxazol (46%), ciprofloxacino (8%) y ácido pipemídico, que alcanzó un 8,7%, sólo superado por un 12% registrado en la comuna de Puqueldón. La comuna de Quinchao comprende la mitad sur de la isla de Quinchao y se destaca por configurar un archipiélago de 10 islas. La comuna de Puqueldón comprende la totalidad de la Isla Lemuy y se encuentra adyacente a la comuna de Quinchao, ambas en el sector este de la isla de Chiloé. Uno de los factores que podrían explicar el alto porcentaje de resistencia a quinolonas y fluoroquinolonas en esta zona, pudiera estar relacionado al uso de estos fármacos en el sector acuícola, el cual concentra gran parte de su producción en la décima región de nuestro país, especialmente en el área definida anteriormente. Este razonamiento se fundamenta en varias publicaciones, las cuales concluyen que el uso de antibacterianos en determinados sectores productivos trae consigo un aumento de la resistencia en microorganismos aislados, tanto en trabajadores del sector como en personas que viven o laboran cerca del área donde se concentra la actividad productiva (Levy, S. 1987). Por otra parte, cabe señalar que los antibacterianos usados condicionan cambios en el equilibrio ecológico, favoreciendo la expresión de la resistencia bacteriana en el medio y en el entorno de las islas

adyacentes. Esta práctica y sus consecuencias deben ser caracterizadas a través de estudios de impacto ambiental, los cuales deben ser requeridos con urgencia. El escenario planteado es preocupante, especialmente considerando que se están usando fármacos cuyas estructuras químicas son similares a aquellos que salvan vidas humanas. La única intervención posible sobre este fenómeno es la modificación del uso y del consumo de antibióticos, prestando atención a las recomendaciones internacionales para el uso prudente de antimicrobianos, tanto en medicina humana como veterinaria.

Con respecto al análisis de la multirresistencia, observando los porcentajes promedio para cada asociación, especialmente en asociaciones de 5 o más antibacterianos, los porcentajes de resistencia en el sector hospitalario superaron en un doble a los registrados en el sector ambulatorio, diferencias que pueden ser atribuidas al uso de antibacterianos dentro del hospital, un recinto cerrado que favorece la selección de cepas resistentes y multirresistentes, lo que es preocupante, considerando que la adquisición de multirresistencia puede llevar a la ineficacia de la mayoría de los tratamientos. Al observar la multirresistencia a través de los años, nos pudimos dar cuenta que, en ambos sectores, a partir del año 2002, los porcentajes de resistencia hacia la mayoría de las asociaciones disminuyeron, sin embargo estos no fueron inferiores a los observados en el año inicial de estudio (2000). Llama la atención que, aunque los porcentajes de multirresistencia promedio en el sector hospitalario superaron a los registrados en el sector ambulatorio, en pacientes ambulatorios, la tendencia de la resistencia por año hacia la mayoría de las asociaciones, especialmente aquellas con más de 5 antibacterianos fue mayor, con una clara tendencia al aumento (Gráfico N°44 y N°47, Tabla N°16). En el sector hospitalario, los porcentajes promedio de multirresistencia aumentaron sólo entre los años 2001 al 2002. Desde el 2002 al 2004, los porcentajes disminuyeron a prácticamente cero. En el sector ambulatorio en

cambio, la incidencia de cepas multirresistentes fue aumentando a través del tiempo, especialmente hacia las asociaciones de 5 o más antibacterianos, que incluyen fármacos como quinolonas y fluoroquinolonas, de gran utilidad en medicina. Factores acumulativos relacionados al uso extensivo de antibacterianos en otros sectores, fuera del área de la medicina, podrían estar afectando a las especies microorgánicas de la comunidad extrahospitalaria de Chiloé. Esta hipótesis se postula en base a evidencia entregada por estudios internacionales, que demuestran que es un hecho tangible la adquisición de cepas bacterianas resistentes, a través de portadores animales que han sido tratados con antibacterianos y que tienen contacto con la población adyacente (Levy, S. 1987). Estudios en la décima región de nuestro país también han hecho una aproximación al tema, dando cuenta de la multirresistencia de bacterias en centros de cultivos de salmones (Oróstegui, M. 1999), multirresistencia generada por el uso de agentes antibacterianos como promotores de crecimiento en salmonicultura, y que pueden afectar la flora normal de los animales tratados, como también a los habitantes que circundan el área o consumen dichos productos.

CONCLUSIONES

Del presente estudio se puede concluir que:

- ↳ *Escherichia coli* es principal agente causal de infección de tracto urinario (92%), seguido por *Proteus spp* y *Klebsiella spp* con un 4% cada uno.

- ↳ Los pacientes hospitalizados del Hospital de Castro presentan porcentajes de resistencia antibacteriana mayores que los pacientes ambulatorios. Sin embargo, ambos exhiben un mismo patrón de variación a través de los años, en todos los microorganismos considerados en el presente trabajo.

- ↳ Los resultados obtenidos sugieren la existencia de una relación entre la resistencia y la procedencia geográfica de los pacientes. Particularmente notorio es el avance de la resistencia en las áreas donde se concentra el sector acuícola.

- ↳ Existe una mayor frecuencia de adquirir infección del tracto urinario en pacientes de sexo femenino que en paciente de sexo masculino.

- ↳ El aumento de la resistencia de *Escherichia coli* a Quinolonas es mayor en pacientes de mayor edad.

↳ La prevalencia de *Escherichia coli* en infecciones de tracto urinario es mayor en pacientes de sexo femenino. *Klebsiella spp* y *Proteus spp* en cambio, son más frecuentes en pacientes de sexo masculino, tanto a nivel ambulatorio como hospitalario.

↳ La multirresistencia de las cepas de *Escherichia coli* en el sector hospitalario es superior a la presentada en el sector ambulatorio. Sin embargo, en este último la multirresistencia está en aumento.

↳ Los resultados obtenidos evidencian la existencia de una relación entre el aumento del consumo de antibacterianos y el incremento de la resistencia a los mismos en *Escherichia coli*.

En vista de los resultados obtenidos, el presente estudio pone de manifiesto la necesidad de implementar medidas tendientes al uso correcto de antimicrobianos. Estas medidas deben instaurarse bajo el amparo de normativas internacionales para el uso prudente de los mismos, de manera urgente. De la misma forma se advierte que, de no haber una coherencia política y económica con respecto al tema, a nivel nacional, la emergencia de la resistencia no podrá ser contenida. El estudio de la resistencia asociada al uso de los antibacterianos debe considerar todas las áreas que tienen relación con el uso de antibacterianos. En este contexto sería muy interesante que en Chiloé se desarrolle un estudio en el área acuícola, que permita relacionar en forma directa el uso de fluoroquinolonas con el desarrollo de resistencia y multirresistencia bacteriana, tanto en la población aledaña como en el personal de trabajo, evaluando las consecuencias en el ecosistema marino y su impacto en la salud pública.

Finalmente, considerando el hecho que en la terapia antibiótica clínicamente adecuada, el antibiótico, por sí mismo, selecciona bacterias resistentes en la flora normal del individuo tratado y en su entorno, debemos reflexionar sobre las posibles consecuencias del uso de antibacterianos en sectores fuera de la medicina humana. El testimonio histórico evidencia que, desde el descubrimiento de los antibióticos, en todos los ambientes donde se utilizan emerge la resistencia, y la persistencia de su uso, contribuye aún más con su incremento. Por lo que los antibióticos están resultando menos eficaces por causa de este fenómeno de adaptación, afectando seriamente a la salud pública de toda la población. Por lo tanto, las autoridades sanitarias deben asumir el problema desde una perspectiva social y global, por cuanto las bacterias continuarán respondiendo con múltiples y nuevos mecanismos de resistencia para evadir la acción antimicrobiana.

BIBLIOGRAFÍA

- ⌘ Alos J. I., Balas D., Gómez J. L. (1997). Prevalencia de susceptibilidad a quinolonas y otros antibióticos en microorganismos aislados de bacteriurias extrahospitalarias de Madrid en 1995. Grupo de estudio de infección en atención primaria. *Revista clínica Española*. 197:167-171
- ⌘ Altimiras, J. Seguí, 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.
- ⌘ Andremont, A., Buisson, B., Struelens and all the workshop Participants (2001). Evaluating and predicting the ecologic impact of antibiotics. *Clin Microbiol Infect*. 7 (Suppl. 5); 1 – 6
- ⌘ Bergstrom, C., Lo, M., and Lipsitch, M. (2004). Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. Department of Biology, University of Washington, Seattle, WA 98195; and ‡Harvard School of Public Health, Boston, MA 02115. *PNAS*. no. 36. 101:13285–13290.
- ⌘ Beuners A. J. (1994) Development of antimicrobial resistance: The Dutch experience. *Journal Antimicrobial Chemother*. 33:17-22
- ⌘ Bonhoeffer, S., Lipsitch, M., and Levin, B. (1997). Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Medical Sciences*. 94:12106–12111.
- ⌘ Collis C, Hall RM.(1995). Expression of antibiotic resistance genes in the integrated cassettes of integron. *Antimicrob Agents Chemother*. 39: 155-62.
- ⌘ Chambers, H. Sande, M. (1996). *Farmacos antimicrobianos*. En: *Bases farmacológicas de la terapeutica*, Novena Edición, editorial de Mc Graw-Hill Companies. Pags: 1095 – 1121.

- ☞ Davies J. (1994). Inactivation of antibiotics and dissemination of resistance genes. *Science*, 264:375-382.
- ☞ Davies J. (1996). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiologia.*; 12(1):9-16.
- ☞ File, T. M. (1999), Overview of Resistance in the 1990s. *Chest.* \ 15:3s-8s.
- ☞ Fishman NO: Antimicrobial management and cost containment. In *Principles and practice of Infectious Diseases* edn 5. 2000:539 – 546.
- ☞ García P. (2003). Resistencia bacteriana en Chile. *Revista Chilena de Infectología.* 20 (Supl. 1):S11 – S23.
- ☞ García Iñesta, A. (1988). Hábitos 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. RÚAN S.A. Madrid.
- ☞ Georgopadakou N. H. (1993). Penicillin-Binding Proteins and Bacterial Resistance To β -Lactams. *American Society for Microbiology. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* P 2045 – 2053.
- ☞ Gold H. S. Moellering R. C. (1996). Antimicrobial-Drug Resistance. *New England Journal of Medicine.* 335: 1445-1453.
- ☞ Gonzalez G., Mella S., Zemelman R., Bello H., Domínguez M. (2004). Integroses y Cassettes Genéticos de Resistencia: Estructura y rol frente a los antibacterianos. *Revista Médica de Chile.* V.132Nº5:619 – 626.
- ☞ Gonzalez P. (2002). Vigilancia de la Resistencia a Antimicrobianos. *Revista Chilena de Infectología.* 19(Supl.2)135 – 139.

- ⌘ Goossens H. & Sprenger M. (1998). Community Acquired Infections and Bacterial Resistance. *British Medical Journal*. 317:654 – 657.
- ⌘ Guillemont D. (1999). Antibiotic Use In Humans And Bacterial Resistance. *Current Opinion in Microbiology*. 2:494 – 8.
- ⌘ Hall RM, Collis CM. Mobile gene cassettes and integrons: capture and spread of genes by site specific recombination. *Mol Microbiol* 1995; 15(4): 593-600.
- ⌘ 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.
- ⌘ Hart, C., Kariuki, S. (1998). Antimicrobial resistance in developing countries. *British Medical Journal*. 317: 647-650.
- ⌘ HAWKEY P. (1998). The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *British Medical Journal*. 317: 657-660.
- ⌘ Hooton T., Levy S. (2001). Antimicrobial Resistance: A plan of action for community practice. *American Academy Of Family Physician*. Vol. 63. N° 6.
- ⌘ Hooper D. (2001). Minimizing Potencial Resistance: The Molecular View – A comment on courvalin and Trieu-Cuot. Division of Infectious Diseases, Massachusetts. General Hospital, Harvard Medical School, Boston. 33(Suppl 3):S157–S60.
- ⌘ Kahlmeter, G. (2002). 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.
- ⌘ Krieger J. N. (2002). Urinary tract infections. What's new?. *The Journal OF Urology.* 168:2351-2358
- ⌘ Levy, S. (1987). Antibiotic use for grow promotion in animals: ecologic and public health consequences. *J. Food Protect.* 50(7):616-620
- ⌘ Levy, S. (1998a). The challenge of antibiotic resistance. *Scientific American*, 278(3):46-53.
- ⌘ Levy, S. (1998b). Antimicrobial resistance: bacteria on the defence. *British Medical Journal.* 317: 612-3.
- ⌘ Matos L. (1995) *Farmacoepidemiología*, tomo 1, Santiago de Compostela,: Xunta de Galicia, España: Estudios de utilización de medicamentos Cap 2.9:542-574.
- ⌘ Mazel D., Dychinco B., Webb V., Davies J. (2000). Antibiotic resistance in the ECOR collection: Integrons and Identification of a Novel *aad* Gene. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* American Society for Microbiology. N°6 44:1568 – 1574.
- ⌘ 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. *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.

↳ Mitsuhashi S. (1996). Review: The R factors. *J Infect Dis.* 264:382 – 388.

↳ 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 Química y farmacia. Facultad de ciencias. Universidad Austral de Chile. 61p

↳ Monnet D. L., Emborg H. D., Andersen S. R., Schöller C, Sørensen T. L., Bager F. (2000). Vigilancia de las resistencias bacterianas a los agents antimicrobianos en Dinamarca. *Euro Surveill.* 5(12):129-139

↳ Monroe S. & Polk R. (2000). Antimicrobial drug use and bacterial resistance. *Current Opinion in Microbiology.* 3:496 – 50.

↳ Mc Gowan J. E., Jr. (2001). Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerging Infectious Diseases.* N°2. Vol. 7.

↳ 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 D.D.D.*, 15 (2): 19-24. NEN Publication, Oslo.

↳ O'Brien T. (2002). Emergence, Spread and Environmental Effect of Antimicrobial resistance: How use of an antimicrobial anywhere can increase resistance to any antimicrobial anywhere else. *Clinical Infectious Diseases.* 34(S3):78-84.

↳ Olafsson M, Kristinsson K. G. and Segendsson J. A. (2000). Urinary tract infections, antibiotic resistance and sales of antimicrobial drugs. An observational study of uncomplicated

urinary tract infections in Icelandic women. *Scand J. Prim Health care* 2000; 18:35-38. ISSN 0281-3432.

☞ Oróstegui, M. (1999). Estructura comunitaria y respuesta a antibacterianos de bacterias gram negativas aisladas desde una columna de agua y del sedimento de un centro de cultivo de salmons. Tesis. Escuela Biología Marina. Facultad de ciencias. Universidad Austral de Chile. Valdivia.

☞ Pinto C. M Eugenia (2002). Resistencia antimicrobiana en Chile. *Revista Chilena de Infectología* V.19 (Supl3) p213-218

☞ Prado V, Trucco O, Duran C, Mamani R, Royer M y grupo PRONARES (2001). Perfil de resistencia a los antimicrobianos en agentes causantes en infección del tracto urinario en niños Chilenos, Programa de vigilancia PRONARES. *Revista médica de Chile* V.129 N°8

☞ Pratt, W. 1981. *Quimioterapia de la infección*. Ed. Oxorf University Press, New York, USA. 431 p.

☞ Rice L. (1999). Successful Interventions for Gram-Negative Resistance To Extended – Spectrum β -Lactam Antibiotics. *Supplement To Pharmacotherapy*. Vol 19. N°8. 120S-128S.

☞ Sanchez, J. M., Guillan C., Fuster C., Madrid F., Jiménez M., García J. (2003). Sensibilidad microbiana de *Escherichia coli* en infecciones urinarias extrahospitalarias. *Actas Urológicas Españolas*. 27(10):783-787

☞ Spratt, B. 1994. Resistance to antibiotic mediated by target alterations. *Science* 264:388-93.

☞ Stamm W.E., Hooton T.M. (1993). Management of urinary tract infection in adults. *New England Journal of Medicine*. 329:1328-1334.

- ⌘ Swartz, M. (1997). Use of Antimicrobial Agents and Drugs Resistance. *New England Journal of Medicines*. 337:491-492.
- ⌘ Tonkic, M., Bnsic I., Punda-Polic V. (2005). Prevalence and antimicrobial resistance of extended-spectrum betalactamases-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a university hospital in Split, Croatia. *International Microbiology* vol8:119-124
- ⌘ 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, Trucco O, Prado V, Diaz M, Ojeda A y grupo PRONARES (1999). Resistencia a los antimicrobianos en agentes causantes de infeccion de tracto urinario en 11 hospitales Chilenos. Proyecto PRONARES. *Revista médica de Chile*. V.127 N°9
- ⌘ Watanabe T. (1963). Infective Heredity of Multiple Drug resistance in Bacteria . *Bacteriol. Rev.* 27:87 – 1115.
- ⌘ Wise R. (2004). The relentless rise of resistance? City Hospital, Birmingham, UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 54, 306 – 310.
- ⌘ Wood M. & Moellering R. (2003). Microbial Resistance: Bacteria and More. *Clinical infectious Diseases*. 36(Suppl.1):S2-S3.
- ⌘ World Health Organization. (WHO). 2000 Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2000.DRAFT
- ⌘ World Health Organization. (WHO). 2001 Estrategia Mundial de la OMS para contener la resistencia a los antibacterianos. WHO/CCS/CSR/2001.2
- ⌘ World Health Organization. (WHO). 2003. International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO

Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services.

Introduction to Drug Utilization Research.

