



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETRÓLEOS MEXICANOS

**Multirresistencia Antimicrobiana de *E. coli* aislada en urocultivos de
pacientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA
OFELIA MARÍA ROSALES DEL REAL

TUTORES:

DR. LUIS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
SEDE: HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS.

DR. ABRAHAM EMILIO REYES JIMENEZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
SEDE: HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS.

MÉXICO D.F. JULIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESORES

Dr. Luís Javier Castro D'Franchis
Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte
PEMEX

Dr. A. Emilio Reyes Jiménez
Médico Adscrito del servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte PEMEX

AUTOR

Dra. Ofelia María Rosales Del Real
Residente de 4° año de Medicina Interna
Hospital Central Norte

Vo. Bo.

Dr. Jorge Zepeda Zaragoza.
Director del Hospital Central Norte PEMEX

ÍNDICE

	PÁGINAS
ANTECEDENTES	01-08
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	08-09
JUSTIFICACIONES	09
HIPÓTESIS	09
OBJETIVOS	10
METODOLOGÍA	11
DISEÑO	11
VARIABLES	12-13
UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA	14
INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN	14
DESARROLLO DEL PROYECTO	15
LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO	15
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	16
DISEÑO DE ANÁLISIS	16-17
IMPLICACIONES ÉTICAS	17
RESULTADOS	17-21
DISCUSIÓN	22- 23
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	23-24
BIBLIOGRAFÍA	25 - 27
ANEXO 1. CÉDULA DE CAPTURA	28
ANEXO 2. CÉDULA DE ANÁLISIS	29
ANEXO 3. GRÁFICAS COMPLEMENTARIAS	30-37

ANTECEDENTES

MARCO TEÓRICO

Las infecciones de vías urinarias (IVU), conocidas actualmente como infecciones del tracto urinario (ITU), se refieren a toda invasión microbiana del aparato urinario (riñón, uréteres, vejiga, uretra, etcétera) que sobrepasa la capacidad de defensa del individuo afectado.

Es la infección bacteriana más frecuentemente encontrada en el contexto de pacientes ambulatorios¹, y constituye el 40% de las infecciones asociadas a la atención médica hospitalaria, incluyendo hasta 23% de las infecciones en las Unidades de Cuidados Intensivos en Estados Unidos² y México³.

El término infección de vías urinarias engloba de forma clásica la infección en cualquier parte del sistema urinario: uretra, vejiga, uréteres o riñones, categorizándose como complicada o no complicada o de acuerdo al sitio afectado⁴. Se considera como infección de vías urinarias *no complicada* a la cistitis o pielonefritis en el contexto de pacientes mujeres ambulatorias sin anomalías anatómicas o instrumentación, siendo *complicada* las que no cumplen con esta definición⁵. Cuando la infección se limita a las vías urinarias bajas y se presenta disuria, polaquiuria, urgencia y tenesmo vesical se denomina cistitis. Cuando afecta las vías urinarias altas se denomina pielonefritis aguda, que se define como la infección del parénquima renal y del sistema uelocalicial, con significativa bacteriuria y se manifiesta por fiebre y dolor en la fosa renal⁶.

Para el diagnóstico clínico de la infección de vías urinarias no complicada, la presencia de disuria, poliaquiuria y urgencia miccional son los síntomas con mayor sensibilidad (entre 10 y 80%). El encontrar 2 o más de estos síntomas, eleva la sensibilidad del diagnóstico hasta 90%, motivo por el cual en este grupo de pacientes (mujeres con infección de vías urinarias no complicada) se encuentra indicado el inicio de tratamiento empírico⁶.

Las pruebas diagnósticas utilizadas para infección de vías urinarias son:

- Análisis de orina con tira reactiva: Determina nitritos y esterasa leucocitaria como marcadores indirectos de presencia de leucocitos en orina.
- Nitritos: Productos de reducción de nitratos por bacterias tanto gram positivas como negativas. Su presencia indica la presencia de bacterias de más de 10,000 por mililitro. Es poco sensible pero muy específica.
- Esterasa leucocitaria: Producida por los neutrófilos e indica piuria.
- Examen microscópico: La presencia de 5 leucocitos por campo de alto poder indica una bacteriuria menor de 100,000 UFC por mL. Tiene una sensibilidad del 82-97% y una especificidad del 84-95%.

- Urocultivo: Tiene una sensibilidad de 50-95% con una especificidad de 85-99% para el diagnóstico de infección de vías urinarias y es el estándar de oro, y se considera bacteriuria significativa un reporte de 100,000 UFC por mililitro⁶.

Las infecciones del tracto urinario en otras instituciones constituyen uno de los 10 primeros motivos de consulta de Medicina Familiar⁶. Dentro del Hospital Central Norte, es la primera causa de hospitalización, seguida de las infecciones de vías respiratorias bajas. Las ITU es una causa común de sepsis grave y choque séptico, con registros en Estados Unidos de hasta un 40% de los pacientes que acuden a urgencias con choque séptico y 25% de los pacientes ya hospitalizados que lo desarrollan⁷, en comparación con Australia y Nueva Zelanda hasta un 30.2% de los pacientes con sepsis y choque séptico que llegan al servicio de Urgencias⁸ o Francia con un porcentaje de hasta 8.4% en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos⁹.

Las infecciones de vías urinarias son más frecuentes en la mujer que en el hombre, y su recurrencia es mayor, por la menor longitud de la uretra femenina y su proximidad con el ano y la vagina, así como mayor prevalencia de enfermedades como diabetes mellitus y alteraciones de la estática pélvica que son factores de riesgo para infecciones de vías urinarias de repetición⁶.

Múltiples factores de riesgo se han asociado con presentaciones severas de infecciones del tracto urinario como son: Obstrucción Urinaria, Hidronefrosis, Trauma de mucosa en pacientes con bacteriuria, incluyendo cirugía urológica y uso de catéteres urinarios, Cirugía urológica prolongada, Infección con organismo resistente, infección adquirida en medio hospitalario, Cirrosis hepática y el género femenino⁷.

Las bacterias implicadas en las ITU en pacientes ambulatorios son *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Proteus mirabilis* y *Enterobacter*⁴, y en el caso de los pacientes con ITU adquiridas por asociación con el cuidado de la salud también *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, así como *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp* y *Acinetobacter baumannii*¹⁰. De estas la más frecuente en ambos grupos es *Escherichia coli*, con una prevalencia del 80% para pacientes ambulatorios y casi 50% en las adquiridas intrahospitalariamente⁴, siendo en otras series la prevalencia general entre 65-95%¹¹.

Uno de los factores de impacto más importantes en el tratamiento de las ITU, es la emergencia de resistencia a antimicrobianos de los patógenos de vías urinarias, siendo la resistencia in vitro no solo importante en las infecciones nosocomiales sino también en las adquiridas en la comunidad¹².

La gran mayoría de estas bacterias son gram negativas, las cuales tienen características especiales que las vuelven susceptibles a adquirir genes que codifican mecanismos de resistencia antimicrobiana y por tal una alta prevalencia de resistencia a antimicrobianos, en especial en el contexto de infecciones adquiridas intrahospitalariamente. Los mecanismos de resistencia antimicrobiana mostrados por las bacterias gram negativas (Ver tabla 1) son múltiples y en ocasiones una bacteria puede tener dos o más mecanismos^{10, 13}.

Tabla 1. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en bacterias gram negativas

	Mecanismo	Antimicrobianos
Pérdida de porinas	Disminuye entrada del fármaco a través de la membrana bacteriana	Carbapenémicos
β-lactamasas	Degrada antimicrobiano	β-lactámicos, carbapenémicos
Bombas de eflujo	Aumenta expresión de bombas que expulsan al fármaco	β-lactámicos, quinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas y cloranfenicol
Enzimas “modificadoras”	Inhabilitan antibiótico para interactuar con su blanco	Aminoglucósidos, Ciprofloxacino
Mutación del sitio activo	Previene unión del antibiótico	Quinolonas
Modificaciones ribosomales	Previenen que el antibiótico se una e inhiba la síntesis de proteínas	Tetraciclinas y aminoglucósidos
“Bypass” Metabólico	Uso de enzimas potentes para sobrepasar el efecto inhibitorio del antibiótico	Trimetoprim y Sulfonamidas
Mutación del Lipopolisacárido	Evita unión de polimixinas	Polimixinas.

RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS

Sulfonamidas

El término sulfonamidas es un nombre genérico para designar a los derivados del para-aminobenzenesulfonamida. Tienen un rango de actividad antimicrobiana amplio contra gram positivos gram negativos. Son bacteriostáticos y su mecanismo de acción es la inhibición competitiva de la dihidropterato sintetasa, la enzima responsable de la incorporación del PABA al ácido dihidropterico, que es un precursor del ácido fólico¹⁴.

Previo a 1990, el antimicrobiano de elección para las infecciones del tracto urinario no complicadas era Trimetoprim-Sulfametoxazol, sin embargo, el porcentaje de resistencia de *Escherichia coli* uropatógena ha incrementado de 7 a 18%¹¹, no recomendándose su uso en regiones donde la resistencia in vitro de *E. coli* a Trimetoprim-Sulfametoxazol sea mayor del 20%¹⁵. En población latinoamericana, se reporta en la literatura entre un 26 y 67.8%. El estudio SENTRY de latinoamerica reporte en promedio una resistencia a Trimetoprim/Sulfametoxazol de 40.4%. Estudios de población mexicana como el de Arreguín y colaboradores¹⁶ y el de Cornejo-Juárez¹⁷ y colaboradores reportan una incidencia de resistencia de 59.3% y 62% respectivamente.

Quinolonas

La primera Quinolona (Ácido nalidixico) fue aislada como un producto de la síntesis de la cloroquina. Las fluoroquinolonas, (llamadas así por ser compuestos fluorados) tienen un espectro de actividad antimicrobiana amplio con pocos efectos adversos. Las quinolonas contienen una molécula de ácido carboxílico en la posición tres de su estructura de anillo primaria, con un compuesto fluorado en la posición 6 y una molécula de piperazina en la posición 7. Su mecanismo de acción está mediado por inhibición de la DNA girasa y Topoisomerasa IV bacterianas¹⁴.

Escherichia coli, en general tiene baja prevalencia de resistencia a quinolonas, al contrario de enterococos, cuya prevalencia de resistencia es elevada¹¹. Esto, en nuestro medio no se ha reproducido, puesto que en Latinoamérica, Asia y algunas regiones de Europa reportan prevalencia de hasta 19.6%^{18, 19}. Estudios realizados en población mexicana como el de Guajardo-Lara et al., reporta 75.3% de resistencia a quinolonas²⁰, sin embargo son resultados de 2009 en población del Norte del país, mientras que Molina et al. En un estudio realizado en la Ciudad de México y publicado en 2011 reporta 55.5%²¹.

En el caso de las ITU complicadas, la prevalencia de resistencia a quinolonas en cultivos de *Pseudomonas aeruginosa* se ha reportado muy elevada, llegando a ser de hasta 70% en Latinoamérica, 33-37% en Asia, 43% en Europa y 23% en Norteamérica¹³.

Los mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas son múltiples:

- Mutaciones del sitio activo, en este caso de la DNA girasa o Topoisomerasa tipo IV por sustitución de aminoácidos en la región conocida como “determinante de resistencia a quinolonas” (QRDR, por sus siglas en inglés Quinolone Resistance Determining Region), en los genes *gyrA* o *gyrB* para DNA girasa y *parC* o *parE* para Topoisomerasa tipo IV²².
- Bombas de expulsión: Componentes de la membrana celular que expulsan desperdicio y otras sustancias tóxicas, al no ser selectivas pueden determinar organismos con multi-drogo resistencia²².
- Mediada por Plásmidos con resistencia transferible a quinolona y otros antimicrobianos en especies de *Klebsiella*²².

Nitrofurantoina

Es un compuesto sintético de nitrofurano. Su mecanismo de acción está dado por los intermediarios altamente reactivos que se forman al ser reducidos, provocando daño al DNA bacteriano. Funciona como bacteriostático¹⁴.

A pesar de ser uno de los fármacos más antiguos utilizados en el tratamiento de ITU, la Nitrofurantoina sigue teniendo una baja prevalencia de resistencia cuando se aísla *Escherichia coli* y se trata de una cistitis no complicada, con una resistencia entre 1-2%, esto debido a los múltiples mecanismos de acción de la misma y el uso limitado a las ITU¹². A

nivel nacional, se han reportado tasas de resistencia de 13.2% para el norte del país²⁰, y de 5.1% para la Ciudad de México²¹.

Fosfomicina

El uso extendido de este fármaco para el tratamiento de las UTI se ve más en países Europeos, donde la susceptibilidad al mismo fluctúa entre 98.6% y 100%, y persiste a pesar de la presencia de resistencia a otros antimicrobianos, con espectro también a gram positivos¹².

β -lactámicos

Los β -lactámicos o penicilinas consisten en un anillo de tiazolidina conectado a un anillo β -lactámico al cual se le une una cadena lateral, la cual determina las características antibacterianas y farmacológicas de cada tipo particular de penicilina. Son bactericidas. Su mecanismo es por inhibición del tercer y último paso de la síntesis del peptidoglicano bacteriano, muy probablemente por acetilación de las transpeptidasas. Otros posibles blancos de la acción de penicilinas y cefalosporinas son las Proteínas de unión de penicilina (PBP, por las siglas de Penicilin binding protein). Esta inhibición causa formación de esferoplastos y lisis rápida de la bacteria¹⁴.

Se calcula una resistencia de hasta 25% en cultivos con crecimiento de *Escherichia coli*, sin embargo en los cultivos con enterococos y otros microorganismos (incluyendo especies de *Staphylococcus*) mantiene una susceptibilidad >95%²³.

Se reconocen al menos tres mecanismos de resistencia¹³:

- Alteración de enzimas diana (Proteínas de unión a Penicilinas o PBPs).
- Hiperproducción o adquisición de PBPs resistentes.
- Producción de Betalactamasas que inactivan al fármaco. Son las más importantes y pueden ser adquiridas por plásmidos o por cromosomas.

La resistencia a betalactámicos en Latinoamérica y México está reportada entre 67.2 y 82.7%^{20,21}.

Vancomicina

Es un glicopéptido tricíclico producido por la bacteria *Streptococcus orientalis*. Posee actividad contra gram positivos con efecto bactericida. Su mecanismo de acción es mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular por una unión de alta afinidad con la molécula D-alanil-Dalanina terminal de los precursores de pared celular. Por su gran tamaño

molecular no atraviesan la membrana externa de las bacterias gram negativas, por lo que no posee actividad ante ellas¹⁴.

La resistencia de enterococos resistentes a Vancomicina se asocia principalmente a ITU complicadas, y en contexto hospitalario puede variar entre 6 y 7% en los Estados Unidos, sin embargo se asocia a poca morbilidad, puesto que la mayoría caen dentro de la definición de bacteriuria asintomática o colonización. En caso de requerir tratamiento, la mayoría de los enterococos conservan susceptibilidad a nitrofurantoína, fosfomicina y linezolid¹².

Los gram negativos tienen resistencia intrínseca a gluco péptidos por la incapacidad de la molécula de atravesar la membrana celular bacteriana externa. En cuanto a los enterococos existen tres fenotipos de resistencia: *VanA* (cepas de alto nivel de resistencia tanto a Vancomicina como Teicoplanina), *VanB* (Sensibles a Teicoplanina con susceptibilidad variable a Vancomicina) y *VanC* (Resistente a bajo nivel sólo a Vancomicina)¹³.

Macrólidos y Lincosamidas

Son fármacos antimicrobianos que contiene anillos de lactona. Son bacteriostáticos, pero en concentraciones elevadas pueden llegar a ser bactericidas. Inhiben la síntesis proteica al unirse de forma reversible a la subunidad 50s ribosomal¹⁴.

Su naturaleza hidrofóbica les confiere resistencia natural a los gram negativos, además pueden producir metilaciones que impiden la unión del fármaco a la fracción 50s de ribosomas, estas se encuentran codificadas también en plásmidos y puede ser inducible o constitutiva¹³.

Betalactamasas, Betalactamasas de Espectro Extendido y Carbapenemasas.

Se trata de enzimas que inactivan a los fármacos betalactámicos. El mecanismo puede ser por menor permeabilidad, por salida activa del fármaco o ambas características. Las β -lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) confieren resistencia a los mismos que otras betalactamasas y además a cefalosporinas de III, Aztreonam e incluso Cefalosporinas de IV. La forma adquirida de estas betalactamasas es a través de plásmidos. Los gram negativos con mayor asociación de BLEE son *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* y *E. coli*²⁴.

Existen otras Betalactamasas con diferente espectro de resistencia, como son las AmpC, las cuales además de los fármacos inhibidos por BLEE confieren resistencia a cefamicinas (p. ej., cefoxitina y cefotetán) y resisten la acción de inhibidores de betalactamasas. De forma constitutiva, todas las cepas de *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* y *Morganella* originan resistencia a las aminopenicilinas, la cefazolina y la

cefexitina, mientras que en el caso de *E. coli*, esta puede ser adquirida a través de plásmidos²⁴.