World Health Organization. (WHO) 2005. Collaborating centre for drug statistics methodology. Anatomical Therapeutic Chemical Index. (<http://www.whocc.no/>)

Zhanel G., Karlowsky J., Harding G., Carrie A., Mazzulli T., Low D. The Canadian urinary isolate study group and Hoban D. (2000). A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of SXT, A, mecillinam, nitrofurantoin and ciprofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. V.44N°4p1089-1092

Zhanel G., Hisanaga T., Laing N., De Corby M., Nichol K., Palatnik L., Johnson J., Noreddin A., Harding G., Nicolle L., Hoban D., NAUTICA Group. (2005) Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: Final results from the north American urinary tract infection collaborative alliance (NAUTICA). *International Journal of Antimicrobial Agents*. 26(5):380-388

Zemelman R., Valenzuela L., Domínguez M., Bello H., González G., Zemelman C. (2002a). Detección de β -Lactamasas de espectro expandido en el laboratorio de microbiología. *Revista Chilena de Infectología*. 19(Supl.2): S92 – S95.

Zemelman R. (2002) Uso prudente de antimicrobianos *Revista Chilena de Infectología*; 19 (Supl 3): S226-S229.

GRÁFICOS

Gráfico N°1. Frecuencia de las principales especies bacterianas causantes de I.T.U. en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro entre los años 2000-2004

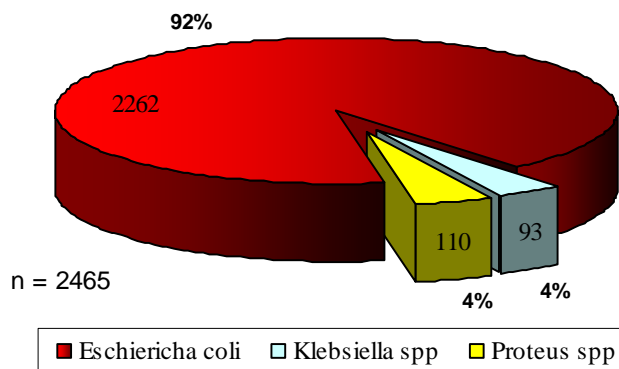


Gráfico N°2. Frecuencia de I.T.U. entre pacientes, según grupo de edad, en cepas de *Escherichia coli* Hospitalaria y Ambulatoria, período 2000 – 2004

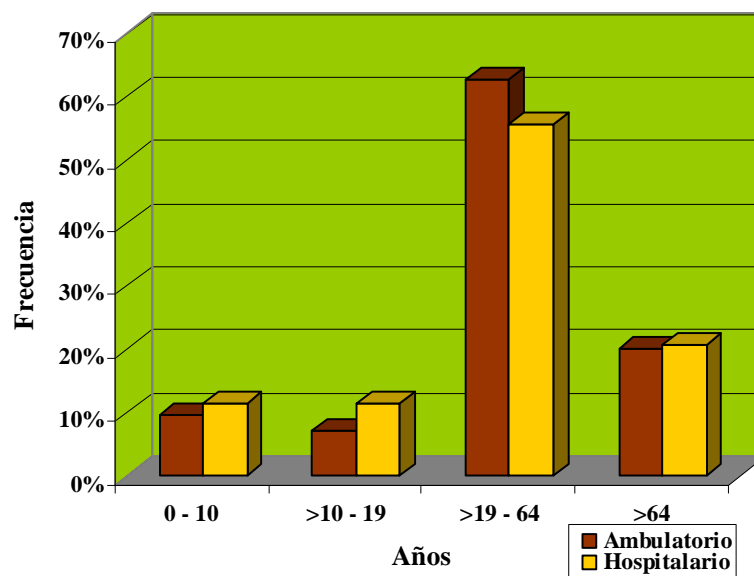
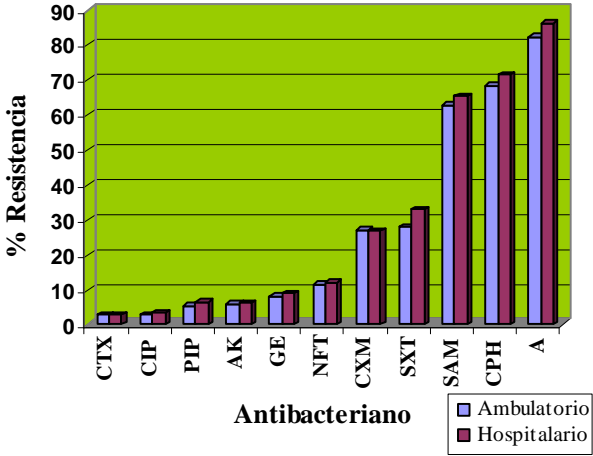
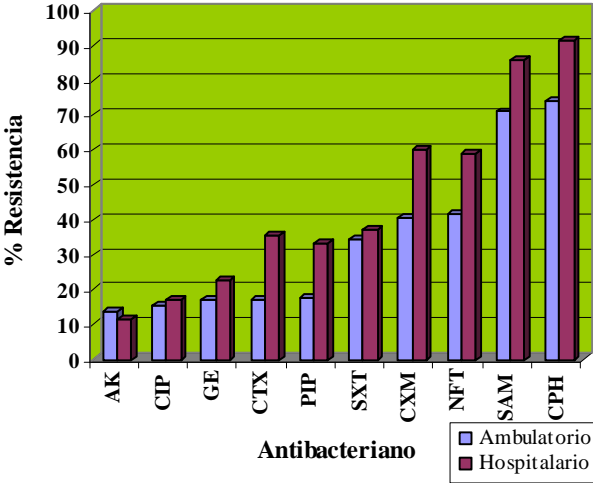


Gráfico N°3. Perfil de Resistencia antimicrobiana en 2262 cepas de *Escherichia coli* aisladas de I.T.U. Hospitalaria y Ambulatoria, período 2000 – 2004



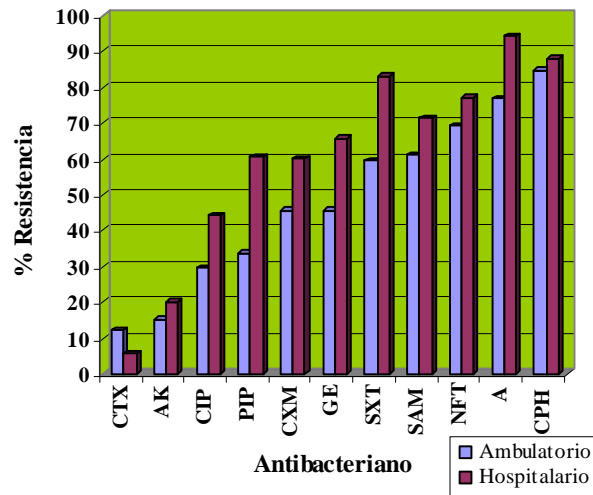
A: ampicilina, CTX: cefotaxima, GE: gentamicina, AK: amikacina, SXT: cotrimoxazol, NFT: nitrofurantoina, CIP: ciprofloxacino, CXM: cefuroxima, SAM: ampicilina/sulbactam, CPH: cefadroxilo, PIP: ácido pipemídico.

Gráfico N°4. Perfil de Resistencia antimicrobiana en 93 cepas de *Klebsiella spp* aisladas de I.T.U. Hospitalaria y Ambulatoria, período 2000 – 2004



CTX: cefotaxima, GE: gentamicina, AK: amikacina, SXT: cotrimoxazol, NFT: nitrofurantoina, CIP: ciprofloxacino, CXM: cefuroxima, SAM: ampicilina/sulbactam, CPH: cefadroxilo, PIP: ácido pipemídico.

Gráfico N°5. Perfil de Resistencia antimicrobiana en 110 cepas de *Proteus spp* aisladas de I.T.U. Hospitalaria y Ambulatoria, período 2000 – 2004



A: ampicilina, CTX: cefotaxima, GE: gentamicina, AK: amikacina, SXT: cotrimoxazol, NFT: nitrofurantoina, CIP: ciprofloxacino, CXM: cefuroxima, SAM: ampicilina/sulbactam, CPH: cefadroxilo, PIP: ácido pipemídico.

Gráfico N°6. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* hacia ampicilina y ampicilina/sulbactam, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004

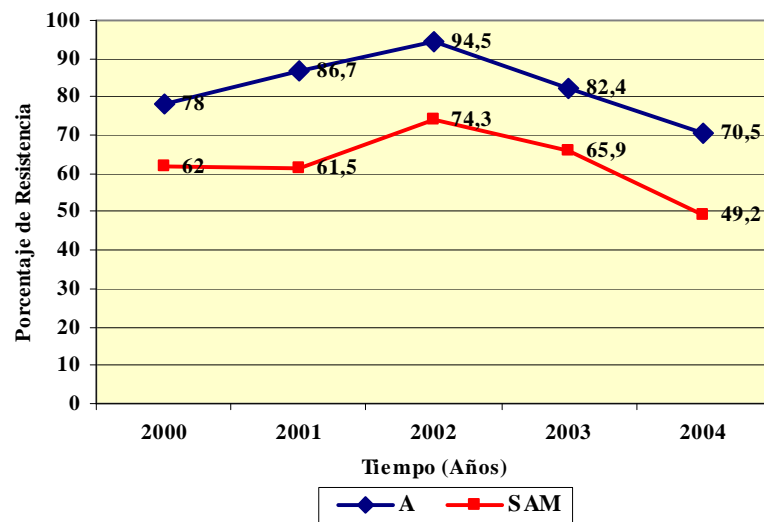


Gráfico N°7. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* a cefalosporinas, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

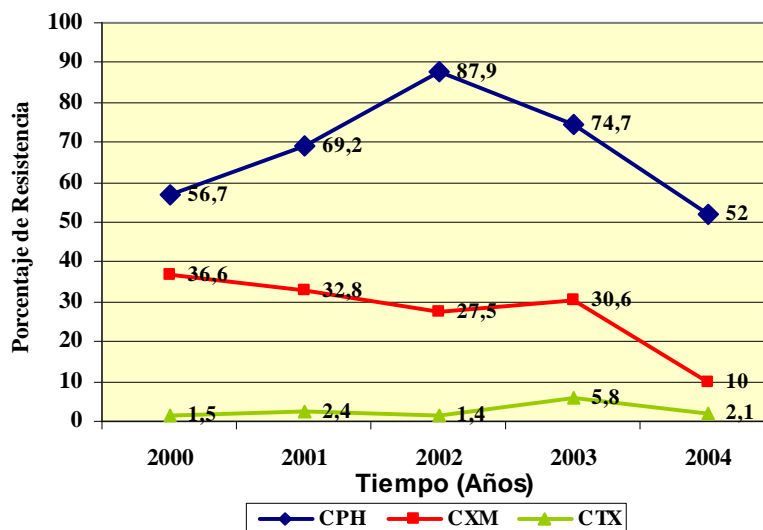


Gráfico N°8. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* hacia aminoglicósidos, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

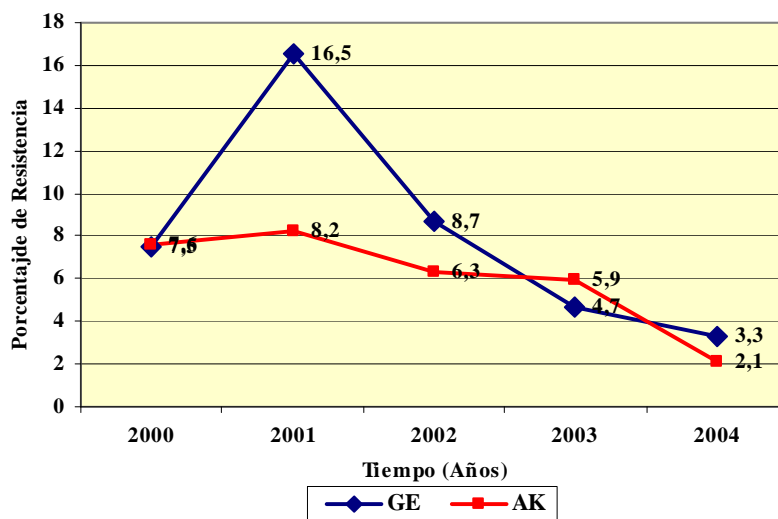


Gráfico N°9. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* a nitrofurantoina y cotrimoxazol, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

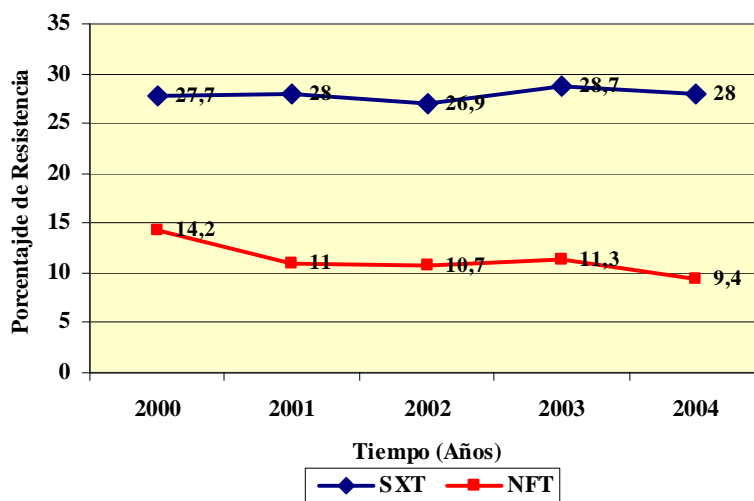


Gráfico N°10. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* a quinolonas y fluoroquinolonas, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004

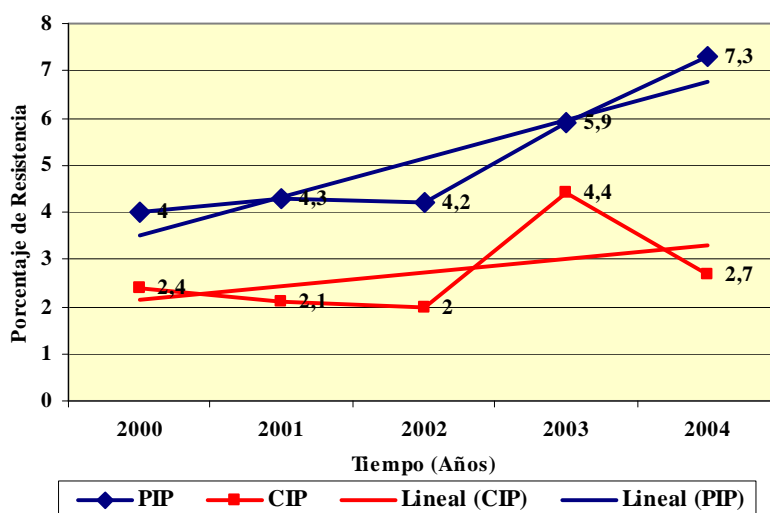


Gráfico N°11. Tendencia de la resistencia de *Klebsiella spp* hacia ampicilina/sulbactam, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004

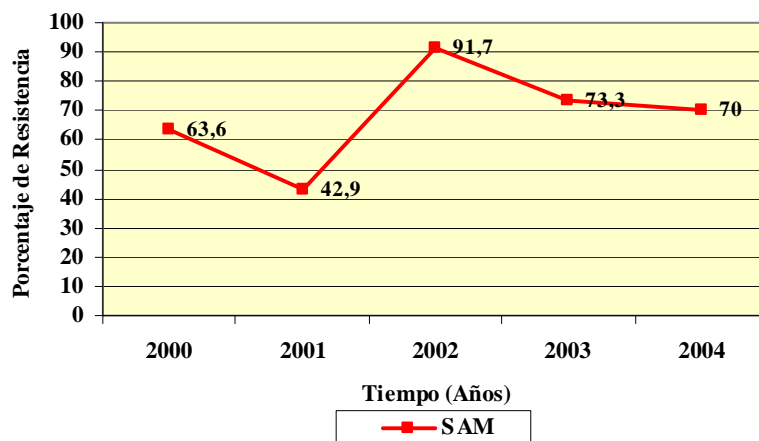


Gráfico N°12. Tendencia de la resistencia de *Klebsiella spp* a cefalosporinas, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004

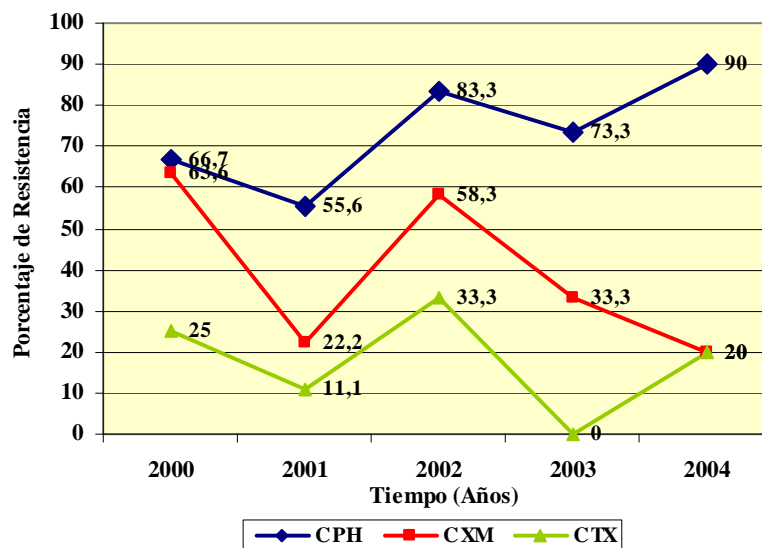


Gráfico N°13. Tendencia de la resistencia de *Klebsiella spp* hacia aminoglicósidos, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

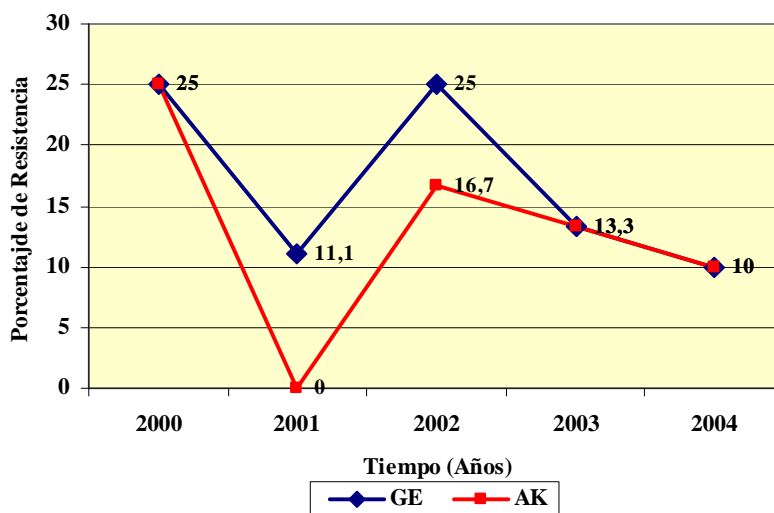


Gráfico N°14. Tendencia de la resistencia de *Klebsiella spp* a nitrofurantoina y cotrimoxazol, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

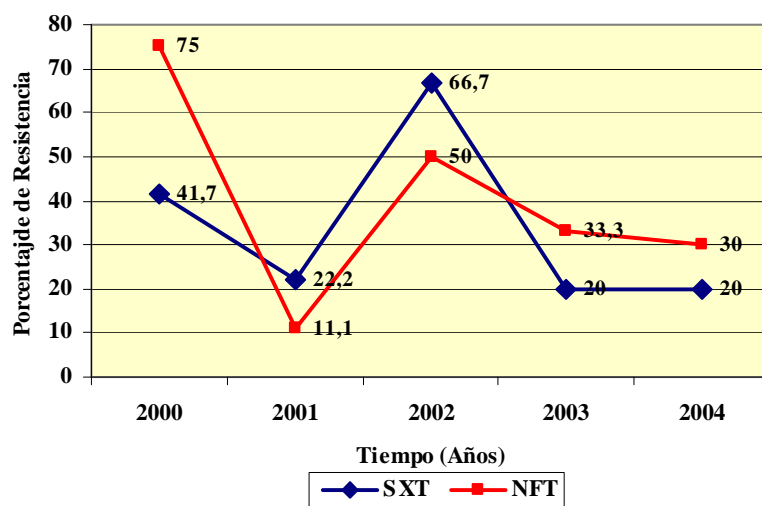


Gráfico N°15. Tendencia de la resistencia de *Klebsiella spp* a quinolonas y fluoroquinolonas, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

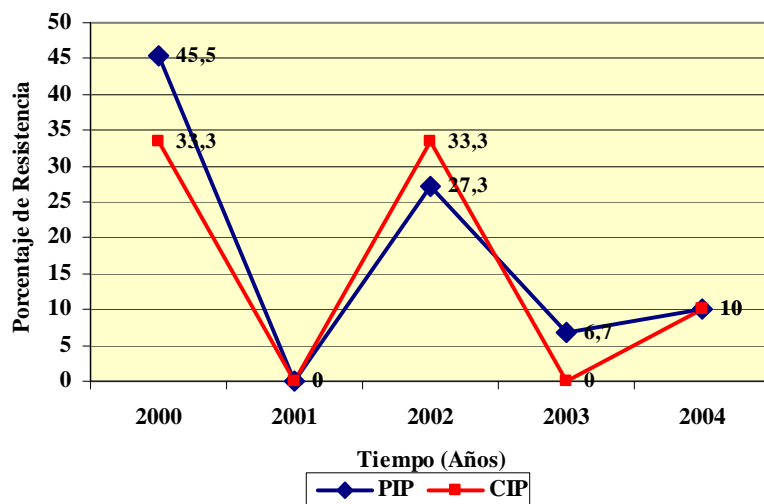


Gráfico N°16. Tendencia de la resistencia de *Proteus spp* hacia ampicilina y ampicilina/sulbactam, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004

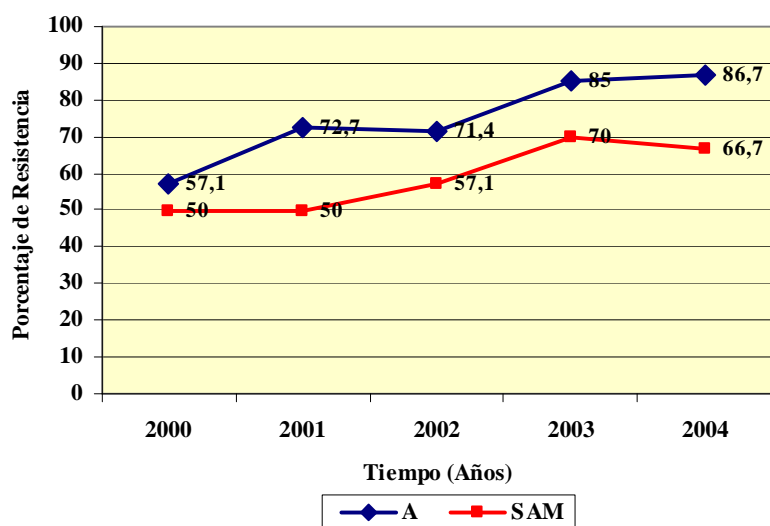


Gráfico N°17. Tendencia de la resistencia de *Proteus spp* a cefalosporinas, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004

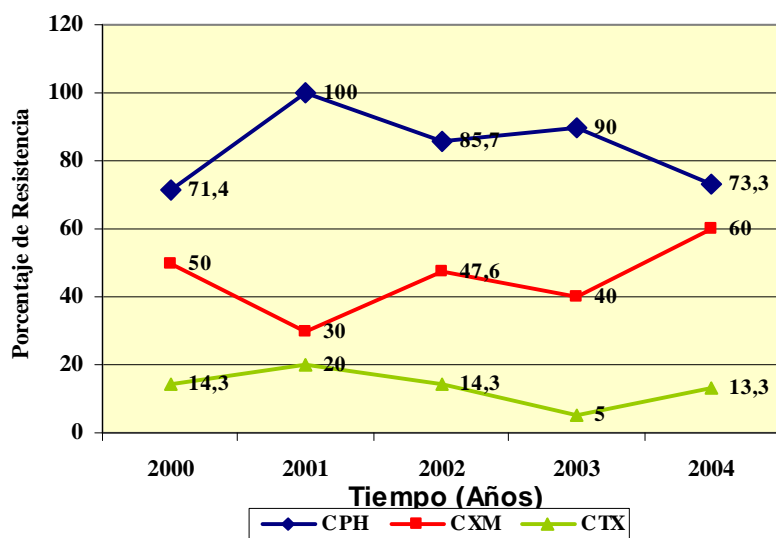


Gráfico N°18. Tendencia de la resistencia de *Proteus spp* hacia aminoglicósidos, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004

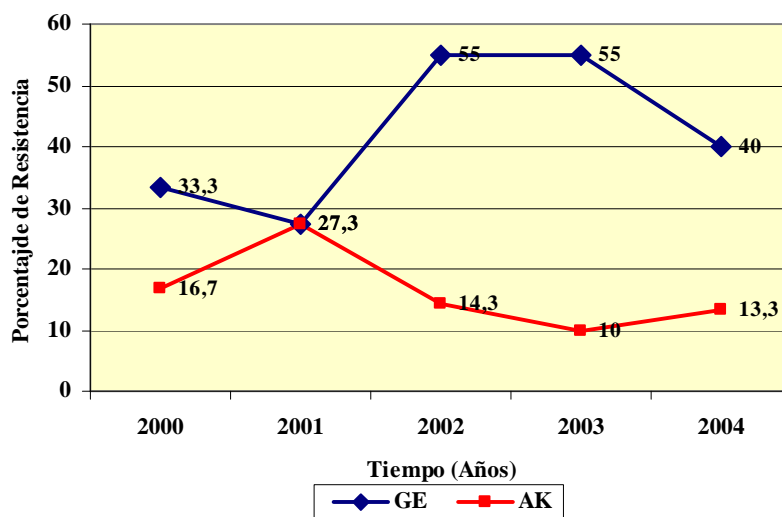


Gráfico N°19. Tendencia de la resistencia de *Proteus spp* a nitrofurantoina y cotrimoxazol, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004

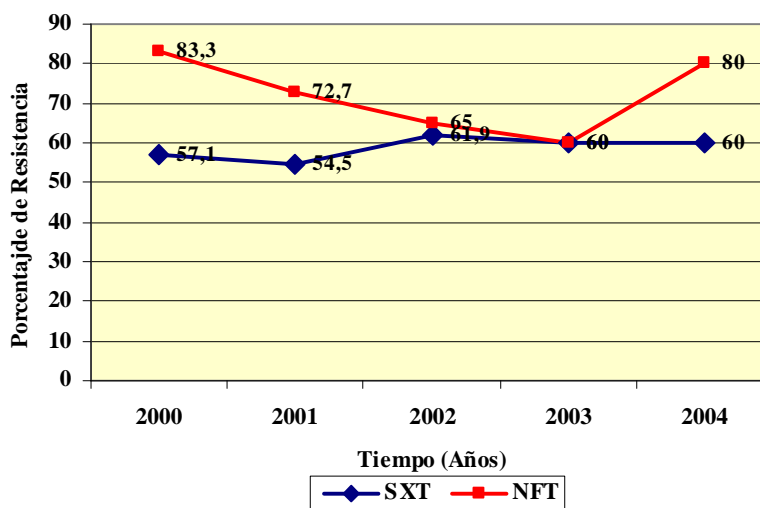


Gráfico N°20. Tendencia de la resistencia de *Proteus spp* a quinolonas y fluoroquinolonas, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004

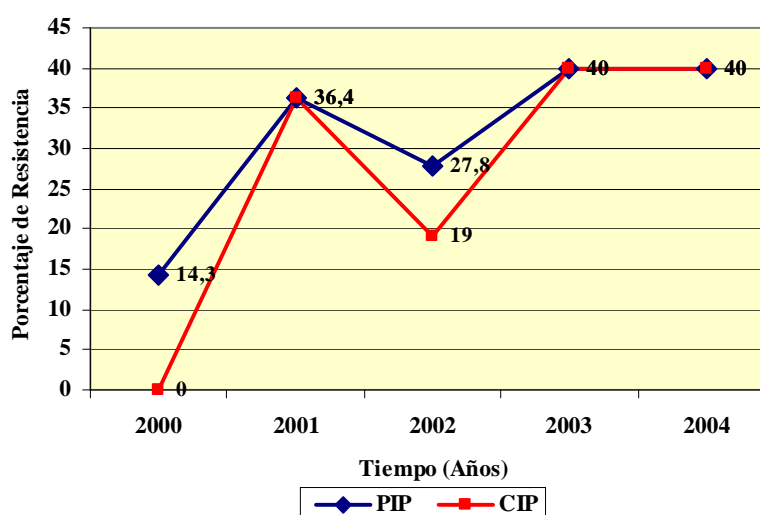


Gráfico N°21. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* hacia ampicilina y ampicilina/sulbactam, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

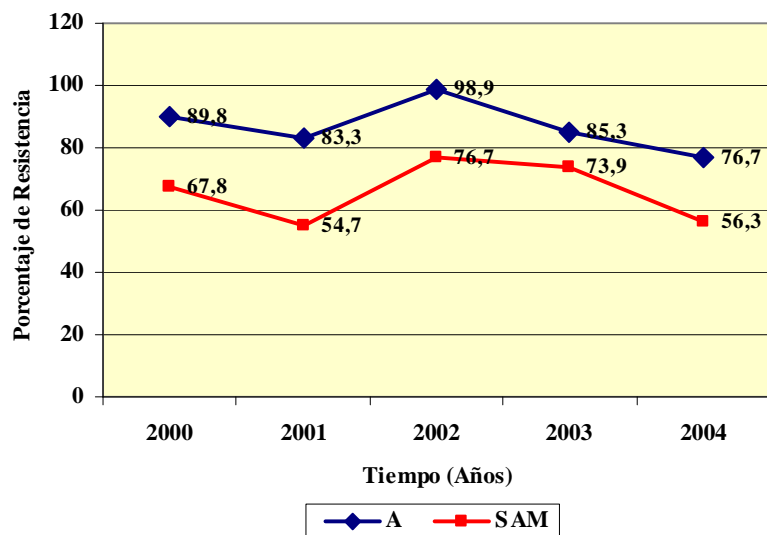


Gráfico N°22. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* a cefalosporinas, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

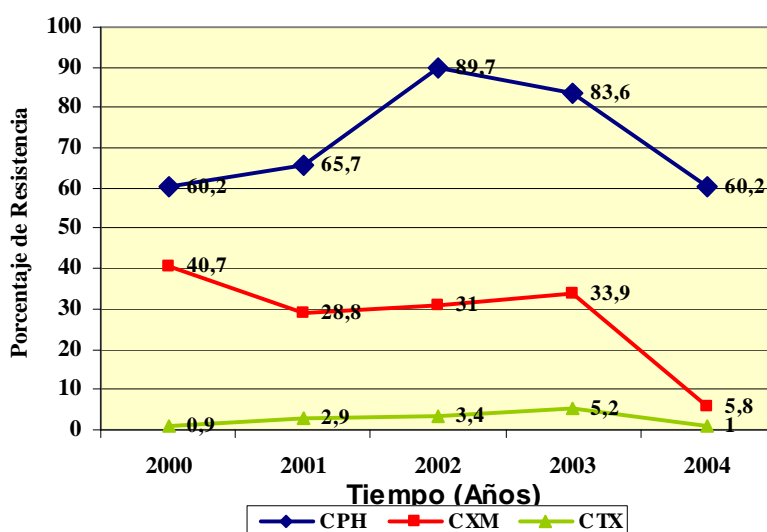


Gráfico N°23. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* hacia aminoglicósidos, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

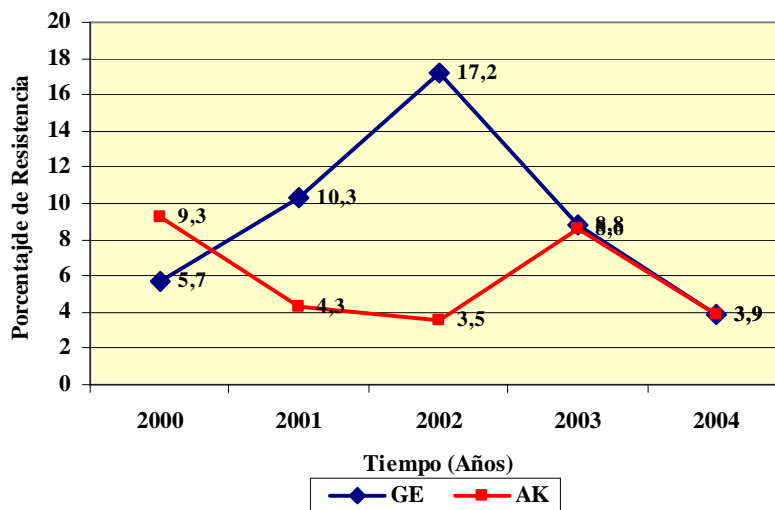


Gráfico N°24. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* a nitrofurantoina y cotrimoxazol, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

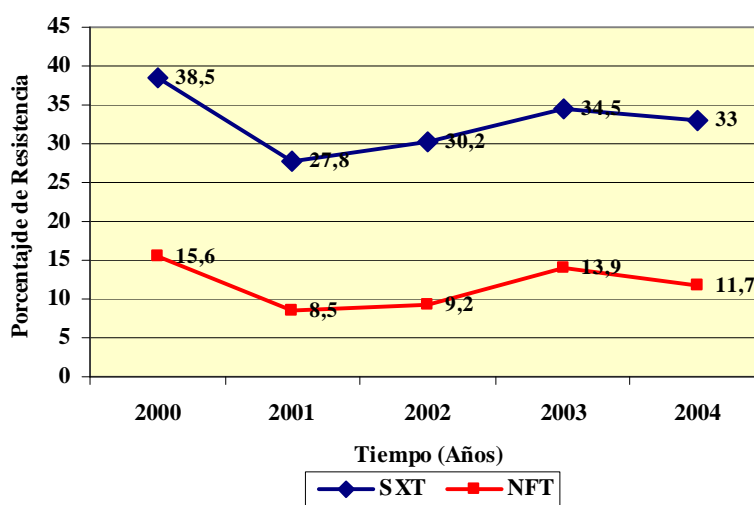


Gráfico N°25. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* a quinolonas y fluoroquinolonas, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

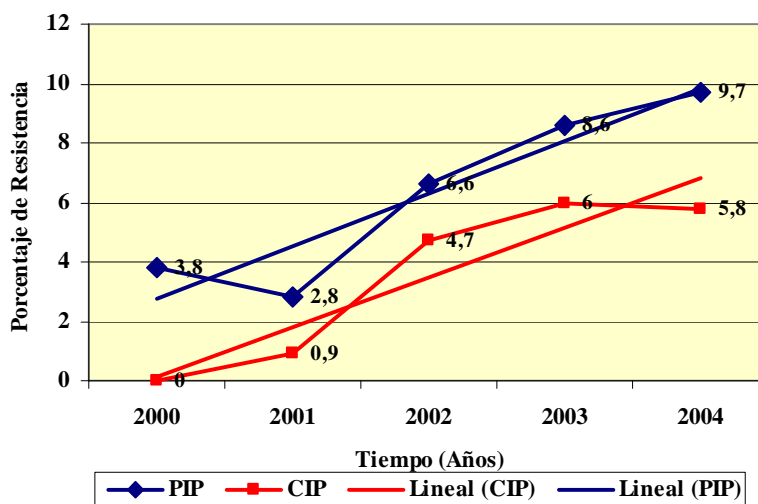


Gráfico N°26. Tendencia de la resistencia de *Klebsiella spp* hacia ampicilina/sulbactam, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