Las carbapenemasas confieren resistencia a los mismos fármacos que BLEE, así como cefamicinas y carbapenémicos. Con frecuencia su presencia se acompaña de resistencia concomitante a Fluoroquinolonas y Aminoglucósidos. Su importancia radica no solo en ser un marcador importante de resistencia a antimicrobianos, sino que además los antibiogramas automatizados son poco sensibles a las mismas, y por tanto poco fiables. El más sensible en sistema automatizado es la resistencia a Ertapenem, por lo que en caso de detección de un aumento en la concentración inhibitoria mínima de un carbapenémico deberán realizarse estudios complementarios como PCR para identificar genes de resistencia o la prueba de Hodge²⁴.

A pesar de la baja prevalencia de BLEE en los cultivos de *Escherichia coli*, estas se asocian de forma independiente con una mayor incidencia de bacteremias¹². En estudios internacionales como el estudio SMART (Study for Monitoring Antimicrobial ResistanceTrends), se reporta una tasa de producción de BLEE de 34.6% para Latinoamérica, 19.7% para Europa y 10% para Norteamérica²⁵.

Multirresistencia a antimicrobianos

Definido como la resistencia de una bacteria a tres o más antimicrobianos, es una preocupación prioritaria en el contexto de infecciones de adquisición nosocomial. La bacteria más frecuentemente asociada a multirresistencia es *Escherichia coli* con una prevalencia de multirresistencia de hasta 7.1% en los cultivos, encontrándose como factores de riesgo pertenecer al género masculino, una edad >65 años y la hospitalización, con una mayor prevalencia en las regiones del Pacífico y del Suroeste de Estados ^{12, 26}. Estudios indúes han reportado una prevalencia de multirresistencia de hasta 75% en los subgrupos de *Escherichia coli* con producción de betalactamasas de espectro ampliado²⁷, dentro de estos, con tipo de secuencia 131 siendo la más asociada a multirresistencia y producción de betalactamasas²⁷.

ESCHERICHIA COLI

Escherichia coli (*E. coli*) es una bacteria gram negativa, perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae*. Se distingue de otros miembros de la familia por la habilidad de fermentar la lactosa y otros azúcares, así como producción de indol a partir de triptofano. La mayoría de las cepas de *E. coli* reside sin causar daño en el lumen del colon, sin embargo algunos patotipos pueden llegar a causar enfermedad tanto en pacientes inmunocomprometidos como en pacientes inmunocompetentes, difiriendo de las cepas

comensales, por su producción de factores de virulencia específicos, codificados por bacteriófagos, en plásmidos o en islas de patogenicidad dentro de los cromosomas²⁸. Se ha acuñado el término de *E. coli* uropatogénica para nombrar a las cepas que tienen mayor posibilidad de causar patología a nivel de vías urinarias. La diferencia con otras cepas, radica en la presencia de factores específicos de virulencia asociados a la vía urinaria. Por ejemplo, estas cepas tienen la capacidad de producir P fimbriae, que se une a receptores de glucolípidos en la superficie de células hospederas, la cual es encapsulada para producir la toxina citolítica hemolisina. Así mismo las fimbrias tipo 1 se consideran factor determinante de virulencia por su capacidad de unión a la uroplaquina de las células del urotelio y los pili tipo 1 se unen a disacáridos de galactosa localizados en la superficie de las células epiteliales renales²⁸.

En el caso de bacteremias, se encuentra en el tercer lugar de las bacterias más frecuentemente aisladas en hemocultivos, precedida por *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomonas aeruginosa*²³.

VARIABILIDAD Y PATRONES DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Dada la variabilidad entre regiones geográficas de los patrones de resistencia antimicrobianos de los distintos agentes etiológicos relacionados con infecciones del tracto urinario, las guías internacionales de práctica clínica de la sociedad americana de enfermedades infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés: Infectious Disease American Society) y las guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Técnica en Salud (CENETEC) recomiendan la determinación de patrones de susceptibilidad local para el uso de antimicrobiano empírico en infecciones del tracto urinario^{14, 6}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mayoría de las infecciones de vías urinarias se diagnostican clínicamente y es decisión del clínico el inicio o no de terapia antimicrobiana empírica. El tratamiento empírico deberá ser enfocado a la microbiología local, susceptibilidad antimicrobiana local y los factores de riesgo de los pacientes.

La vigilancia de la resistencia a antimicrobianos es el punto clave para el control de infecciones y esta incluye llevar registro de la incidencia y frecuencia de ciertos patógenos multiresistentes²⁹:

- *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.
- Enterococos resistentes a Vancomicina.
- *Clostridium difficile*

- Bacilos gram negativos productores de BLEE
- Bacilos gram negativos multidrogoresistentes: *Acinetobacter spp* y *Pseudomonas aeruginosa*

El uso y sobreuso de antibióticos es el factor principal de la emergencia de la resistencia a antimicrobianos. Los planes de manejo de antimicrobianos minimizan la emergencia de microorganismos multidrogo-resistentes, mejorando el desenlace del paciente y contribuyendo al ahorro de recursos de los hospitales al promover el uso prudente de antimicrobianos, basado en los patrones de susceptibilidad a antimicrobianos²⁹.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el porcentaje de multirresistencia antimicrobiana de *E. coli* en urocultivos de pacientes adultos del Hospital Central Norte durante 2013?

JUSTIFICACIONES

Científica

La variabilidad geográfica de los patrones de resistencia a antimicrobianos de los agentes etiológicos relacionados con ITU hace necesario la determinación de patrones de susceptibilidad local para el uso de antimicrobiano empírico en infecciones del tracto urinario.

Administrativa

Los planes de manejo de antimicrobianos minimizan la emergencia de microorganismos multidrogo-resistentes, mejorando el desenlace del paciente y contribuyendo al ahorro de recursos de los hospitales al promover el uso prudente de antimicrobianos, basado en los patrones de susceptibilidad a antimicrobianos.

Académica

Proyecto de Tesis para obtener el Diploma de Especialista en Medicina Interna.

HIPÓTESIS

Hipótesis Alfa: La prevalencia de *E. coli* multirresistente aislada en urocultivos de pacientes del Hospital Central Norte es mayor al 10%.

Hipótesis Nula: La prevalencia de *E. coli* multirresistente aislada en urocultivos de pacientes del Hospital Central Norte es menor al 10%.

OBJETIVOS

General:

- Determinar el porcentaje de multirresistencia antimicrobiana de *E. coli* aislada en urocultivos de pacientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Específicos:

- Determinar el porcentaje de resistencia in vitro a Ampicilina de *E. coli* aislada en urocultivos de pacientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos (HCN Pemex).
- Determinar el porcentaje de resistencia in vitro a Cefalosporinas de *E. coli* aislada en urocultivos de pacientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.
- Determinar el porcentaje de resistencia in vitro a Aminoglucósidos de *E. coli* aislada en urocultivos de pacientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.
- Determinar el porcentaje de resistencia in vitro a Quinolonas de *E. coli* aislada en urocultivos de pacientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.
- Determinar el porcentaje de resistencia in vitro a Carbapenémicos de *E. coli* aislada en urocultivos de pacientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.
- Determinar el porcentaje de resistencia in vitro a Piperacilina/Tazobactam de *E. coli* aislada en urocultivos de pacientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.
- Determinar el porcentaje de resistencia in vitro a Trimetoprim/Sulfametoxazol de *E. coli* aislada en urocultivos de pacientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.
- Determinar el porcentaje de resistencia in vitro a Tetraciclina de *E. coli* aislada en urocultivos de pacientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.
- Determinar el porcentaje de resistencia in vitro a Nitrofurantoína de *E. coli* aislada en urocultivos de pacientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.
- Determinar el porcentaje de *E. coli* productora de Betalactamasas de espectro ampliado en urocultivos de pacientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.
- Conocer el patrón de resistencia antimicrobiana de *E. coli* aislada en urocultivos de pacientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.
- Conocer prevalencia de multirresistencia antimicrobiana de *E. coli* aislada en urocultivos, de acuerdo al servicio tratante.
- Comparar la prevalencia de multirresistencia a *E. coli* aislada en urocultivos de acuerdo al servicio tratante.
- Conocer la prevalencia de multirresistencia a *E. coli* aislada en urocultivos de acuerdo al género.
- Comparar la prevalencia de multirresistencia a *E. coli* aislada en urocultivos entre géneros.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

- 1.-INVESTIGACIÓN CLÍNICA
- 2.- INVESTIGACIÓN BÁSICA
- 3.- INVESTIGACIÓN SOCIAL
- 4.- INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

FAVOR DE INDICAR EL TIPO DE ESTUDIO

- OBSERVACIONAL
- EXPERIMENTAL
- RETROSPECTIVO
- PROSPECTIVO
- LONGITUDINAL
- TRANSVERSAL
- OTRO

FAVOR DE INDICAR DESCRIPTIVO, ANALÍTICO

Se trata de un estudio Observacional, Retrospectivo, Descriptivo, Analítico.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 2. Tabla de Operacionalización de Variables.

Variable	Definición Teórica	Definición Operacional	Nivel de Medición	Indicadores
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde el momento de su nacimiento.	Años de vida del paciente	Cuantitativa Discreta	18-100 años.
Género	Roles, derechos y responsabilidades de los hombres y las mujeres y a la relación entre ellos.	Determinación de sexo biológico en los pacientes	Cualitativo Nominal	- Masculino - Femenino
Servicio Tratante	Servicio a cargo de atender diariamente al paciente durante una hospitalización o seguimiento en la consulta externa.	Hace referencia al Servicio Médico Especialista encargado del tratamiento del paciente.	Cualitativa nominal	1- Medicina Interna 2- Urología 3- Ginecología y Obstetricia 4- Medicina General 5- Endocrinología 6- Otros.
Resistencia a Betalactámicos	Resistencia antimicrobiana a Betalactámicos.	Resistencia antimicrobiana "in vitro" a Ampicilina	Cualitativa dicotómica	- Sí - No
Resistencia a Cefalosporinas de Primera Generación	Resistencia antimicrobiana a cefalosporinas de Primera generación.	Resistencia antimicrobiana "in vitro" a cefazolina	Cualitativa dicotómica	- Sí - No
Resistencia a Cefalosporinas de Segunda Generación	Resistencia antimicrobiana a cefalosporinas de Segunda generación.	Resistencia antimicrobiana "in vitro" a Cefuroxima	Cualitativa dicotómica	- Sí - No
Resistencia a Cefalosporinas de Tercera Generación	Resistencia antimicrobiana a cefalosporinas de Tercera generación.	Resistencia antimicrobiana "in vitro" a Ceftriaxona o Cefotaxima	Cualitativa dicotómica	- Sí - No
Resistencia a Cefalosporinas de Cuarta Generación	Resistencia antimicrobiana a cefalosporinas de Cuarta generación.	Resistencia antimicrobiana "in vitro" a Cefepime	Cualitativa dicotómica	- Sí - No
Resistencia a Cefalosporinas	Resistencia antimicrobiana al grupo de las cefalosporinas	Resistencia antimicrobiana "in vitro" a una o más cefalosporinas	Cualitativa dicotómica	- Sí - No
Resistencia a Quinolonas	Resistencia antimicrobiana al grupo de Quinolonas	Resistencia antimicrobiana "in vitro" al grupo de quinolonas	Cualitativa dicotómica	- Sí - No

Resistencia a Aminoglucósidos	Resistencia antimicrobiana al grupo de aminoglucósidos	Resistencia antimicrobiana “in vitro” al grupo de aminoglucósidos	Cualitativa dicotómica	- Sí - No
Resistencia a Gentamicina	Resistencia antimicrobiana a Gentamicina	Resistencia antimicrobiana “in vitro” a Gentamicina	Cualitativa dicotómica	- Sí - No
Resistencia a Amikacina	Resistencia antimicrobiana a Amikacina	Resistencia antimicrobiana “in vitro” a Amikacina	Cualitativa dicotómica	- Sí - No
Resistencia a Carbapenémicos	Resistencia antimicrobiana al grupo de carbapenémicos	Resistencia antimicrobiana “in vitro” a Imipenem	Cualitativa dicotómica	- Sí - No
Resistencia a Sulfonamidas	Resistencia antimicrobiana al grupo de sulfonamidas	Resistencia antimicrobiana “in vitro” a Trimetoprim/ Sulfametoxazol	Cualitativa dicotómica	- Sí - No
Resistencia a Piperacilina-Tazobactam	Resistencia antimicrobiana a Piperacilina/ Tazobactam	Resistencia antimicrobiana “in vitro” al Piperacilina/ Tazobactam	Cualitativa dicotómica	- Sí - No
Resistencia a Nitrofurantoina	Resistencia antimicrobiana a Nitrofurantoina	Resistencia antimicrobiana “in vitro” a Nitrofurantoina	Cualitativa dicotómica	- Sí - No
Beta-Lactamasas de Espectro Extendido	Son enzimas que degradan los antimicrobianos betalactámicos	Presencia “in vitro” de betalactamasas de espectro extendido	Cualitativa dicotómica	- Sí - No
Crecimiento Bacteriano	Bacteria aislada en el urocultivo con un crecimiento bacteriano > 100 UFC	Bacteria aislada en el urocultivo con un crecimiento bacteriano > 100 UFC	Cualitativa nominal	1. <i>Escherichia coli</i> 2. <i>Klebsiella sp.</i> 3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 4. <i>Proteus mirabilis</i> 5. <i>Enterobacter sp.</i> 6. <i>Enterococcus sp.</i>
Patrón de resistencia a antimicrobianos	Es la resistencia a grupos de antimicrobianos	Número de antimicrobianos hacia los cuales se obtiene resistencia in vitro .	Cualitativa ordinal.	a) Sin resistencia b) Resistencia a un grupo. c) Resistencia a dos grupos. d) Resistencia a tres o más grupos.
Multirresistencia a antimicrobianos.	Resistencia de una bacteria a tres o más antimicrobianos	Resistencia a tres o más antimicrobianos	Cualitativa dicotómica	- Sí - No

UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

POBLACIÓN

Se tomaron en cuenta como parte del estudio todos los urocultivos positivos procesados del 01 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2013 en el laboratorio de microbiología, por lo que no se realizó muestreo.

Criterios de Inclusión

- Urocultivos de pacientes mayores de 18 años, con infección de vías urinarias, documentada con Urocultivo positivo.
- Crecimiento bacteriano > 100,000 unidades formadoras de colonias de *Escherichia coli*.
- Registro con código de captura completo para búsqueda de resultado en sistema de Winlab.

Criterios de exclusión.

- Muestra contaminada, definida como el crecimiento de tres o más microorganismos diferentes en una muestra.
- Crecimiento simultáneo de levaduras en el cultivo.
- Muestras que no cuenten con antibiograma completo en sistema Winlab.
- Muestras que no fueron procesadas en el laboratorio de microbiología del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

Se desarrolló una cédula especial para captura de datos (Cédula de Captura, ver en Anexo 1), en Hoja de Cálculo, en la cual se incluyeron los siguientes apartados:

- Número de Muestra
- Código de Captura
- Edad del paciente
- Especialidad que solicita Urocultivo.
- Antibiograma- El cual incluye la resistencia o sensibilidad a los siguientes antimicrobianos:
 - Ampicilina
 - Cefalosporinas de Primera Generación.
 - Cefalosporinas de Segunda Generación.
 - Cefalosporinas de Tercera Generación
 - Cefalosporinas de Cuarta Generación.
 - Amikacina
 - Gentamicina
 - Fluoroquinolonas
 - Carbapenémico

- Piperacilina/Tazobactam
- Trimetoprim/Sulfametoxazol
- Nitrofurantoína
- Beta-lactamasas de espectro ampliado.

Se utilizó una segunda cédula para el análisis de la información, en la cual con los datos vertidos en la cédula de captura (Cédula de Análisis, ver en Anexo 2), en la cual se incluyeron apartados relacionados con el análisis como:

- Resistencia a Cefalosporinas
 - Resistencia a un grupo de cefalosporinas
 - Resistencia a dos grupos de cefalosporinas
 - Resistencia a tres grupos de cefalosporinas
 - Resistencia a los cuatro grupos de cefalosporinas
- Resistencia a Aminoglucósidos
 - Resistencia a un aminoglucósido
 - Resistencia a ambos aminoglucósidos.
- Patrón de Resistencia
 - Número de grupos de Resistencia Antimicrobiana
 - Resistencia a un grupo antimicrobiano
 - Resistencia a dos grupos antimicrobianos
 - Multirresistencia (Resistencia a tres grupos antimicrobianos o más).
 - Resistencia a todos los antimicrobianos reportados en el antibiograma.