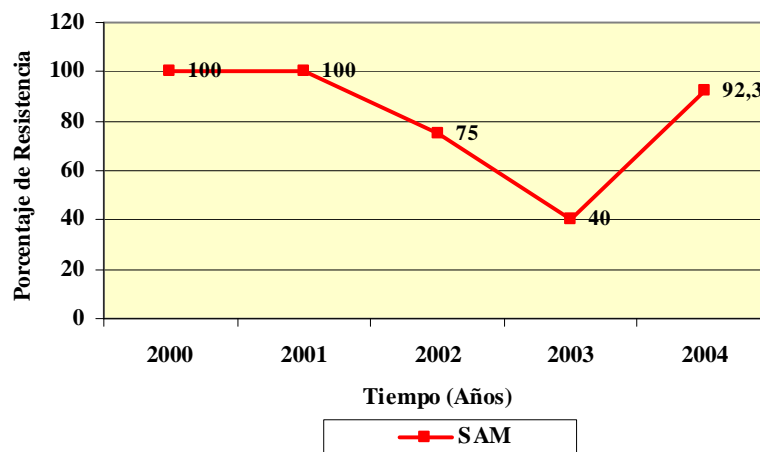


Gráfico N°27. Tendencia de la resistencia de *Klebsiella spp* a cefalosporinas, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

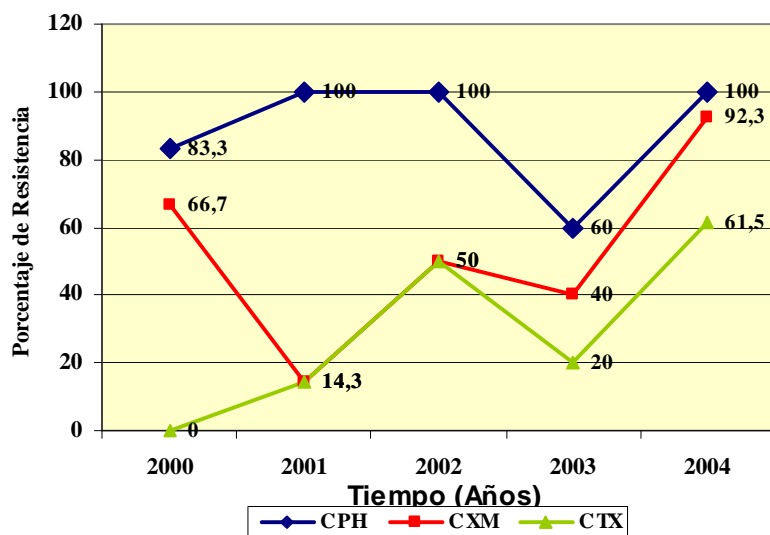


Gráfico N°28. Tendencia de la resistencia de *Klebsiella spp* hacia aminoglicósidos, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

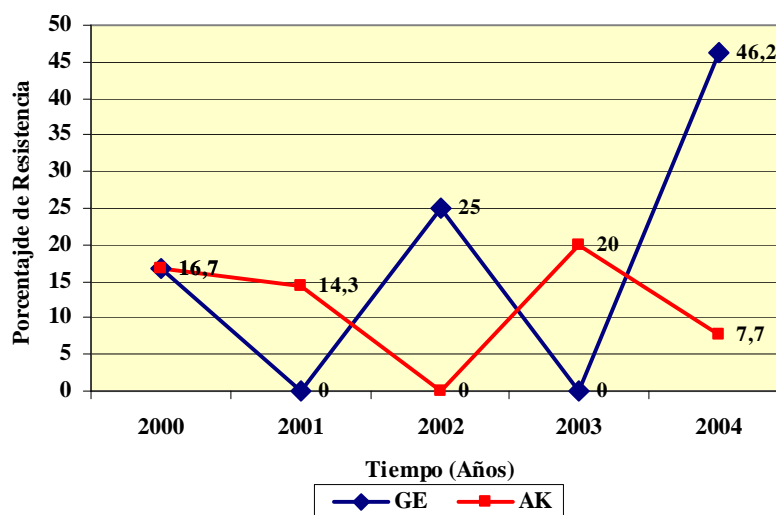


Gráfico N°29. Tendencia de la resistencia de *Klebsiella spp* a nitrofurantoina y cotrimoxazol, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

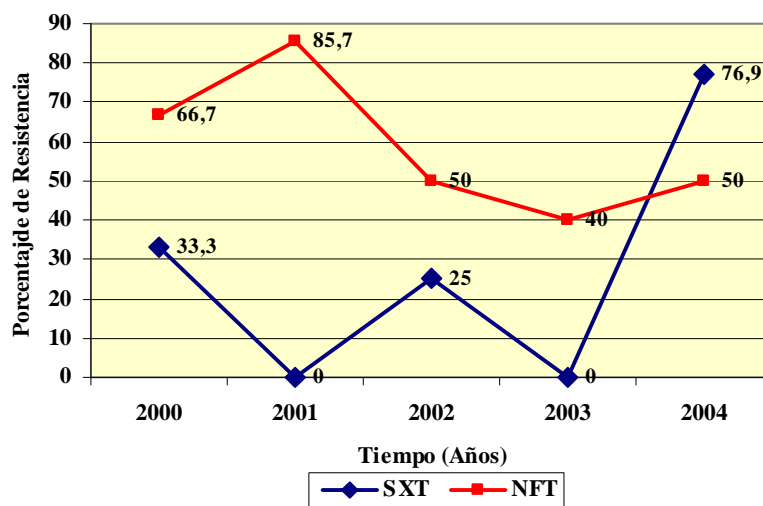


Gráfico N°30. Tendencia de la resistencia de *Klebsiella spp* a quinolonas y fluoroquinolonas, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

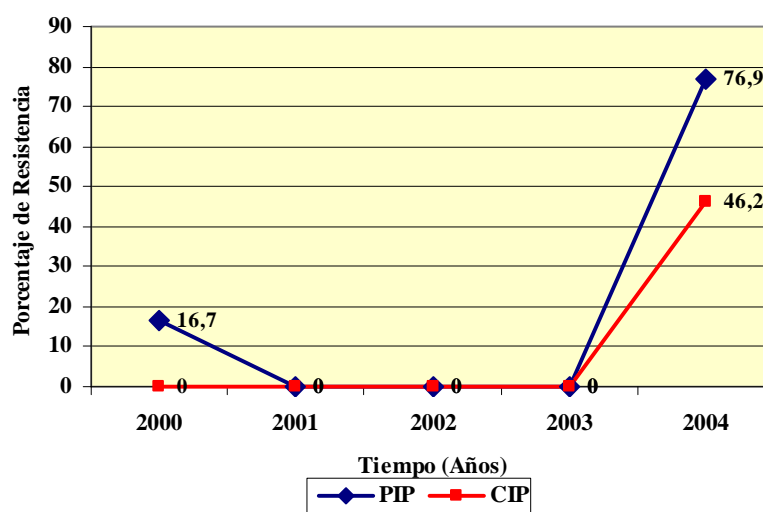


Gráfico N°31. Tendencia de la resistencia de *Proteus spp* hacia ampicilina y ampicilina/sulbactam, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

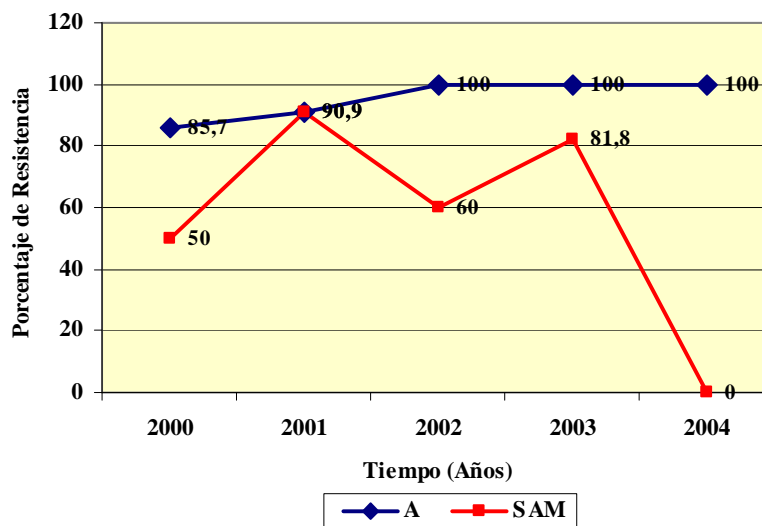


Gráfico N°32. Tendencia de la resistencia de *Proteus spp* a cefalosporinas, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

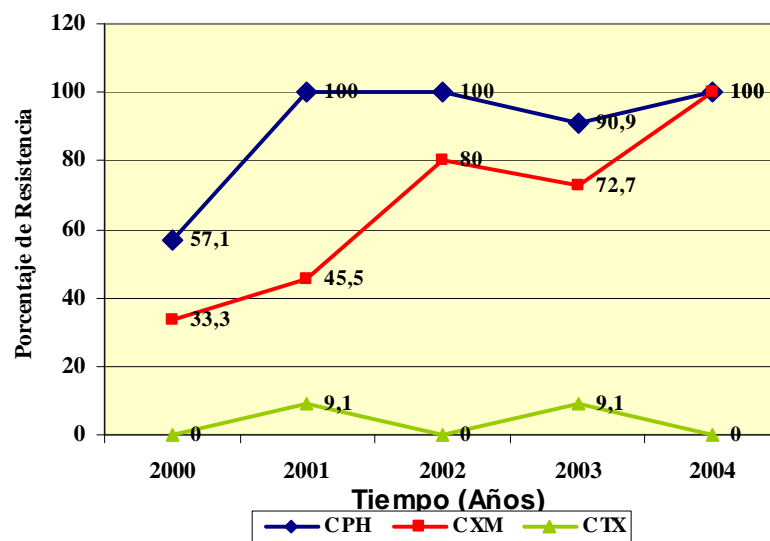


Gráfico N°33. Tendencia de la resistencia de *Proteus spp* hacia aminoglicósidos, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

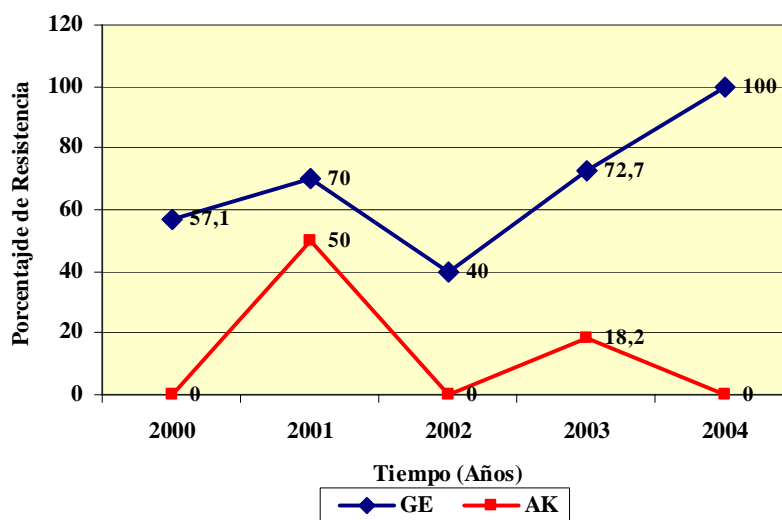


Gráfico N°34. Tendencia de la resistencia de *Proteus spp* a nitrofurantoina y cotrimoxazol, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

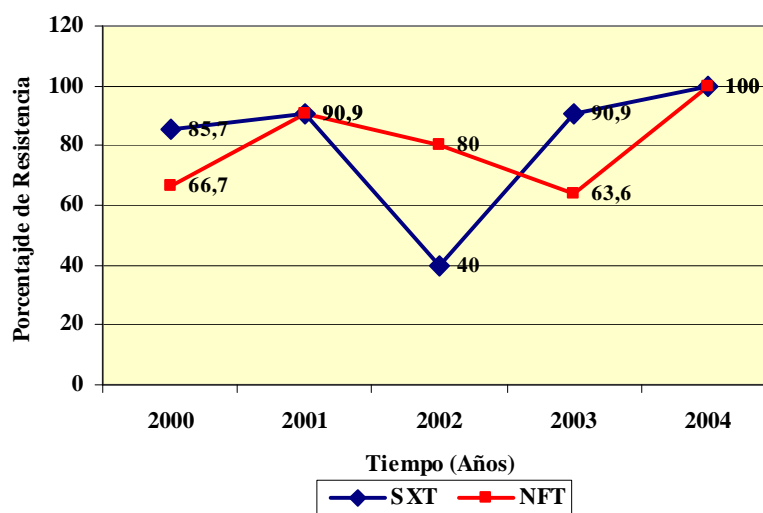


Gráfico N°35. Tendencia de la resistencia de *Proteus spp* a quinolonas y fluoroquinolonas, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 – 2004

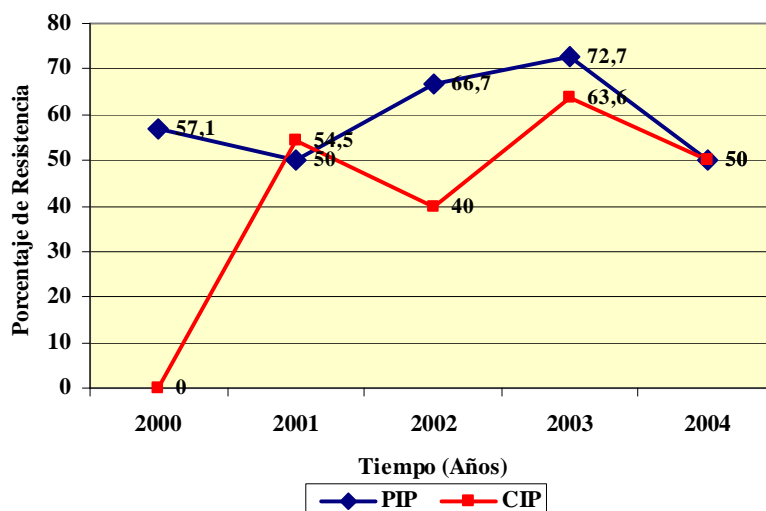
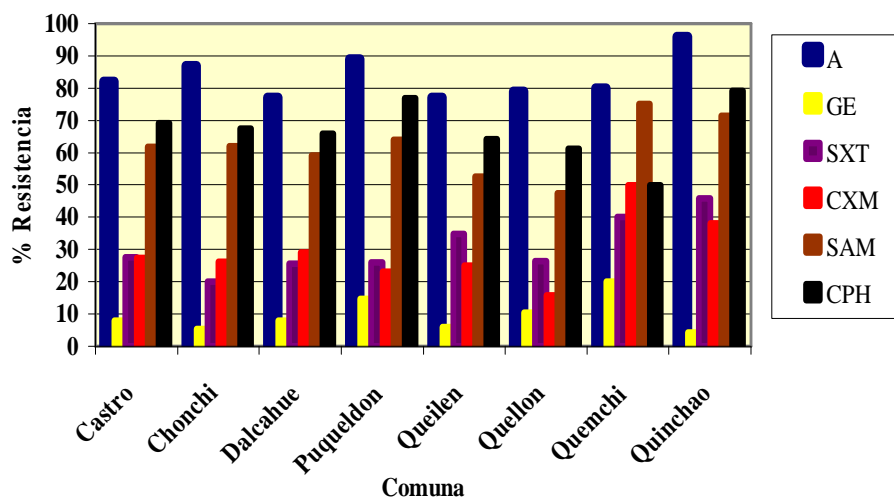
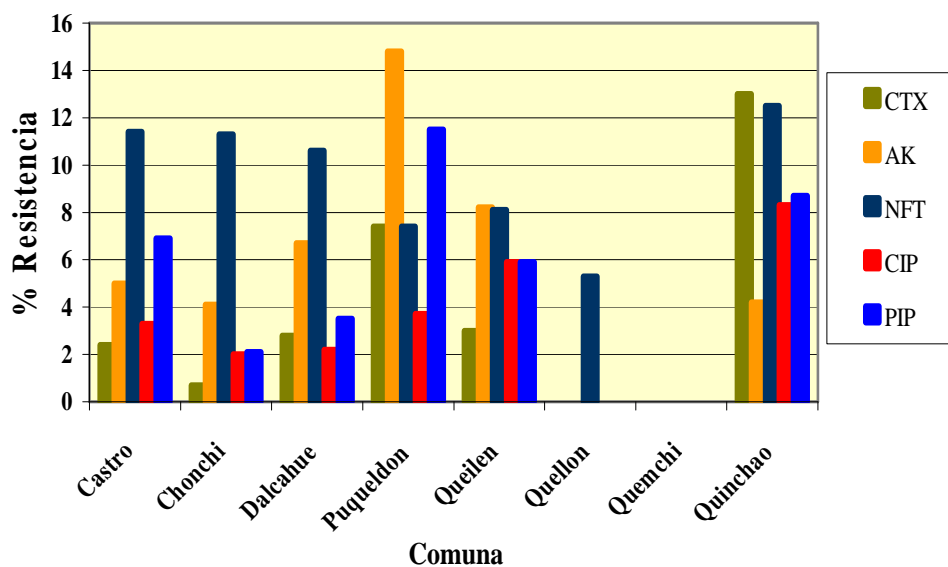


Gráfico N°36. Porcentaje de Resistencia de *Escherichia coli* Según Procedencia Geográfica, Período 2000 – 2004.