DESARROLLO DEL PROYECTO

Se recabó la información tomando los códigos de captura del archivo de urocultivos positivos del 01 de enero al 31 de diciembre de 2013 del Laboratorio de Microbiología del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, los cuales fueron buscados en el sistema de captura y reporte de resultados del Laboratorio, Winlab, y vaciados a la cédulas de captura y análisis (Ver anexo 1 y 2).

La toma de muestra y su procesamiento fueron realizados de acuerdo a lo establecido en los manuales de procedimiento del Laboratorio del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en su apartado "Urocultivos". La siembra de las muestras se realizó en medios de gelosa sangre y Agar MacConkey y se incubaron entre 35 y 37°C por 24-48 horas. Las pruebas de identificación y sensibilidad se realizaron con el uso de páneces de MicroScan NUC 51y NUC 55, los cuales fueron procesados por el Equipo "MicroScan WalkAway 96" comercializado por SIEMENS.

LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO

Los datos fueron recabados del listado de urocultivos positivos del archivo de urocultivos procesados por el Laboratorio de Microbiología del 01 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2013.

CRONOGRAMA

La investigación se realizó con el cronograma siguiente, planteado en la siguiente gráfica de Gant (Figura 1):

Figura 1. Cronograma de actividades

Actividades	Meses					
	1	2	3	4	5	6
Recopilación Bibliográfica y Elaboración del Protocolo	■	■				
Ejecución (Recabación de datos, Codificación)			■	■		
Procesamiento y Análisis				■	■	
Preparación de la Publicación					■	■

MESES:

1. Marzo 2014
2. Abril 2014
3. Mayo 2014
4. Junio 2014
5. Julio 2014

DISEÑO DE ANÁLISIS

Una vez recolectada la información de los urocultivos y antibiogramas en la cédula de captura (ver anexo 1), se realizó una revisión exhaustiva de errores en la misma, se ordenó y clasificó de acuerdo a la especialidad que solicitó el estudio.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y GRÁFICAS

Utilizando hoja de cálculo de Microsoft Excel se realizó una tabla de frecuencia con las edades, de los pacientes, comparándose con una curva de distribución normal. Con el resto de la información se procedió a realizar tablas de frecuencia para toda la bacteriología encontrada, así como la resistencia antimicrobiana y presencia de betalactamasas y posteriormente para el análisis la frecuencia y porcentaje de urocultivos positivos para *E. coli* de acuerdo al género del paciente, así como el servicio que solicitó los mismos. Se obtuvieron gráficas de pie para el porcentaje de resistencia y sensibilidad para cada uno de los antimicrobianos estudiados y los grupos de antibióticos, y en el caso de aminoglucósidos y cefalosporinas se realizó tablas de frecuencia con cada uno de los antibióticos del grupo, así como gráficas con la frecuencia de multiresistencia global, por servicio tratante y por género.

PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Se realizó prueba de X^2 para el análisis de la diferencia entre la multirresistencia de acuerdo al género y al servicio tratante. Para las mismas se utilizó hoja de cálculo de Microsoft Excel y el programa IBM SPSS Statistics 19.

IMPLICACIONES ÉTICAS

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo no se realiza ningún tipo de Intervención, únicamente se realizará una revisión sistemática de expedientes electrónicos, manteniendo siempre la confidencialidad del paciente de acuerdo a lo establecido en el apartado 5.4 de la NOM 004-SSA3-2012, Del expediente clínico, con respecto a los protocolos de investigación³⁰.

Tal como es plasmado en la *Declaración de Helsinki* en su artículo 7, el objetivo de la investigación es comprender mejor las enfermedades (en el caso particular del protocolo, las infecciones de vías urinarias), con el fin de ofrecer a los usuarios del servicio médico una mejor atención de la misma al brinda el mejor tratamiento empírico posible³¹.

Independientemente de la cualidad observacional del estudio, se mantendrá en todo momento la confidencialidad de la información, conforme al artículo 11 de la *Declaración de Helsinki*, así mismo declaro que no hay ningún conflicto de interés al realizarse el estudio con el único fin de brindar una atención médica de calidad y vanguardia, y sin remuneración o patrocinadores que podrían poner en duda estas consideraciones éticas³⁰.

RESULTADOS

Se encontraron 1064 urocultivos con crecimiento bacteriano, de los cuales 33 muestras se consideraron contaminadas. De las 1031 muestras restantes 39 correspondían a pacientes pediátricos, por lo que se excluyeron del análisis, con lo que se obtuvo un total de 992 muestras, de las cuales 795 tuvieron crecimiento para *E. coli*, sin embargo 62 de ellas no contaban con antibiograma y también fueron excluidas del análisis, con lo que se obtuvo un total de 733 muestras para nuestro estudio. Ver figura 2.

Figura 2. Crecimiento Bacteriano.

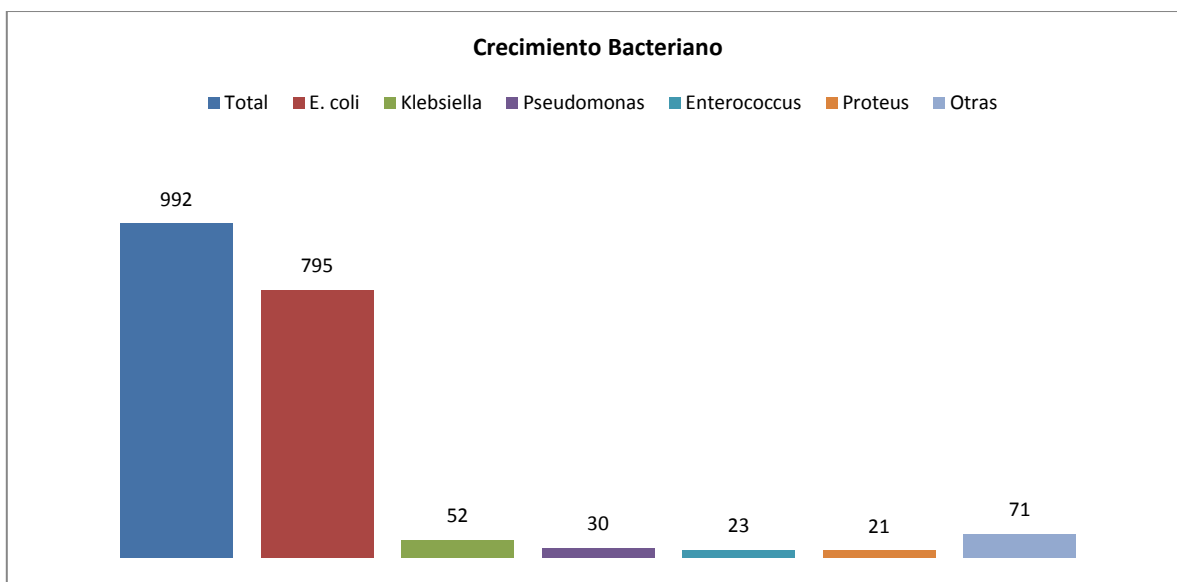
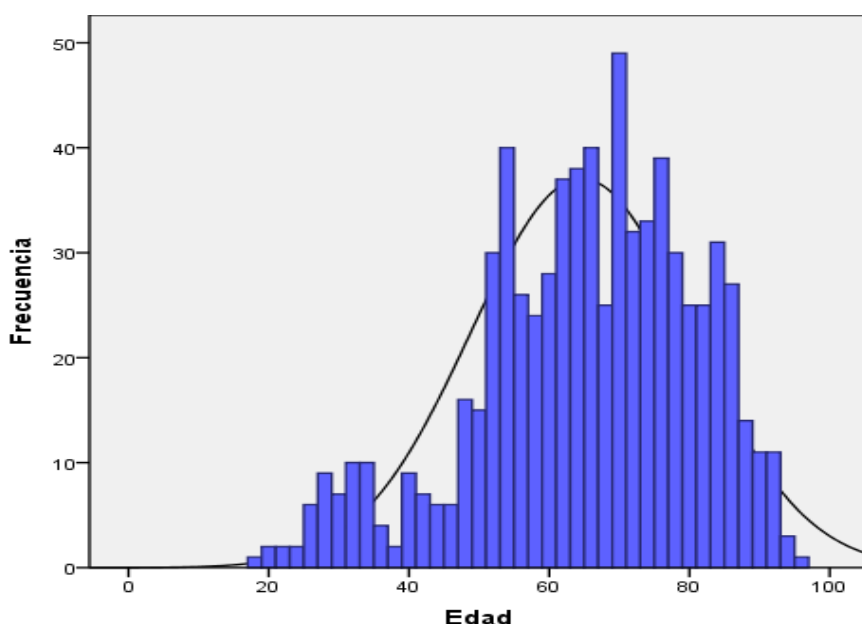


Figura 3.



La edad promedio de los pacientes muestreados fue de 65 años, con una edad mínima de 18 años y una máxima de 96 años, la moda encontrada en 69 años, con una frecuencia de 32 muestras y una desviación estándar de 15.7 años. En la **Figura 3** se puede observar el histograma de los datos correspondientes a la Edad.

Al realizar el análisis por grupos de edad, en pacientes menores y mayores de 65 años, encontramos una frecuencia de multirresistencia de 212 casos, en el grupo de menores de 65, lo cual corresponde a un 62.9% de las muestras de pacientes en ese grupo de edad y de 293 casos de multirresistencia en el grupo de mayores de 65, correspondiendo a un 73.99% de los pacientes. Al realizarse prueba de χ^2 , esta resulta con una $p < 0.005$, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Ver Figura 4.

El género más prevalente fue el femenino con un total de 596 (81%) muestras, de las cuales el 64.5% (385) resultó con multirresistencia. El género masculino con una frecuencia de 137 (19%) con una multirresistencia de 87%. Al someterlos a prueba de χ^2 resulta estadísticamente significativa con una $p < 0.001$, la multirresistencia por género puede ser observada en la Figura 5.

Figura 4. Multirresistencia por Grupo de Edad.

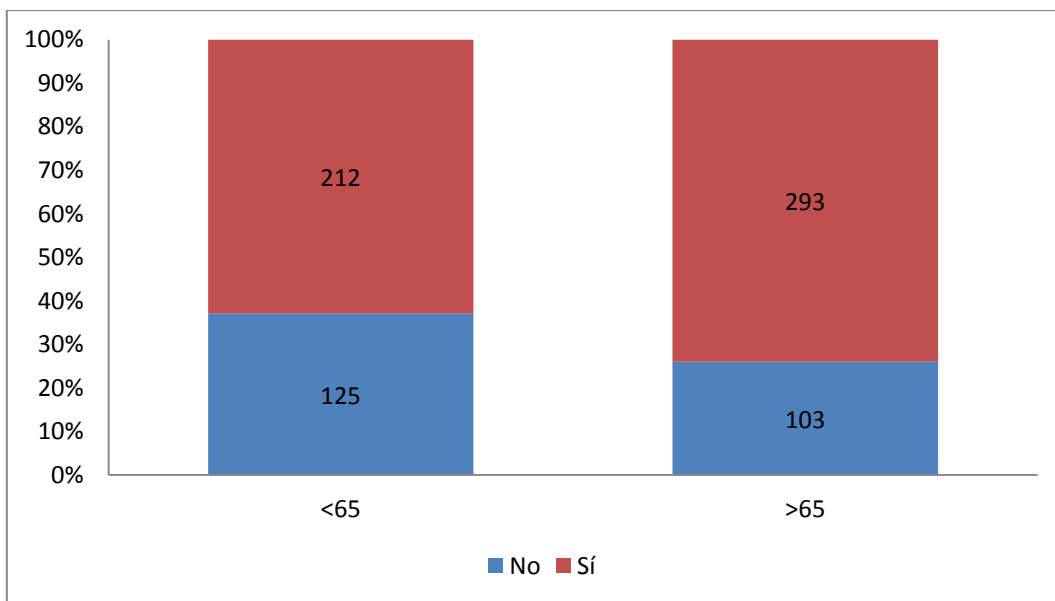
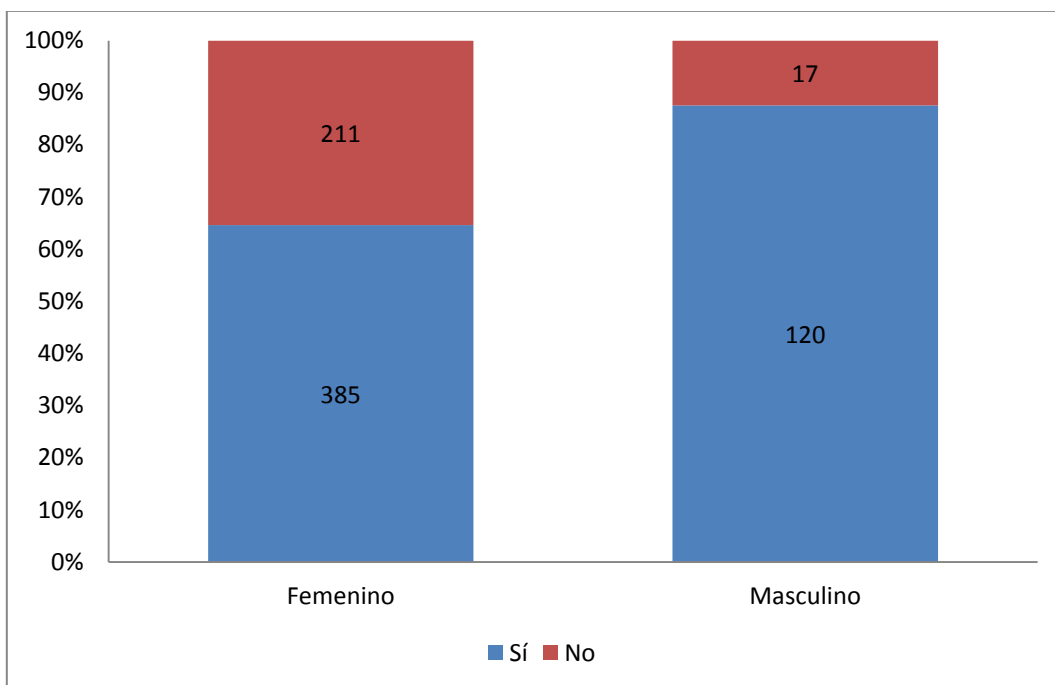


Figura 5. Multirresistencia por Género.

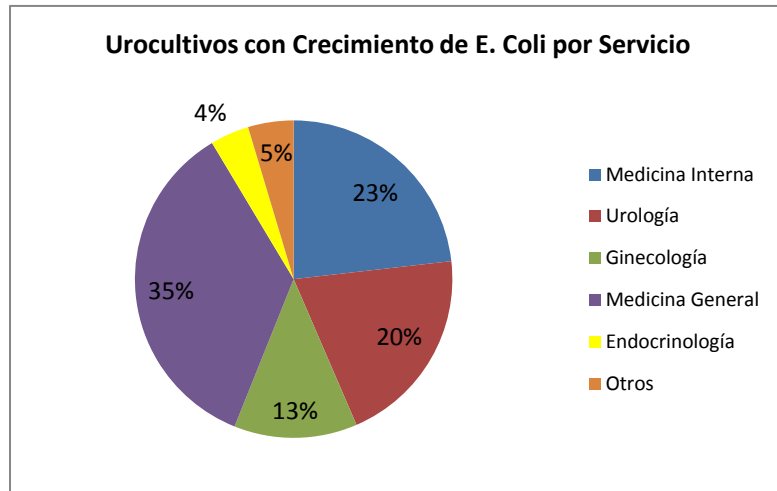


De las 733 muestras, el 35% fue solicitado por el Servicio d Medicina General, con una frecuencia de 259 muestras, siendo este el servicio con mayor número de urocultivos positivos para *E. coli* En la tabla 3 se muestra la frecuencia del resto de los servicios y el porcentaje en la Figura 6.

Tabla 3.