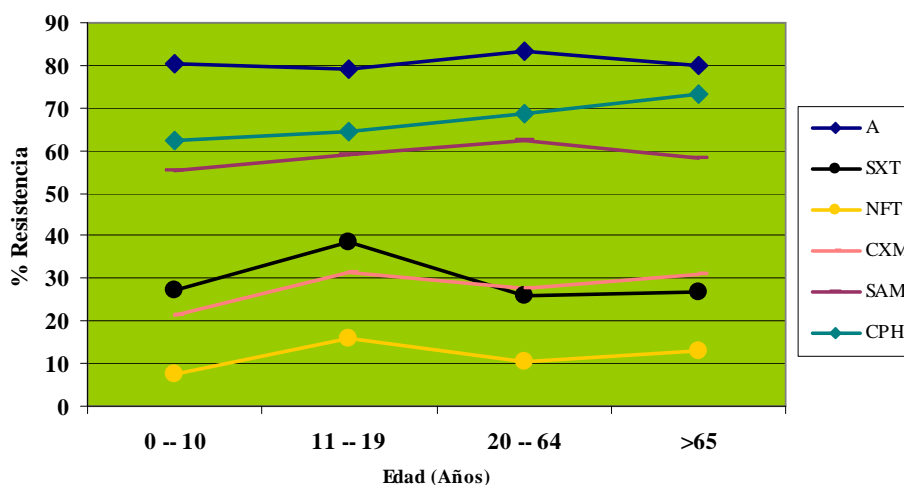
A: ampicilina, GE: gentamicina, SXT: cotrimoxazol, CXM: cefuroxima, SAM: ampicilina/sulbactam, CPH: cefadroxilo.

Gráfico N°37. Porcentaje de Resistencia de *Escherichia coli* Según Procedencia Geográfica, Período 2000 – 2004.



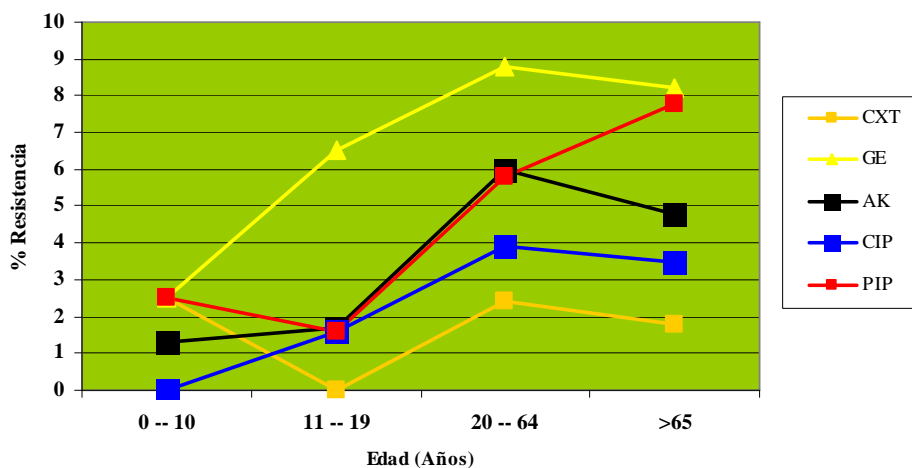
CTX: cefotaxima, AK: amikacina, NFT: nitrofurantoina, CIP: ciprofloxacino, PIP: ácido pipemídico.

Gráfico N°38. Relación entre el porcentaje de resistencia de *Escherichia coli* frente a los antibacterianos, y la edad de los pacientes a nivel ambulatorio, período 2000 – 2004.



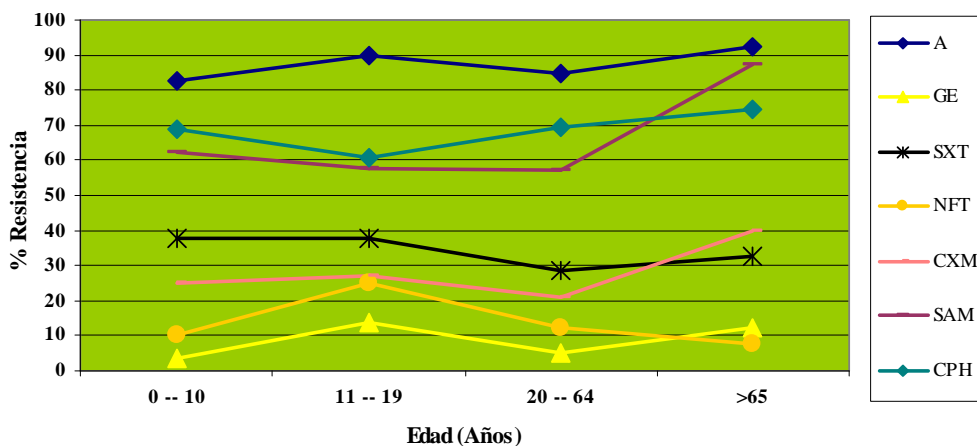
A: ampicilina, SXT: cotrimoxazol, NFT: nitrofurantoina, CXM: cefuroxima, SAM: ampicilina/sulbactam, CPH: cefadroxilo.

Gráfico N°39. Relación entre el porcentaje de resistencia de *Escherichia coli* frente a los antibacterianos, y la edad de los pacientes a nivel ambulatorio, período 2000 – 2004.



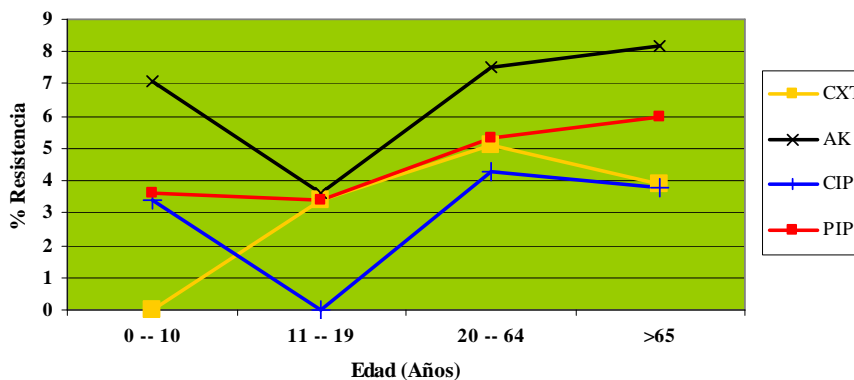
CTX: cefotaxima, GE: gentamicina, AK: amikacina, CIP: ciprofloxacino, PIP: ácido pipemídico.

Gráfico N°40. Relación entre la resistencia de *Escherichia coli* frente a los antibacterianos, y la edad de los pacientes a nivel hospitalario, período 2000 – 2004.



A: ampicilina, GE: gentamicina, SXT: cotrimoxazol, NFT: nitrofurantoina, CXM: cefuroxima, SAM: ampicilina/sulbactam, CPH: cefadroxilo.

Gráfico N°41. Relación entre la resistencia de *Escherichia coli* frente a los antibacterianos, y la edad de los pacientes a nivel hospitalario, período 2000 – 2004.



CTX: cefotaxima, AK: amikacina, CIP: ciprofloxacino, PIP: ácido pipemídico.

Gráfico 42. Evolución de la resistencia de *Escherichia coli*, aislada de muestras de orina de pacientes ambulatorios con I.T.U., a la asociación de antibacterianos en el hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé, período 2000-2004.

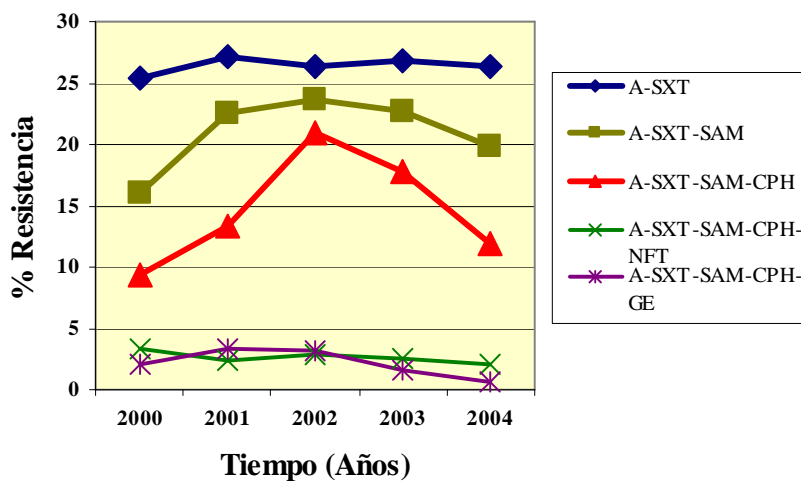


Gráfico N°43. Evolución de la resistencia de *Escherichia coli*, aislada de muestras de orina de pacientes ambulatorios con I.T.U., a la asociación de antibacterianos en el hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé, período 2000-2004.

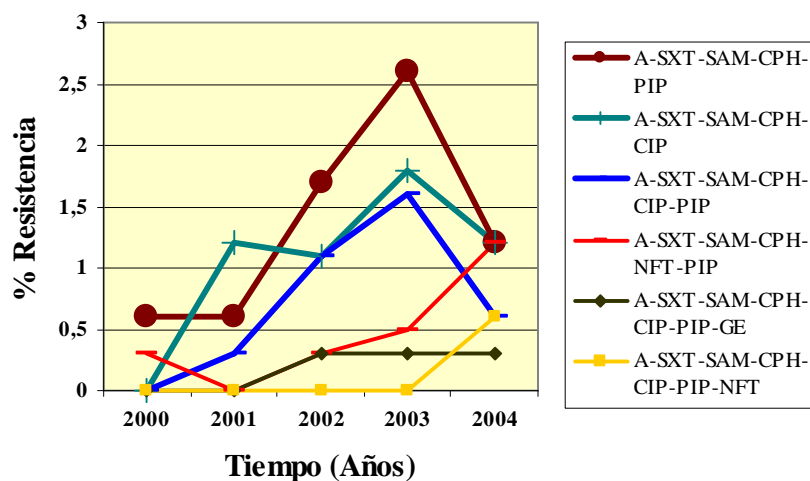


Gráfico N°44. Tendencia de la multiresistencia en cepas de *Escherichia coli* a la asociación de 5 o más antibacterianos en el sector ambulatorio de Chiloé, período 2000 – 2004.

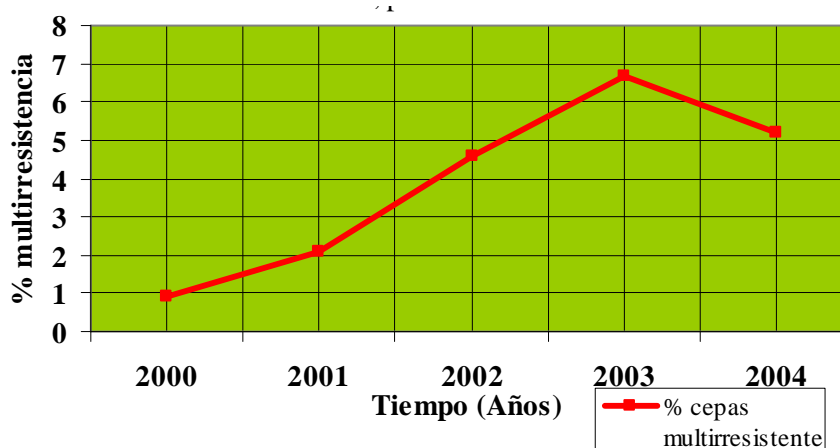


Gráfico N°45. Evolución de la resistencia de *Escherichia coli*, aislada de muestras de orina de pacientes hospitalizados con I.T.U., a la asociación de antibacterianos en el hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé, período 2000-2004.

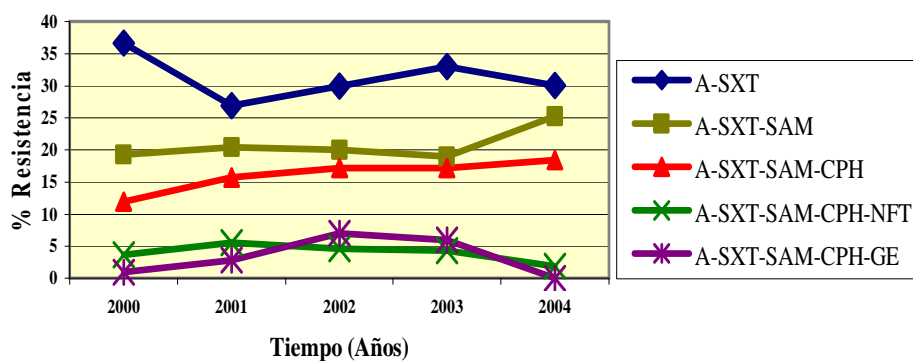


Gráfico N°46. Evolución de la resistencia de *Escherichia coli*, aislada de muestras de orina de pacientes hospitalizados con I.T.U., a la asociación de antibacterianos en el hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé, período 2000-2004.

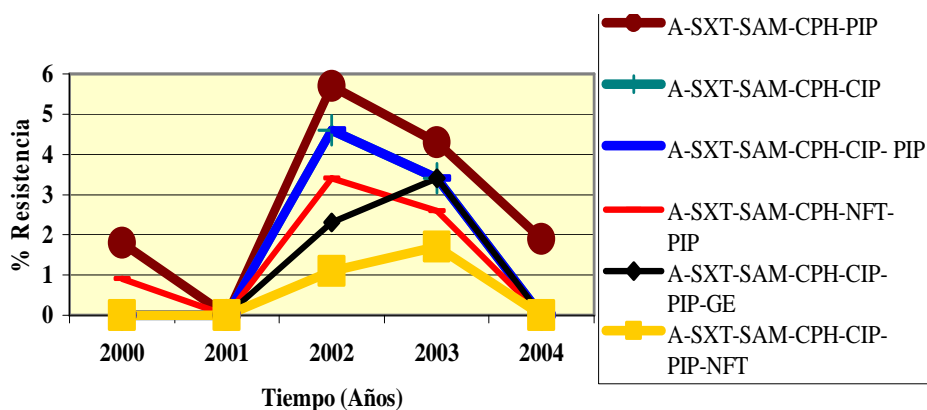


Gráfico N°47. Tendencia de la multirresistencia en cepas de *Escherichia coli* a la asociación de 5 o más antibacterianos en el sector hospitalario de Chiloé, período 2000 – 2004.

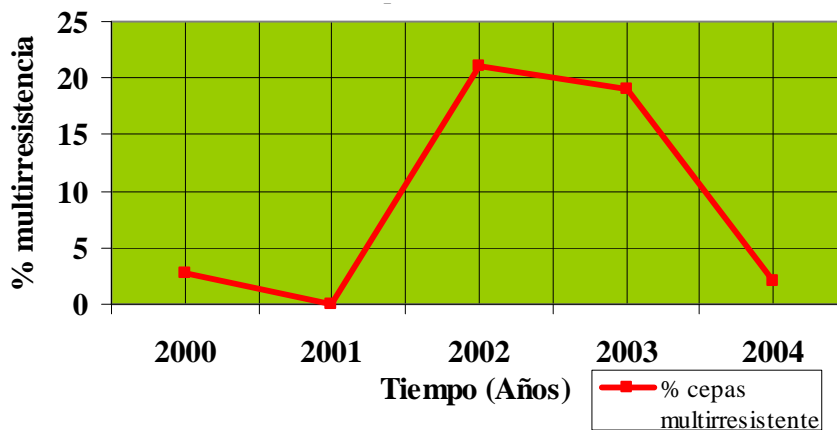


Gráfico N°48. Tendencia del consumo de antibacterianos en pacientes hospitalizados en el Hospital Augusto Riffart Keller de la ciudad de Castro, según grupo farmacológico, período 2000 – 2004

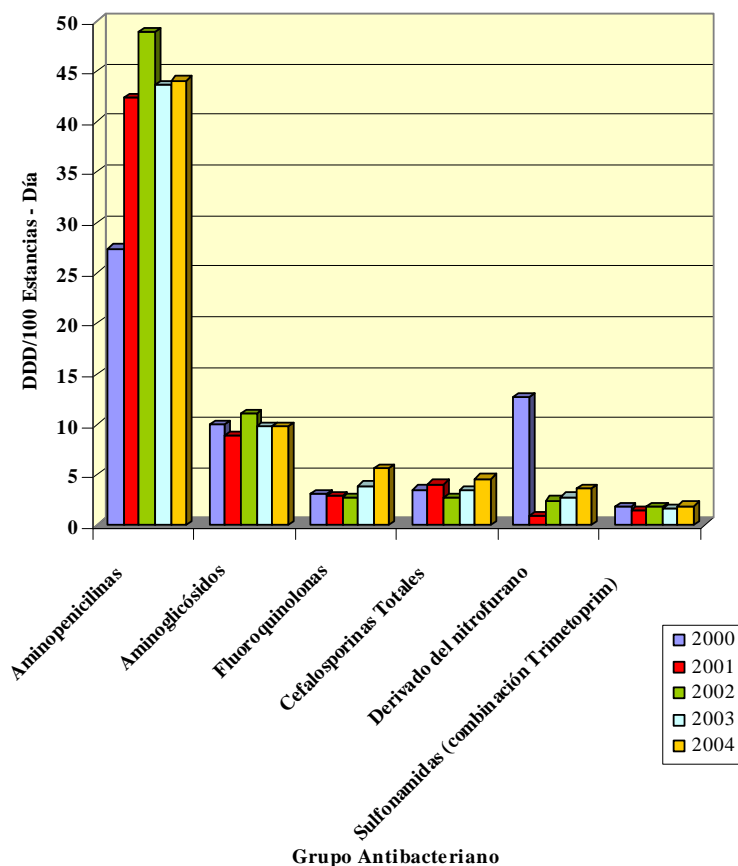


Gráfico N°49. Tendencia del consumo de cefalosporinas en pacientes hospitalizados en el Hospital Augusto Riffart Keller de la ciudad de Castro, período 2000 – 2004