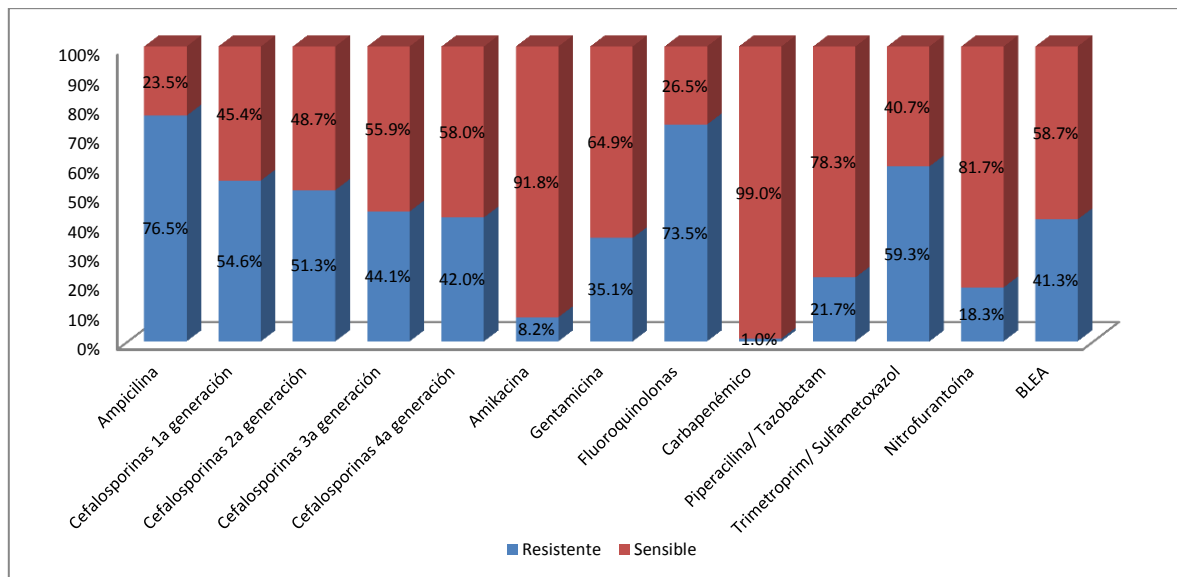
Servicio	Número de Muestras
Medicina Interna	170
Urología	149
Ginecología	92
Medicina General	259
Endocrinología	29
Otros	34
Total	733

Figura 6.



El grupo de antimicrobianos con mayor sensibilidad fueron los Carbapenémicos, seguidos de Amikacina y Nitrofurantoína, con un porcentaje de resistencia de 1.0%, 8.3% y 18.4% respectivamente. Los antimicrobianos encontrados con mayor resistencia fueron Ampicilina y Fluoroquinolonas, con un 76.5 y 75.5% respectivamente. Ver Figura 7 y Tabla 4.

Figura 7.



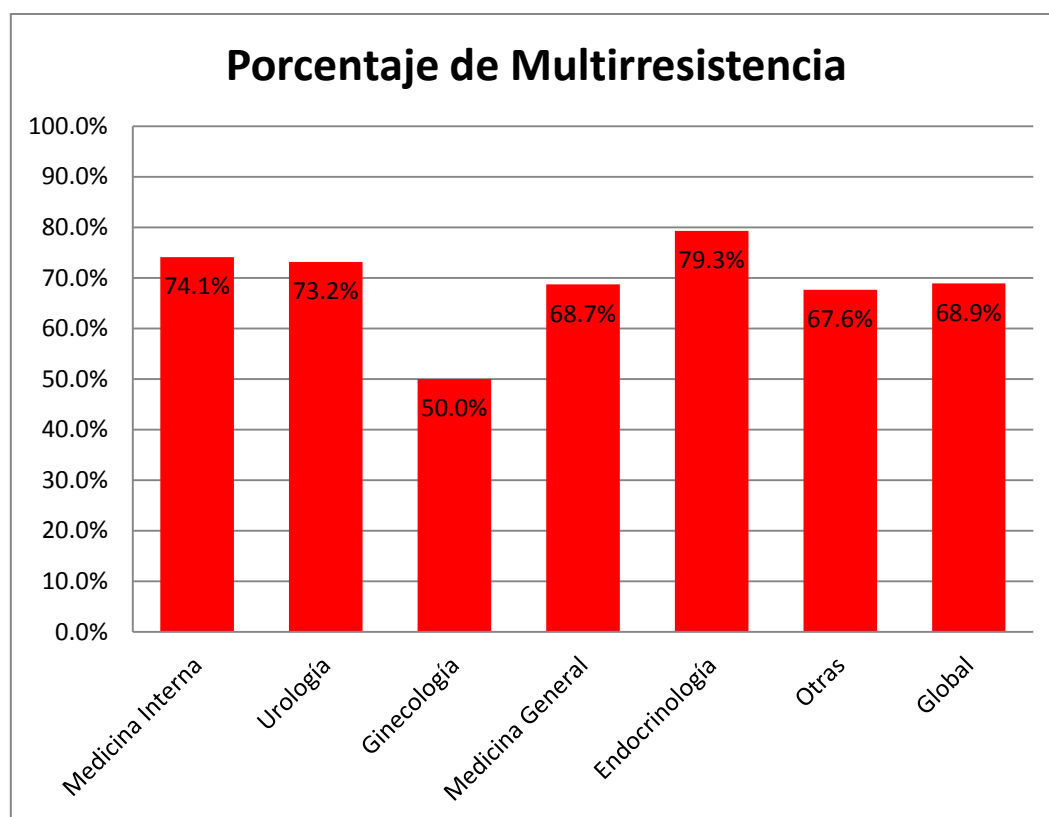
La presencia de multirresistencia fue registrada en un 68.9% de los urocultivos, siendo esta más prevalente en los urocultivos provenientes del servicio de Endocrinología y menor en el de ginecología con 79.3 y 50% respectivamente al someter a prueba de χ^2 con una diferencia significativa con una $p < 0.001$, encontrándose también $p < 0.001$ al comparar el resto de los

servicios contra ginecología, sin encontrarse diferencia entre el resto de las especialidades estudiadas. En la figura 7 se observa la frecuencia y porcentaje de multirresistencia por cada uno de los servicios estudiados.

Tabla 4. Resistencia por Grupo antimicrobiano.

	Resistente	Sensible	Porcentaje de Resistencia
Ampicilina	561	172	76.5%
Cefalosporinas	435	298	59.3%
Aminoglucósidos	270	463	36.8%
Quinolonas	539	194	73.5%
Carbapenémicos	7	726	1.0%
Piperacilina/Tazobactam	159	574	21.7%
Trimetoprim/Sulfametoxazol	435	298	59.3%
Nitrofurantoína	134	599	18.3%

Figura 7. Multirresistencia por Servicio.



DISCUSIÓN

La prevalencia de multirresistencia a *Escherichia coli* encontrada en este estudio fue de 68.9%, cifra mayor a lo reportado en la literatura internacional, la cual es de hasta 7.1%¹², pero menor a la reportada en poblaciones indúes con alta prevalencia de *Escherichia coli* productora de BLEE, la cual es de 75%.

Al realizar el análisis por tipo de antimicrobiano encontramos mayor prevalencia e multirresistencia en todos los antimicrobianos al ser contrastado con literatura norteamericana, sin embargo, esta es similar a la encontrada en otros trabajos Mexicanos, como los de Arreguín y colaboradores¹⁶ y Cornejo y colaboradores¹⁷, así como el realizado en la Región de Ásia y el pacífico (SMART). En la tabla 5 se puede observar a comparativa en porcentajes de resistencia a antimicrobianos de acuerdo a los estudios previamente mencionados.

Grupo de antimicrobiano	Prevalencia de Resistencia SMART ²⁵	Resistencia Arreguín y cols. ¹⁶	Resistencia Cornejo y cols ¹⁷	Resistencia HCN Pemex
Ampicilina	N/D	70.9%	N/D	76.5%
Cefalosporina 1G	N/D	40.9%	N/D	54.6%
Cefalosporina 2G	N/D	69.5%	38.3%	51.3%
Cefalosporina 3G	65.6%	18.7%	17.4%	44.1%
Cefalosporina 4G	37.8%	N/D	16.9%	42%
Amikacina	5.9%	18.2%	7.6%	8.2%
Gentamicina	N/D	N/D	27.3%	35.1%
Quinolonas	56.8%	40.9%	53.8%	73.5%
TMP/SMX	N/D	59.1%	65%	59.3%
Carbapenémicos	0.7%	N/D	N/D	1.0%
Piperacilina/Tazobactam	6.6%	N7D	N/D	21.7%

En nuestra población, el porcentaje de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación es mayor al reportado en estudios mexicanos, encontrándose entre 42 y 44% para nuestra población y reportada de 16-19%^{16, 17}, sin embargo es menor al encontrado en poblaciones de asia con alta prevalencia de *Escherichia coli* multirresistente. La resistencia a quinolonas fue por mucho, mayor a los estudios previamente analizados, siendo de 73.5% en nuestra población.

Llama también la atención la resistencia encontrada a piperacilina/tazobactam de 21.7% contrastada con una de 6.6% para el grupo de trabajo de SMART²⁵ y su alta prevalencia a pesar de ser un fármaco de uso exclusivo hospitalario por su administración intravenosa.