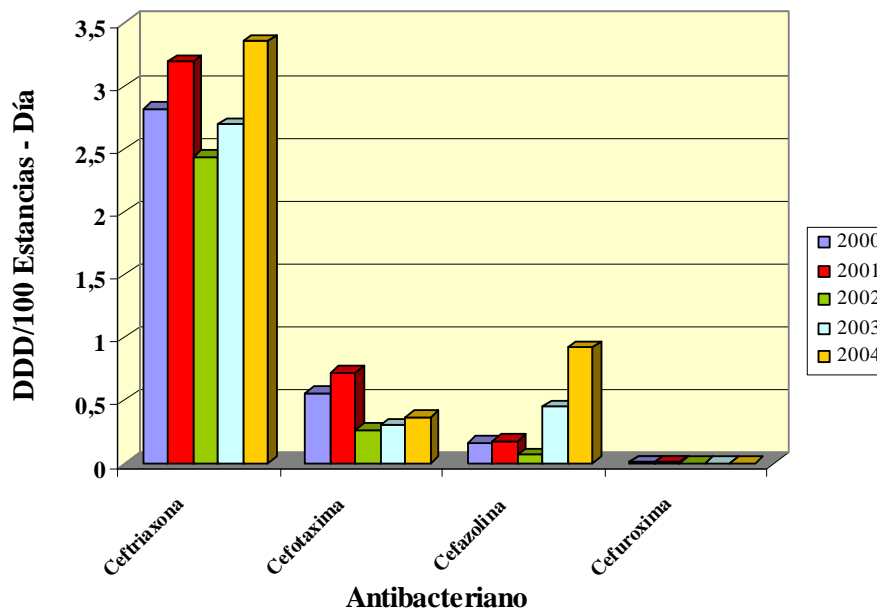


Gráfico N°50. Tendencia del consumo de antibacterianos en pacientes hospitalizados en el Hospital Augusto Riffart Keller de la ciudad de Castro, Chiloé, período 2000 – 2004

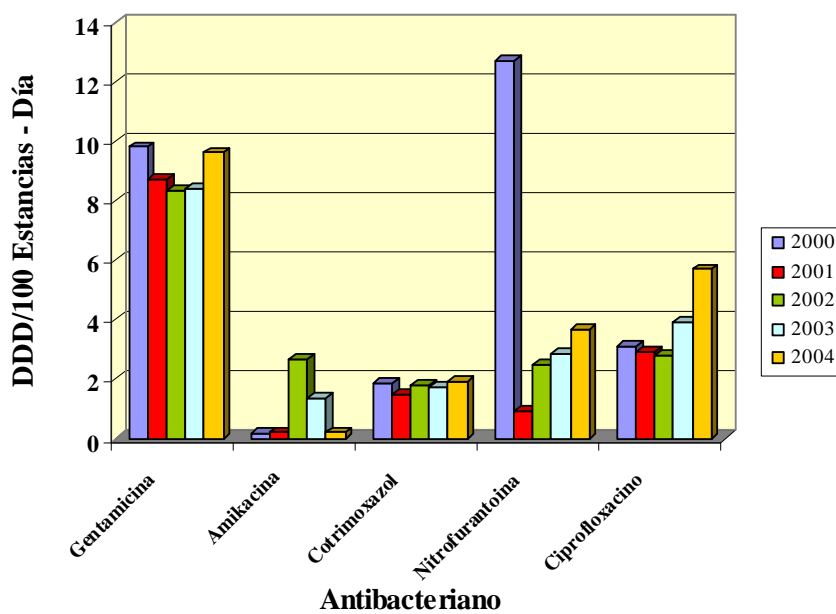


Gráfico N°51. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* hacia ampicilina y tendencia del consumo (N°D.D.D./100 Estancias – Día) de ampicilina y aminopenicilinas en el período 2000 – 2004 en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé.

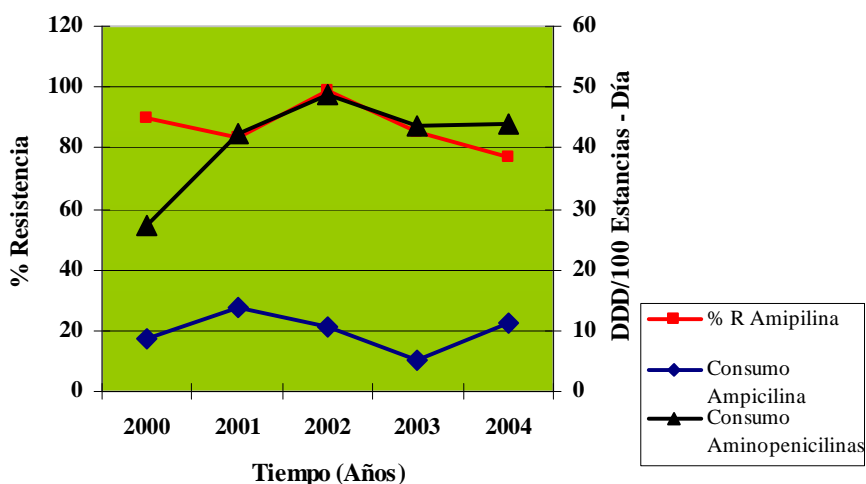


Gráfico N°52. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* a cefadroxilo y tendencia del consumo (N°D.D.D./100 Estancias – Día) de cefazolina (cefalosporina de 1° generación), en el período 2000 – 2004 en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé.

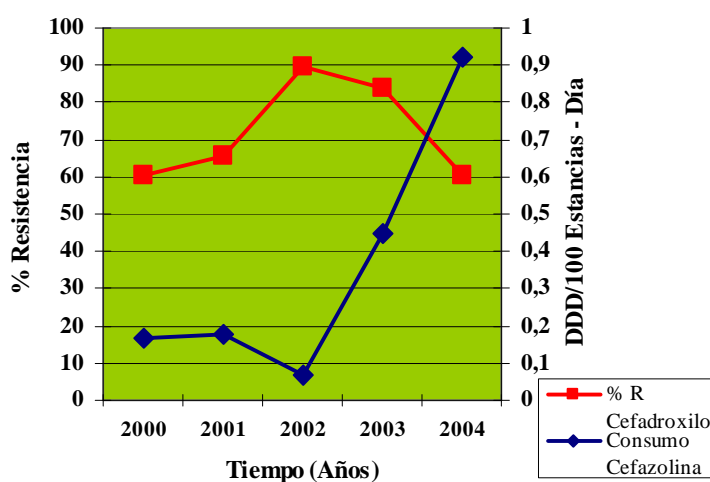


Gráfico N°53. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* a cefuroxima y tendencia del consumo (N°D.D.D./100 Estancias – Día) de cefalosporinas totales, en el período 2000 – 2004, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé.

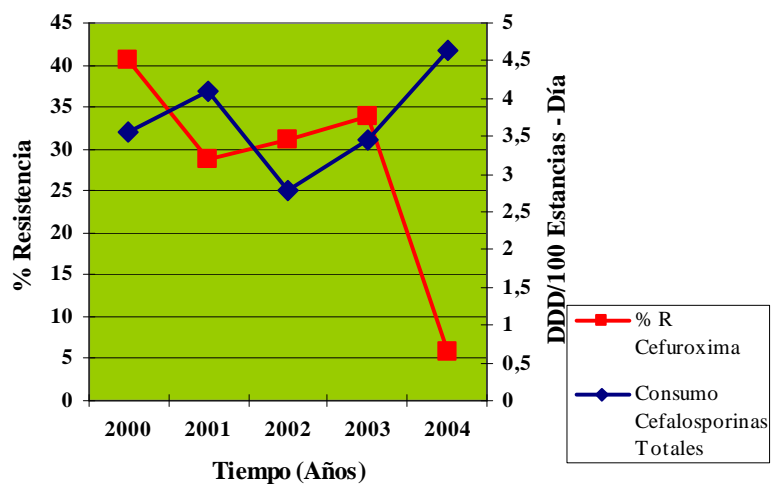


Gráfico N°54. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* a cefotaxima y tendencia del consumo (N°D.D.D./100 Estancias – Día) de cefotaxima y cefalosporinas de 3° generación, en el período 2000 – 2004 en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé.

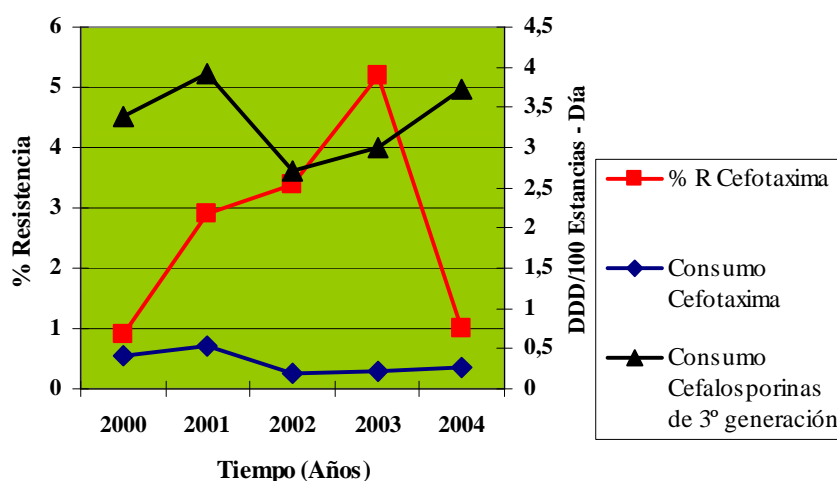


Gráfico N°55. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* a gentamicina y tendencia del consumo (N°D.D.D./100 Estancias – Día) de gentamicina y aminoglicósidos, en el período 2000 – 2004 en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé.

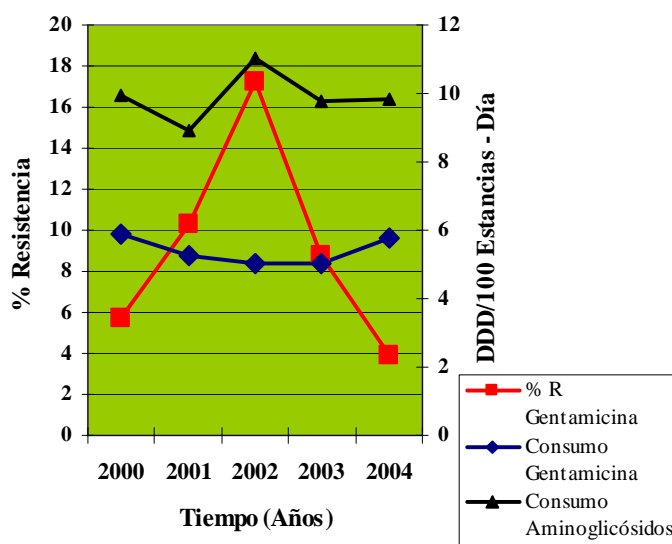


Gráfico N°56. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* hacia amikacina y tendencia del consumo (N°D.D.D./100 Estancias – Día) de amikacina y aminoglicósidos, en el período 2000 – 2004 en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé.

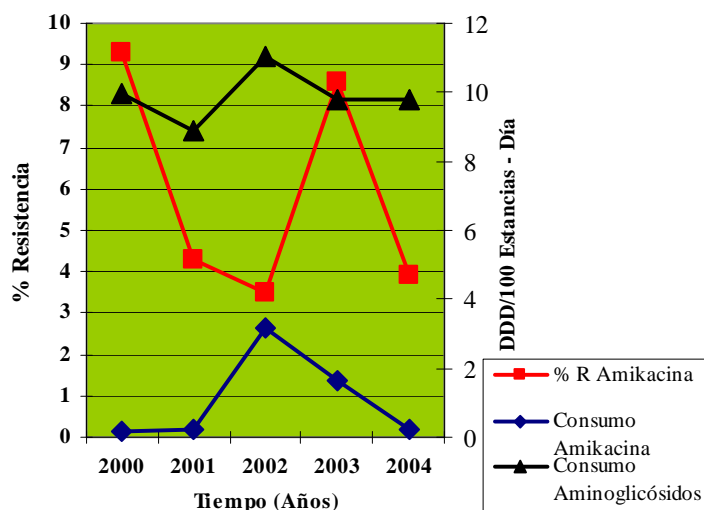


Gráfico N°57. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* a nitrofurantoina y tendencia del consumo (N°D.D.D./100 Estancias – Día) de nitrofurantoina en el período 2000 – 2004 en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé.

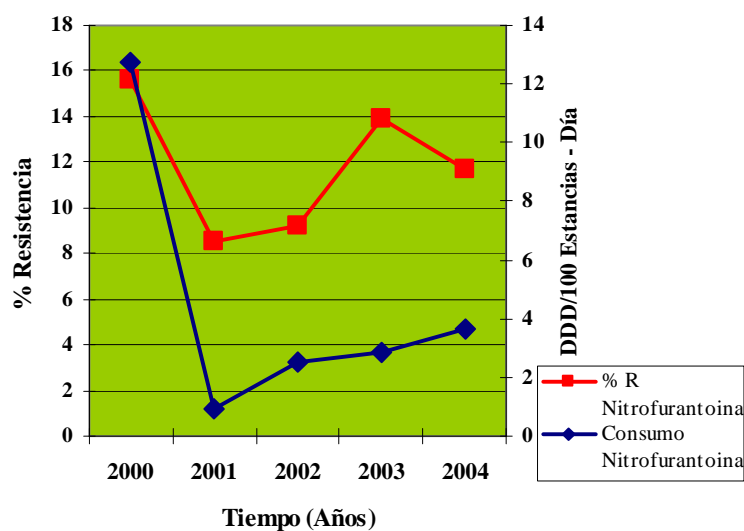


Gráfico N°58. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* a cotrimoxazol y tendencia del consumo (N°D.D.D./100 Estancias – Día) de cotrimoxazol en el período 2000 – 2004 en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé.

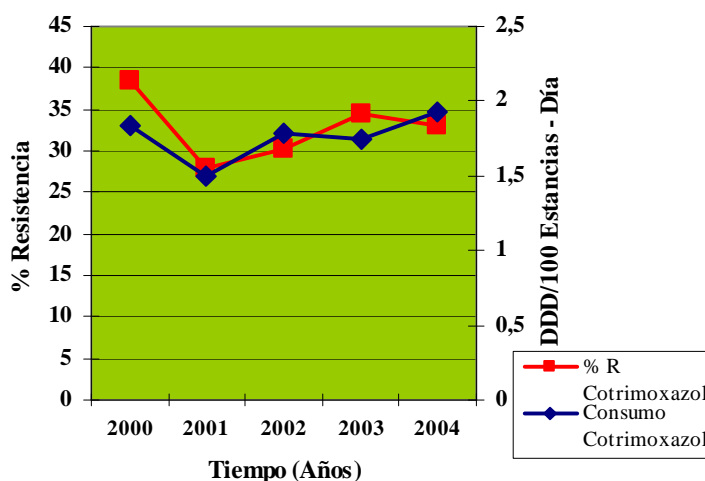
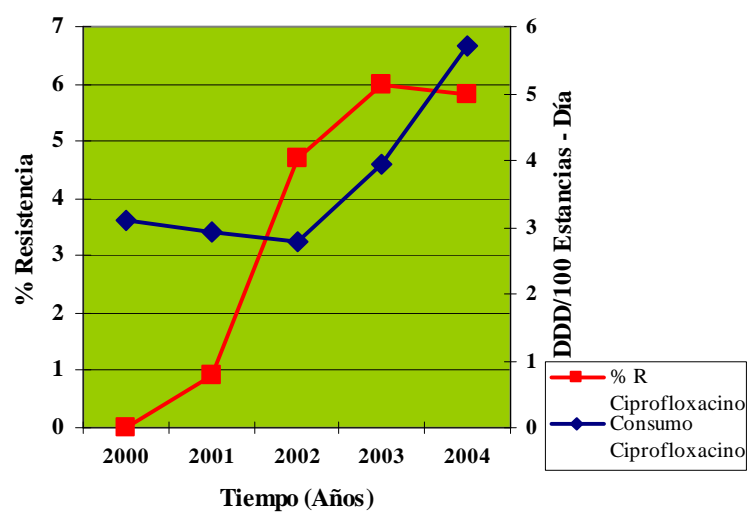


Gráfico N°59. Tendencia de la resistencia de *Escherichia coli* a ciproloxacino y tendencia del consumo (N°D.D.D./100 Estancias - Día) de ciprofloxacino en el período 2000 - 2004 en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé.



TABLAS

Tabla N°3. Frecuencia de aislamiento de los principales agentes causantes de I.T.U. a nivel Ambulatorio y Hospitalario en el Hospital Augusto Riffart de Castro, período 2000-2004.

| Agente Etiológico | Ambulatorio | | Hospitalario | | Total | |
|-------------------------|-------------|------|--------------|-----|-------|------|
| | % | n | % | n | % | n |
| <i>Escherichia coli</i> | 92,9 | 1739 | 88 | 523 | 91,8 | 2262 |
| <i>Klebsiella spp</i> | 3,1 | 58 | 5,9 | 35 | 3,8 | 93 |
| <i>Proteus spp</i> | 4 | 74 | 6,1 | 36 | 4,5 | 110 |
| Total | 100 | 1871 | 100 | 594 | 100 | 2465 |

p = 0,0006

Tabla N°4. Frecuencia de aislamientos de los principales a gentes causantes de I.T.U. a nivel Ambulatorio y Hospitalario de acuerdo al sexo en el Hospital Augusto Riffart de Castro, período 2000-2004.

| Agente Etiológico | Ambulatorio | | | | | | Hospitalario | | | | | |
|-------------------------|-------------|------|-----------|-----|-------|------|--------------|-----|-----------|----|-------|-----|
| | Femenino | | Masculino | | Total | | Femenino | | Masculino | | Total | |
| | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n |
| <i>Escherichia coli</i> | 95 | 1506 | 73 | 161 | 93 | 1667 | 91 | 449 | 62 | 43 | 88 | 492 |
| <i>Klebsiella spp</i> | 2 | 32 | 11 | 24 | 3,1 | 56 | 4,9 | 24 | 13 | 9 | 5,9 | 33 |
| <i>Proteus spp</i> | 2,5 | 39 | 16 | 35 | 4,1 | 74 | 3,7 | 18 | 25 | 17 | 6,3 | 35 |
| Total | 100 | 1577 | 100 | 220 | 100 | 1797 | 100 | 491 | 100 | 69 | 100 | 560 |

p = 0,0000

p = 0,0000

Tabla N°5. Porcentajes de resistencia de *Escherichia coli* frente a los antibacterianos, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004

| Antibacteriano* | 2000 | | 2001 | | 2002 | | 2003 | | 2004 | | Total | p | |
|-----------------|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|-------|------|--------|
| | % | n | % | N | % | n | % | n | % | n | | | |
| A | 78 | 259 | 86,7 | 293 | 94,5 | 329 | 82,4 | 318 | 70,5 | 232 | 82,6 | 1431 | 0,0000 |
| CTX | 1,5 | 5 | 2,4 | 8 | 1,4 | 5 | 5,8 | 22 | 2,1 | 7 | 2,7 | 47 | 0,0013 |
| GE | 7,5 | 24 | 16,5 | 55 | 8,7 | 30 | 4,7 | 18 | 3,3 | 11 | 8,1 | 138 | 0,0000 |
| AK | 7,6 | 25 | 8,2 | 24 | 6,3 | 22 | 5,9 | 23 | 2,1 | 7 | 6 | 101 | 0,0119 |
| SXT | 27,7 | 91 | 28 | 94 | 26,9 | 94 | 28,7 | 111 | 28 | 92 | 27,9 | 482 | 0,9905 |
| NFT | 14,2 | 47 | 11 | 37 | 10,7 | 37 | 11,3 | 43 | 9,4 | 31 | 11,3 | 195 | 0,3922 |
| CIP | 2,4 | 8 | 2,1 | 7 | 2 | 7 | 4,4 | 17 | 2,7 | 9 | 2,8 | 48 | 0,2618 |
| CXM | 36,6 | 75 | 32,8 | 110 | 27,5 | 95 | 30,6 | 118 | 10 | 33 | 27 | 431 | 0,0000 |
| SAM | 62 | 124 | 61,5 | 201 | 74,3 | 257 | 65,9 | 253 | 49,2 | 162 | 62,9 | 997 | 0,0000 |
| CPH | 56,7 | 187 | 69,2 | 202 | 87,9 | 306 | 74,7 | 289 | 52 | 171 | 68,5 | 1155 | 0,0000 |
| PIP | 4 | 13 | 4,3 | 14 | 4,2 | 13 | 5,9 | 23 | 7,3 | 24 | 5,2 | 87 | 0,2325 |

*A: ampicilina, CTX: cefotaxima, GE: gentamicina, AK: amikacina, SXT: cotrimoxazol, NFT: nitrofurantoina, CIP: ciprofloxacino, CXM: cefuroxima, SAM: ampicilina/sulbactam, CPH: cefadroxilo, PIP: ácido pipemídico.

Tabla N°6. Porcentajes de resistencia de *Klebsiella spp* frente a los antibacterianos, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004

| Antibacteriano* | 2000 | | 2001 | | 2002 | | 2003 | | 2004 | | Total | p | |
|-----------------|------|---|------|---|------|----|------|----|------|---|-------|----|--------|
| | % | n | % | N | % | n | % | n | % | n | | | |
| CTX | 25 | 3 | 11,1 | 1 | 33,3 | 4 | 0 | 0 | 20 | 2 | 17,2 | 10 | 0,1918 |
| GE | 25 | 3 | 11,1 | 1 | 25 | 3 | 13,3 | 2 | 10 | 1 | 17,2 | 10 | 0,7766 |
| AK | 25 | 3 | 0 | 0 | 16,7 | 2 | 13,3 | 2 | 10 | 1 | 13,8 | 8 | 0,5722 |
| SXT | 41,7 | 5 | 22,2 | 2 | 66,7 | 8 | 20 | 3 | 20 | 2 | 34,5 | 20 | 0,0692 |
| NFT | 75 | 9 | 11,1 | 1 | 50 | 6 | 33,3 | 5 | 30 | 3 | 41,4 | 24 | 0,0358 |
| CIP | 33,3 | 4 | 0 | 0 | 33,3 | 4 | 0 | 0 | 10 | 1 | 15,5 | 9 | 0,0335 |
| CXM | 63,6 | 7 | 22,2 | 2 | 58,3 | 7 | 33,3 | 5 | 20 | 2 | 40,4 | 23 | 0,1187 |
| SAM | 63,6 | 7 | 42,9 | 3 | 91,7 | 11 | 73,3 | 11 | 70 | 7 | 70,9 | 39 | 0,2392 |
| CPH | 66,7 | 8 | 55,6 | 5 | 83,3 | 10 | 73,3 | 11 | 90 | 9 | 74,1 | 43 | 0,4314 |
| PIP | 45,5 | 5 | 0 | 0 | 27,3 | 3 | 6,7 | 1 | 10 | 1 | 17,9 | 10 | 0,0399 |

*A: ampicilina, CTX: cefotaxima, GE: gentamicina, AK: amikacina, SXT: cotrimoxazol, NFT: nitrofurantoina, CIP: ciprofloxacino, CXM: cefuroxima, SAM: ampicilina/sulbactam, CPH: cefadroxilo, PIP: ácido pipemídico.

Tabla N°7. Porcentajes de resistencia de *Proteus spp* frente a los antibacterianos, a nivel ambulatorio, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004

| Antibacteriano* | 2000 | | 2001 | | 2002 | | 2003 | | 2004 | | Total | p | |
|-----------------|------|---|------|---|------|----|------|----|------|----|-------|----|--------|
| | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | | | |
| A | 57,1 | 4 | 72,7 | 8 | 71,4 | 15 | 85 | 17 | 86,7 | 13 | 77 | 57 | 0,4692 |
| CTX | 14,3 | 1 | 20 | 2 | 14,3 | 3 | 5 | 1 | 13,3 | 2 | 12,3 | 9 | 0,7995 |
| GE | 33,3 | 2 | 27,3 | 3 | 55 | 11 | 55 | 11 | 40 | 6 | 45,8 | 33 | 0,4835 |
| AK | 16,7 | 1 | 27,3 | 3 | 14,3 | 3 | 10 | 2 | 13,3 | 2 | 15,1 | 11 | 0,7836 |
| SXT | 57,1 | 4 | 54,5 | 6 | 61,9 | 13 | 60 | 12 | 60 | 9 | 59,5 | 44 | 0,9961 |
| NFT | 83,3 | 5 | 72,7 | 8 | 65 | 13 | 60 | 12 | 80 | 12 | 69,4 | 50 | 0,6598 |
| CIP | 0 | 0 | 36,4 | 4 | 19 | 4 | 40 | 8 | 40 | 6 | 29,7 | 22 | 0,1913 |
| CXM | 50 | 3 | 30 | 3 | 47,6 | 10 | 40 | 8 | 60 | 9 | 45,8 | 33 | 0,6330 |
| SAM | 50 | 3 | 50 | 5 | 57,1 | 12 | 70 | 14 | 66,7 | 10 | 61,1 | 44 | 0,7670 |
| CPH | 71,4 | 5 | 100 | 9 | 85,7 | 18 | 90 | 18 | 73,3 | 11 | 84,7 | 61 | 0,3392 |
| PIP | 14,3 | 1 | 36,4 | 4 | 27,8 | 5 | 40 | 8 | 40 | 6 | 33,8 | 24 | 0,7143 |

*A: ampicilina, CTX: cefotaxima, GE: gentamicina, AK: amikacina, SXT: cotrimoxazol, NFT: nitrofurantoina, CIP: ciprofloxacino, CXM: cefuroxima, SAM: ampicilina/sulbactam, CPH: cefadroxilo, PIP: ácido pipemídico.

Tabla N°8. Porcentajes de resistencia de *Escherichia coli* frente a los antibacterianos, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004

| Antibacteriano* | 2000 | | 2001 | | 2002 | | 2003 | | 2004 | | Total | p | |
|-----------------|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|-------|-----|--------|
| | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | | | |
| A | 89,8 | 97 | 83,3 | 90 | 98,9 | 86 | 85,3 | 99 | 76,7 | 79 | 86,4 | 451 | 0,0002 |
| CTX | 0,9 | 1 | 2,9 | 3 | 3,4 | 3 | 5,2 | 6 | 1 | 1 | 2,7 | 14 | 0,2459 |
| GE | 5,7 | 6 | 10,3 | 11 | 17,2 | 15 | 8,8 | 10 | 3,9 | 4 | 8,9 | 46 | 0,0153 |
| AK | 9,3 | 10 | 4,3 | 4 | 3,5 | 3 | 8,6 | 10 | 3,9 | 4 | 6,1 | 31 | 0,2334 |
| SXT | 38,5 | 42 | 27,8 | 30 | 30,2 | 26 | 34,5 | 40 | 33 | 34 | 33 | 172 | 0,5159 |
| NFT | 15,6 | 17 | 8,5 | 9 | 9,2 | 8 | 13,9 | 16 | 11,7 | 12 | 11,9 | 62 | 0,4559 |
| CIP | 0 | 0 | 0,9 | 1 | 4,7 | 4 | 6 | 7 | 5,8 | 6 | 3,4 | 18 | 0,0341 |
| CXM | 40,7 | 24 | 28,8 | 30 | 31 | 27 | 33,9 | 39 | 5,8 | 6 | 26,9 | 126 | 0,0000 |
| SAM | 67,8 | 40 | 54,7 | 58 | 76,7 | 66 | 73,9 | 85 | 56,3 | 58 | 65,5 | 307 | 0,0013 |
| CPH | 60,2 | 65 | 65,7 | 65 | 89,7 | 78 | 83,6 | 97 | 60,2 | 62 | 71,5 | 367 | 0,0000 |
| PIP | 3,8 | 4 | 2,8 | 3 | 6,6 | 5 | 8,6 | 10 | 9,7 | 10 | 6,3 | 32 | 0,1633 |

*A: ampicilina, CTX: cefotaxima, GE: gentamicina, AK: amikacina, SXT: cotrimoxazol, NFT: nitrofurantoina, CIP: ciprofloxacino, CXM: cefuroxima, SAM: ampicilina/sulbactam, CPH: cefadroxilo, PIP: ácido pipemídico.

Tabla N°9. Porcentajes de resistencia de *Klebsiella spp* frente a los antibacterianos, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004

| Antibacteriano* | 2000 | | 2001 | | 2002 | | 2003 | | 2004 | | Total | p | |
|-----------------|------|---|------|---|------|---|------|---|------|----|-------|----|--------|
| | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | | | |
| CTX | 0 | 0 | 14,3 | 1 | 50 | 2 | 20 | 1 | 61,5 | 8 | 35,3 | 12 | 0,0639 |
| GE | 16,7 | 1 | 0 | 0 | 25 | 1 | 0 | 0 | 46,2 | 6 | 22,9 | 8 | 0,1033 |
| AK | 16,7 | 1 | 14,3 | 1 | 0 | 0 | 20 | 1 | 7,7 | 1 | 11,4 | 4 | 0,8652 |
| SXT | 33,3 | 2 | 0 | 0 | 25 | 1 | 0 | 0 | 76,9 | 10 | 37,1 | 13 | 0,0028 |
| NFT | 66,7 | 4 | 85,7 | 6 | 50 | 2 | 40 | 2 | 50 | 6 | 58,8 | 20 | 0,4797 |
| CIP | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 46,2 | 6 | 17,1 | 6 | 0,0156 |
| CXM | 66,7 | 4 | 14,3 | 1 | 50 | 2 | 40 | 2 | 92,3 | 12 | 60 | 21 | 0,0120 |
| SAM | 100 | 6 | 100 | 7 | 75 | 3 | 40 | 2 | 92,3 | 12 | 85,7 | 30 | 0,0212 |
| CPH | 83,3 | 5 | 100 | 7 | 100 | 4 | 60 | 3 | 100 | 13 | 91,4 | 32 | 0,0598 |
| PIP | 16,7 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 76,9 | 10 | 33,3 | 11 | 0,0008 |

*CTX: cefotaxima, GE: gentamicina, AK: amikacina, SXT: cotrimoxazol, NFT: nitrofurantoina, CIP: ciprofloxacino, CXM: cefuroxima, SAM: ampicilina/sulbactam, CPH: cefadroxilo, PIP: ácido pipemídico.

Tabla N°10. Porcentajes de resistencia de *Proteus spp* frente a los antibacterianos, a nivel hospitalario, en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004

| Antibacteriano* | 2000 | | 2001 | | 2002 | | 2003 | | 2004 | | Total | p | |
|-----------------|------|---|------|----|------|---|------|----|------|---|-------|----|--------|
| | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | | | |
| A | 85,7 | 6 | 90,9 | 10 | 100 | 5 | 100 | 11 | 100 | 2 | 94,4 | 34 | 0,6739 |
| CTX | 0 | 0 | 9,1 | 1 | 0 | 0 | 9,1 | 1 | 0 | 0 | 5,6 | 2 | 0,8533 |
| GE | 57,1 | 4 | 70 | 7 | 40 | 2 | 72,7 | 8 | 100 | 2 | 65,7 | 23 | 0,5477 |
| AK | 0 | 0 | 50 | 5 | 0 | 0 | 18,2 | 2 | 0 | 0 | 20 | 7 | 0,0575 |
| SXT | 85,7 | 6 | 90,9 | 10 | 40 | 2 | 90,9 | 10 | 100 | 2 | 83,3 | 30 | 0,0881 |
| NFT | 66,7 | 4 | 90,9 | 10 | 80 | 4 | 63,6 | 7 | 100 | 2 | 77,1 | 27 | 0,5074 |
| CIP | 0 | 0 | 54,5 | 6 | 40 | 2 | 63,6 | 7 | 50 | 1 | 44,4 | 16 | 0,1008 |
| CXM | 33,3 | 2 | 45,5 | 5 | 80 | 4 | 72,7 | 8 | 100 | 2 | 60 | 21 | 0,2263 |
| SAM | 50 | 3 | 90,9 | 10 | 60 | 3 | 81,8 | 9 | 0 | 0 | 71,4 | 25 | 0,0541 |
| CPH | 57,1 | 4 | 100 | 8 | 100 | 5 | 90,9 | 10 | 100 | 2 | 87,9 | 29 | 0,0789 |
| PIP | 57,1 | 4 | 50 | 5 | 66,7 | 2 | 72,7 | 8 | 50 | 1 | 60,6 | 20 | 0,8574 |

*A: ampicilina, CTX: cefotaxima, GE: gentamicina, AK: amikacina, SXT: cotrimoxazol, NFT: nitrofurantoina, CIP: ciprofloxacino, CXM: cefuroxima, SAM: ampicilina/sulbactam, CPH: cefadroxilo, PIP: ácido pipemídico.

Tabla N°11. Porcentaje de resistencia de *Escherichia coli* hacia antibacterianos según procedencia geográfica de la muestra, en sector ambulatorio, período 2000 – 2004.

| Procedencia | A | | | CTX | | | GE | | | AK | | | SXT | | | NFT | | |
|-------------|------------|-----|-------|------------|-----|-------|------------|-----|-------|------------|-----|-------|------------|-----|-------|------------|-----|-------|
| | % | (n) | Total | % | (n) | Total | % | (n) | Total | % | (n) | Total | % | (n) | Total | % | (n) | Total |
| Castro | 82 | 369 | 450 | 2,4 | 11 | 449 | 8 | 35 | 443 | 5 | 22 | 436 | 28 | 124 | 449 | 11 | 51 | 447 |
| Chonchi | 87 | 130 | 150 | 0,7 | 1 | 149 | 5 | 8 | 148 | 4,1 | 6 | 145 | 20 | 30 | 150 | 11 | 17 | 150 |
| Dalcahue | 77 | 246 | 321 | 2,8 | 9 | 318 | 8 | 25 | 315 | 6,7 | 21 | 314 | 26 | 82 | 321 | 11 | 34 | 332 |
| Puqueldon | 89 | 24 | 27 | 7,4 | 2 | 27 | 15 | 4 | 27 | 15 | 4 | 27 | 26 | 7 | 27 | 7 | 2 | 27 |
| Queilen | 77 | 78 | 102 | 3 | 3 | 101 | 6 | 6 | 100 | 8,2 | 8 | 97 | 35 | 35 | 101 | 8 | 8 | 99 |
| Quellon | 79 | 15 | 19 | | 0 | 19 | 11 | 2 | 19 | | 0 | 18 | 26 | 5 | 19 | 5 | 1 | 19 |
| Quemchi | 80 | 4 | 5 | | 0 | 5 | 20 | 1 | 5 | | 0 | 5 | 40 | 2 | 5 | | 0 | 5 |
| Quinchao | 96 | 23 | 24 | 13 | 3 | 24 | 4 | 1 | 24 | 4,2 | 1 | 24 | 46 | 11 | 24 | 13 | 3 | 24 |
| TOTAL | 81 | 889 | 1098 | 2,7 | 29 | 1092 | 8 | 82 | 1081 | 5,8 | 62 | 1066 | 27 | 296 | 1096 | 11 | 116 | 1093 |
| | p = 0,0648 | | | p = 0,0440 | | | p = 0,6323 | | | p = 0,3127 | | | p = 0,1030 | | | p = 0,9193 | | |
| Procedencia | CIP | | | CXM | | | SAM | | | CPH | | | PIP | | | | | |
| | % | (n) | Total | % | (n) | Total | % | (n) | Total | % | (n) | Total | % | (n) | Total | | | |
| Castro | 3 | 15 | 451 | 28 | 111 | 404 | 62 | 244 | 395 | 69 | 303 | 438 | 6,9 | 30 | 436 | | | |
| Chonchi | 2 | 3 | 149 | 26 | 34 | 130 | 62 | 80 | 129 | 67 | 97 | 144 | 2,1 | 3 | 145 | | | |
| Dalcahue | 2 | 7 | 319 | 29 | 88 | 302 | 59 | 176 | 298 | 66 | 206 | 313 | 3,5 | 11 | 318 | | | |
| Puqueldon | 4 | 1 | 27 | 23 | 6 | 26 | 64 | 16 | 25 | 77 | 20 | 26 | 12 | 3 | 26 | | | |
| Queilen | 6 | 6 | 102 | 25 | 24 | 96 | 53 | 51 | 97 | 64 | 63 | 98 | 5,9 | 6 | 101 | | | |
| Quellon | | 0 | 19 | 16 | 3 | 19 | 47 | 9 | 19 | 61 | 11 | 18 | | 0 | 19 | | | |
| Quemchi | | 0 | 5 | 50 | 2 | 4 | 75 | 3 | 4 | 50 | 2 | 4 | | 0 | 5 | | | |
| Quinchao | 8 | 2 | 24 | 38 | 8 | 21 | 71 | 15 | 21 | 79 | 19 | 24 | 8,7 | 2 | 23 | | | |
| TOTAL | p = 0,4139 | | | p = 0,7110 | | | p = 0,5375 | | | p = 0,6769 | | | p = 0,1145 | | | | | |

Tabla N°12. Agrupación de pacientes según rango de edad y relación de la resistencia por parte de *Escherichia coli* en cada grupo, sector ambulatorio en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004.

| Antibacteriano* | Edad (años) | | | | p |
|-----------------|-------------|----------|----------|------|--------|
| | 0 -- 10 | 11 -- 19 | 20 -- 64 | >65 | |
| A | 80,2 | 79 | 83,2 | 80,1 | 0,6938 |
| CXT | 2,5 | 0 | 2,4 | 1,8 | 0,6294 |
| GE | 2,5 | 6,5 | 8,8 | 8,2 | 0,2759 |
| AK | 1,3 | 1,7 | 6 | 4,8 | 0,2045 |
| SXT | 27,2 | 38,7 | 25,9 | 26,7 | 0,2038 |
| NFT | 7,5 | 16,1 | 10,5 | 12,9 | 0,3330 |
| CIP | 0 | 1,6 | 3,9 | 3,5 | 0,2637 |
| CXM | 21,3 | 31,6 | 27,7 | 30,8 | 0,4477 |
| SAM | 55,4 | 58,9 | 62,4 | 58,1 | 0,5832 |
| CPH | 62,3 | 64,4 | 68,7 | 73,2 | 0,3238 |
| PIP | 2,5 | 1,6 | 5,8 | 7,8 | 0,2562 |

*A: ampicilina, CTX: cefotaxima, GE: gentamicina, AK: amikacina, SXT: cotrimoxazol, NFT: nitrofurantoina, CIP: ciprofloxacino, CXM: cefuroxima, SAM: ampicilina/sulbactam, CPH: cefadroxilo, PIP: ácido pipemídico.

Tabla N°13. Agrupación de pacientes según rango de edad y relación de la resistencia por parte de *Escherichia coli* en cada grupo, sector hospitalario en el Hospital Augusto Riffart Keller en la ciudad de Castro, Chiloé; período 2000 - 2004.

| Antibacteriano* | Edad (años) | | | | p |
|-----------------|-------------|----------|----------|------|--------|
| | 0 -- 10 | 11 -- 19 | 20 -- 64 | >65 | |
| A | 82,8 | 89,7 | 84,8 | 92,3 | 0,4812 |
| CXT | 0 | 3,4 | 5,1 | 3,9 | 0,6497 |
| GE | 3,4 | 13,8 | 5,1 | 12 | 0,1664 |
| AK | 7,1 | 3,6 | 7,5 | 8,2 | 0,8864 |
| SXT | 37,9 | 37,9 | 28,8 | 32,7 | 0,6568 |
| NFT | 10,3 | 25 | 12,4 | 7,7 | 0,1588 |
| CIP | 3,4 | 0 | 4,3 | 3,8 | 0,7304 |
| CXM | 25 | 26,9 | 20,8 | 39,6 | 0,0942 |
| SAM | 62,1 | 57,7 | 57,3 | 87,2 | 0,0029 |
| CPH | 69 | 60,7 | 69,3 | 74,5 | 0,6539 |
| PIP | 3,6 | 3,4 | 5,3 | 6 | 0,9419 |

*A: ampicilina, CTX: cefotaxima, GE: gentamicina, AK: amikacina, SXT: cotrimoxazol, NFT: nitrofurantoina, CIP: ciprofloxacino, CXM: cefuroxima, SAM: ampicilina/sulbactam, CPH: cefadroxilo, PIP: ácido pipemídico.

Tabla N°14. Porcentajes de muestras de orina de pacientes ambulatorios con infección urinaria causada por *Escherichia coli* que presentan resistencia a asociaciones de antibacterianos en el Hospital Augusto Riffart Keller de la ciudad de Castro, Chiloé, período 2000-2004.

| Antibacteriano* | 2000 | | 2001 | | 2002 | | 2003 | | 2004 | | Promedio | |
|---------------------------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|----------|-----|
| | % | n=335 | % | n=338 | % | n=350 | % | n=387 | % | n=329 | | |
| A-SXT | 25,4 | 85 | 27,2 | 92 | 26,3 | 92 | 26,9 | 104 | 26,4 | 87 | 26,5 | 460 |
| A-SXT-SAM | 16,1 | 54 | 22,5 | 76 | 23,7 | 83 | 22,7 | 88 | 19,8 | 65 | 21 | 366 |
| A-SXT-SAM-CPH | 9,3 | 31 | 13,3 | 45 | 20,9 | 73 | 17,8 | 69 | 11,9 | 39 | 14,8 | 257 |
| A-SXT-SAM-CPH-NFT | 3,3 | 11 | 2,4 | 8 | 2,9 | 10 | 2,6 | 10 | 2,1 | 7 | 2,6 | 46 |
| A-SXT-SAM-CPH-GE | 2,1 | 7 | 3,3 | 11 | 3,1 | 11 | 1,6 | 6 | 0,6 | 2 | 2,1 | 37 |
| A-SXT-SAM-CPH-PIP | 0,6 | 2 | 0,6 | 2 | 1,7 | 6 | 2,6 | 10 | 1,2 | 4 | 1,4 | 24 |
| A-SXT-SAM-CPH-CIP | 0 | 0 | 1,2 | 4 | 1,1 | 4 | 1,8 | 7 | 1,2 | 4 | 1,1 | 19 |
| A-SXT-SAM-CPH-CIP-PIP | 0 | 0 | 0,3 | 1 | 1,1 | 4 | 1,6 | 6 | 0,6 | 2 | 0,7 | 13 |
| A-SXT-SAM-CPH-NFT-PIP | 0,3 | 1 | 0 | 0 | 0,3 | 1 | 0,5 | 2 | 1,2 | 4 | 0,5 | 8 |
| A-SXT-SAM-CPH-CIP-PIP-GE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,3 | 1 | 0,3 | 1 | 0,3 | 1 | 0,2 | 3 |
| A-SXT-SAM-CPH-CIP-PIP-NFT | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,6 | 2 | 0,1 | 2 |

*A: ampicilina, GE: gentamicina, SXT: cotrimoxazol, NFT: nitrofurantoina, CIP: ciprofloxacino, SAM: ampicilina/sulbactam, CPH: cefadroxilo, PIP: ácido pipemídico.

Tabla N°15. Porcentajes de muestras de orina de pacientes hospitalizados con infección urinaria causada por *Escherichia coli* que presentan resistencia a asociaciones de antibacterianos en el Hospital Augusto Riffart Keller de la ciudad de Castro, Chiloé, período 2000-2004.

| Antibacteriano* | 2000 | | 2001 | | 2002 | | 2003 | | 2004 | | Promedio | |
|---------------------------|------|-------|------|-------|------|------|------|-------|------|-------|----------|-----|
| | % | n=109 | % | n=108 | % | n=87 | % | n=116 | % | n=103 | | |
| A-SXT | 36,7 | 40 | 26,9 | 29 | 29,9 | 26 | 33 | 38 | 30,1 | 31 | 31,4 | 164 |
| A-SXT-SAM | 19,3 | 21 | 20,4 | 22 | 20 | 17 | 19 | 22 | 25,2 | 26 | 20,7 | 108 |
| A-SXT-SAM-CPH | 11,9 | 13 | 15,7 | 17 | 17,2 | 15 | 17,2 | 20 | 18,4 | 19 | 16 | 84 |
| A-SXT-SAM-CPH-NFT | 3,7 | 4 | 5,6 | 6 | 4,6 | 4 | 4,3 | 5 | 1,9 | 2 | 4 | 21 |
| A-SXT-SAM-CPH-GE | 0,9 | 1 | 2,8 | 3 | 7 | 6 | 6 | 7 | 0 | 0 | 3,3 | 17 |
| A-SXT-SAM-CPH-PIP | 1,8 | 2 | 0 | 0 | 5,7 | 5 | 4,3 | 5 | 1,9 | 2 | 2,7 | 14 |
| A-SXT-SAM-CPH-CIP | 0 | 0 | 0 | 0 | 4,6 | 4 | 3,4 | 4 | 0 | 0 | 1,5 | 8 |
| A-SXT-SAM-CPH-CIP-PIP | 0 | 0 | 0 | 0 | 4,6 | 4 | 3,4 | 4 | 0 | 0 | 1,5 | 8 |
| A-SXT-SAM-CPH-NFT-PIP | 0,9 | 1 | 0 | 0 | 3,4 | 3 | 2,6 | 3 | 0 | 0 | 1,3 | 7 |
| A-SXT-SAM-CPH-CIP-PIP-GE | 0 | 0 | 0 | 0 | 2,3 | 2 | 3,4 | 4 | 0 | 0 | 1,1 | 6 |
| A-SXT-SAM-CPH-CIP-PIP-NFT | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,1 | 1 | 1,7 | 2 | 0 | 0 | 0,6 | 3 |

*A: ampicilina, GE: gentamicina, SXT: cotrimoxazol, NFT: nitrofurantoina, CIP: ciprofloxacino, SAM: ampicilina/sulbactam, CPH: cefadroxilo, PIP: ácido pipemídico.

Tabla N°16. Porcentaje de de multirresistencia de *Escherichia coli* a la asociación de 5 o más antibacterianos en el sector ambulatorio y hospitalario de chiloé, período 2000 – 2004.

| Sector | 2000 | | 2001 | | 2002 | | 2003 | | 2004 | |
|---------------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|
| | % | n (n total) | % | n (n total) | % | n (n total) | % | n (n total) | % | n (n total) |
| Ambulatorio | 0,9 | 3 (335) | 2,1 | 7 (338) | 4,6 | 16 (350) | 6,7 | 26 (387) | 5,2 | 17 (329) |
| Hospitalario | 2,8 | 3 (109) | 0 | 0 (108) | 21 | 19 (87) | 19 | 22 (116) | 2 | 2 (103) |

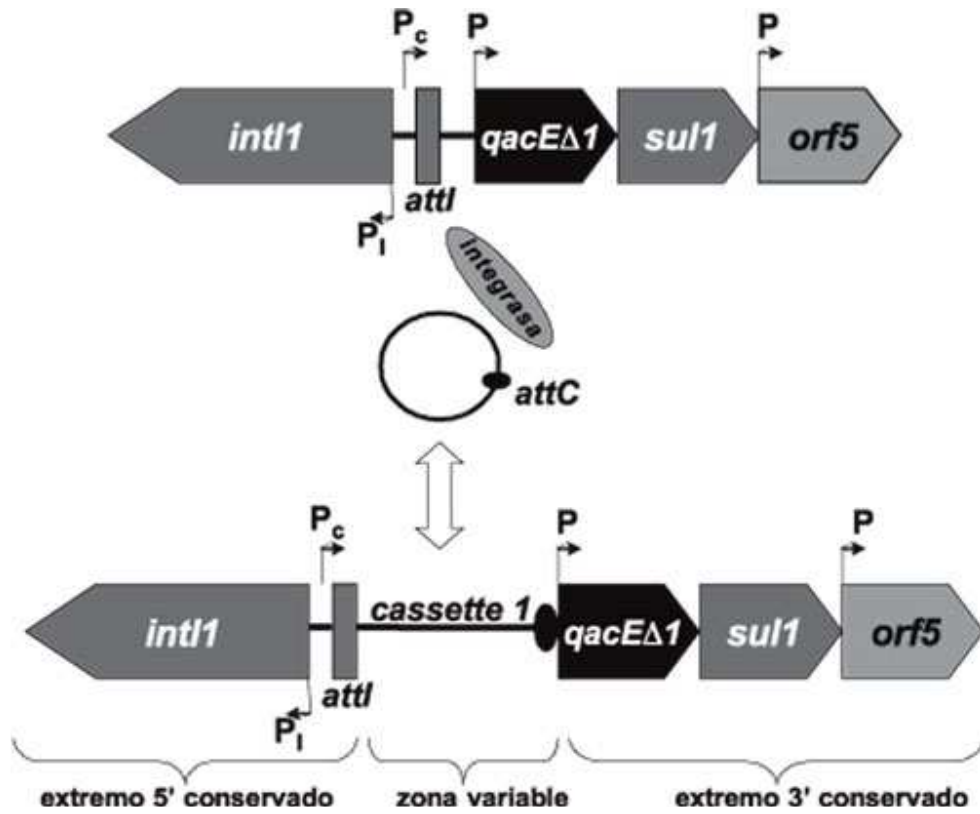
Tabla N°17. N° D.D.D./100 Estancias – Día en pacientes hospitalizados período 2000 – 2004, según grupo farmacológico.

| Grupo | N° D.D.D./100 Estancias - Día | | | | |
|---|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
| Penicilinas | 27,432 | 42,330 | 48,903 | 43,590 | 44,085 |
| Cefalosporinas Totales | 3,561 | 4,103 | 2,778 | 3,450 | 4,646 |
| Cefalosporinas de 1° generación | 0,166 | 0,178 | 0,068 | 0,450 | 0,922 |
| Cefalosporinas de 2° generación | 0,007 | 0,006 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| Cefalosporinas de 3° generación | 3,388 | 3,919 | 2,710 | 3,000 | 3,724 |
| Aminoglicósidos | 9,963 | 8,915 | 11,023 | 9,770 | 9,819 |
| Sulfonamidas (combinación Trimetoprim) | 1,839 | 1,491 | 1,788 | 1,740 | 1,930 |
| Derivado del nitrofurano | 12,721 | 0,933 | 2,496 | 2,860 | 3,645 |
| Fluoroquinolonas | 3,114 | 2,924 | 2,792 | 3,930 | 5,696 |

Tabla N°18. N° D.D.D./100 Estancias – Día en pacientes hospitalizados, por cada antibacteriano, período 2000 – 2004

| Antibacteriano | N° D.D.D./100 Estancias - Día | | | | |
|------------------------|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
| Ampicilina | 17,357 | 27,330 | 21,430 | 20,630 | 22,675 |
| Amoxicilina | 10,075 | 15,000 | 27,470 | 22,960 | 21,410 |
| Cefazolina | 0,166 | 0,178 | 0,068 | 0,450 | 0,922 |
| Cefuroxima | 0,007 | 0,006 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| Ceftriaxona | 2,825 | 3,195 | 2,440 | 2,700 | 3,356 |
| Cefotaxima | 0,563 | 0,724 | 0,270 | 0,300 | 0,368 |
| Gentamicina | 9,812 | 8,724 | 8,359 | 8,400 | 9,618 |
| Amikacina | 0,151 | 0,191 | 2,664 | 1,37 | 0,201 |
| Cotrimoxazol | 1,839 | 1,491 | 1,788 | 1,740 | 1,930 |
| Nitrofurantoina | 12,721 | 0,933 | 2,496 | 2,860 | 3,645 |
| Ciprofloxacino | 3,114 | 2,924 | 2,792 | 3,930 | 5,696 |

FIGURA



González G. et al, 2004

Figura 1: Representación esquemática de la estructura básica de un integrón y de la adquisición de cassettes genéticos de resistencia. *int1*: gen que codifica la integrasa; *attI*: sitio de recombinación del integrón en el cual los cassettes son integrados; P_i : promotor que transcribe la integrasa; P_c : promotor que dirige la transcripción de los cassettes integrados. *attC*: sitio de recombinación del cassette genético (esquema no dibujado a escala).

ANEXO

HOJA RECOLECCIÓN DE DATOS.

FOLIO:

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

Nombre del paciente:

Hospitalizado: _____
Servicio clínico:
 1. Servicio Medicina _____
 2. Servicio de unidad de cuidados especiales (UCE). _____
 3. Servicio Cirugía. _____
 4. Servicio Pediatría. _____
 5. Servicio Ginecología y obstetricia. _____
 6. _____

Infección intrahospitalaria:

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

| Antibacteriano | Agente etiológico: | | |
|----------------------|--------------------|---|---|
| | S | R | I |
| Ampicilina | | | |
| Cefuroxima | | | |
| Ciprofloxacina | | | |
| Nitrofurantoina | | | |
| Gentamicina | | | |
| Amikacina | | | |
| Ampicilina/sulbactam | | | |
| cefadroxilo | | | |
| Sulfa-trimetoprim | | | |
| Ac. pipemídico | | | |
| cefotaxima | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Ambulatorio: _____
 1. Atención primaria de salud. (A.P.S.) (Consultorios). _____
 2. Urgencia - Asistencia pública (A.P.). _____
 3. Policlínico de especialidades. Policlínico (Medicina, cirugía, pediatría, ginecología y obstetricia). _____
 4. _____

Observaciones:

Edad: _____ (Años).

Procedencia:

| | |
|------------------|----------------|
| _____ Castro. | _____ Queilen. |
| _____ Chonchi. | _____ Achao. |
| _____ Dalcahue. | _____ Quellon. |
| _____ Puqueldon. | _____ Otros: |