Aun cuando el género más frecuente en nuestro estudio fue el femenino, el porcentaje de multirresistencia fue mayor en el masculino, lo cual es esperado por considerarse como

infecciones del tracto urinario complicadas y su asociación a patología estructural y funcional de la vía urinaria (hiperplasia prostática benigna, la litiasis, el uso de sondas a derivación, etc.). Esta diferencia se refleja aún más cuando se realiza el subanálisis de los urocultivos de pacientes del servicio de ginecología, cuya prevalencia de multirresistencia fue menor que el resto de las especialidades. esto puede ser por varios motivos; primeramente su población es completamente del género femenino que tiene una frecuencia menor de casos con multirresistencia tanto demostrado en nuestro estudio como en previos, además, tiene una población elevada de mujeres en edad reproductiva, que generalmente son sanas y sin otras comorbilidades que son sometidas de forma de escrutinio a la realización de urocultivos para detectar bacteriuria asintomática y no tanto por la presencia de sintomatología urinaria o como estrategia por un tratamiento previo fallido.

Aun así, a pesar de que en nuestro estudio se encontró una prevalencia menor de multirresistencia, esta sigue siendo muy alta, y no refleja necesariamente la realidad en la población general, puesto que la mayoría de las pacientes con infecciones de vías urinarias no complicadas no son sometidas a la realización de urocultivos ante la sospecha de la misma, y reciben de inicio tratamiento empírico, con lo cual a la hora de analizar solo urocultivos podemos tener una pérdida importante de pacientes sin multirresistencia y así mismo un aumento de la misma en pacientes cuyas infecciones no fueron resueltas con el esquema empírico, por lo que al someterse a un urocultivo tienen una mayor probabilidad de presentar multirresistencia. Encontramos así mismo una prevalencia de hasta 79.3% de multirresistencia en los pacientes del servicio de endocrinología, cifra que no fue diferente al resto de los servicios (Excepto por ginecología), pero que podría ser explicada por el gran número de pacientes diabéticos encontrados en este servicio y su alta prevalencia de infecciones de vías urinarias y comorbilidades como la neuropatía autonómica y vejiga neurogénica que confieren un mayor riesgo de multirresistencia en las bacterias colonizadoras.

Con los datos encontrados en nuestro estudio, y siguiendo las recomendaciones de organizaciones y guías internacionales, los únicos fármacos con resistencia menor de 20% que podrían ser utilizados como tratamiento empírico en infecciones de vías urinarias son carbapenémicos con 1% de resistencia, Amikacina con 8.2 % de resistencia (no así Gentamicina, cuya resistencia se eleva a 35.1%) Nitrofurantoína con 18.2% de resistencia, y siendo permisivos piperacilina/tazobctam con un 21.7% de resistencia.

CONCLUSIONES

Los resultados del estudio demuestran como el uso indiscriminado de antimicrobianos ha provocado la presencia de cepas de *Escherichia coli* cada vez más resistentes, y habría que realizar estudios más profundos que involucren la tipificación de estas bacterias multirresistentes para la búsqueda de cepas como la O25-ST 131, la cual algunos estudios como el de Molina y colaboradores con su estudio multicéntrico han demostrado su presencia en México y que muestran porcentajes de resistencia muy similares a los encontrados en nuestra población³², y que

podrían explicar el por qué nuestra población estudiada tiene estos porcentajes tan elevados de multirresistencia, aún en pacientes ambulatorios y a fármacos de uso parenteral.

RECOMENDACIONES

Las recomendaciones para limitar la aparición en la comunidad de cepas de *Escherichia coli* cada vez más resistentes son las siguientes:

1. Utilización de fármacos con baja resistencia (menor del 20%) como la Nitrofurantoína, la cual además de ser un fármaco eficaz, tiene ventajas de ser de administración oral y costo no elevado, y debido a su mecanismo de acción con múltiple menor riesgo de crear resistencia al mismo.
2. Limitar uso de fluoroquinolonas y trimetoprim sulfametoxazol, los cuales además de no tener buena respuesta terapéutica contribuyen a la generación de cepas multirresistentes.
3. Promover la realización de urocultivos, no solo como herramienta para el tratamiento dirigido, sino para contribuir a obtener la epidemiología de las infecciones de vías urinarias de nuestro centro lo más cercanas a la realidad.
4. Análisis de resistencias periódico y la divulgación de guías de prescripción, con el fin de que el médico de primer contacto que es el que se enfrenta con mayor frecuencia a este padecimiento, tenga las herramientas para una terapia adecuada.
5. Se deben realizar además análisis subsecuentes en los que se incluya el resto de los microorganismos involucrados en las infecciones de vías urinarias y en el caso de hospitalización fomentar la realización de urocultivos en todos los pacientes con sospecha clínica de infección de vías urinarias antes del inicio de la terapéutica empírica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hooton TM. Uncomplicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med* 2012;366:1028-37.
2. Chenoweth CE, Saint S. Urinary Tract Infections. *Infect Dis Clin N Am* 25 (2011) 103–115.
3. Ponce de Leon S, Molinar F, Domínguez G, Rangel S y Vázquez V. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: A multicenter study. *Crit Care Med* 2000; 28:1316-1321.
4. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections Transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17:227–241.
5. Gupta, K., & Trautner, Urinary Tract Infections, Pielonephritis, and Prostatitis. En D. Longo, A. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, L. Jameson, & L. Joseph, *Harrison's Principles of Internal Medicine* (págs. 2387-2395). New York: McGraw Hill 2011.
6. CENETEC - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y Tratamiento de la Infección Aguda, no Complicada del Tracto Urinario de la Mujer. México: Secretaría de Salud 2009.
7. Nicolle LE, Urinary Tract Infection. *Crit Care Clin* 2013; 29:699–715.
8. Peake S, Bailey M, Bellomo R. Australian Resuscitation of Sepsis Evaluation (ARISE): a multi-centre, prospective, inception cohort study. *Resuscitation* 2009; 80:811-818.
9. Zahar J, Trimsit J, Garrouste-Orgeas M. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 2011;(39):1886–1895.
10. Peleg A, Hooper D. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *N Engl J Med* 2010(362):1804-1813.
11. Shepherd AK, Pottinger PS. Management of Urinary Tract Infections in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance. *Med Clin N Am* 2013;97:737-757.
12. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin N Am* 2003;(17):243–259.
13. Daza P. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica clínica. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 1998;(22): 57-67.
14. Petri W.A., Jr . Capítulo 52. Sulfonamides, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Quinolones, and Agents for UrinaryTract Infections. En Brunton L.L., Chabner B.A., Knollmann B.C. (Eds), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e. McGraw-Hill; 2011.
15. Gupta K, Hooton T, Naber K, Wult B, Colgan R, Miller L et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Inf Dis* 2011;52(5):e103-120.
16. Arreguín V, Cebada M, Simón JS, Sifuentes-Osornio J, Bobadilla-del Valle M, Macías AE. Microbiología de las infecciones urinarias en pacientes ambulatorios. Opciones terapéuticas en tiempos de alta resistencia a los antibióticos. *Rev Invest Clin* 2007;59:239-245.

17. Cornejo-Juárez P, Velásquez-Acosta C, Sandoval S, Gordillo P, Volkow-Fernández P. Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos en un hospital oncológico. *Salud Publica Mex* 2007;49:330-336
18. Kahlmeter G. The ECO.SENS Project: a prospective, multinational, multicenter epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens—interim report. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(Suppl1):15-22.
19. Gales A, Jones R, Gordon K, Sader H, Wilke W, Beach M. Activity and Spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45(3):295-303.
20. Guajardo-Lara CE, González-Martínez PM, Ayala-Gaytán JJ. Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad. ¿Cuál antibiótico voy a usar?. *Salud Publica Mex* 2009;51:155-158.
21. Molina-López J, Aparicio-Ozores Gerardo, Ribas-Aparicio RM, Gavilanes-Parra S, Chávez-Berrocal ME, Hernández-Castro R, Manjarrez-Hernández HA. Drug resistance, serotypes, and phylogenetic groups among uropathogenic *Escherichia coli* including O25-ST131 in Mexico City. *J Infect Dev Ctries* 2011; 5(12):840-849.
22. Bolon M. The Newer Fluoroquinolones. *Infect Dis Clin N A* 2009;23:1027-1051.
23. Gupta K, Sahm D, Mayfield D, Stamm W. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:89-94.
24. Gupta, K., & Trautner, Urinary Tract Infections, Pielonephritis, and Prostatitis. En D. Longo, A. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, L. Jameson, & L. Joseph, *Harrison's Principles of Internal Medicine* (págs. 2387-2395). New York: McGraw Hill.
25. Villegas MV, Blanco MG, Sifuentes-Osornio J, Rossi F Increasing prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase among Gram-negative bacilli in Latin America--2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Braz J Infect Dis*. 2011;15:34-9
26. Juthani-Mehta M. Asymptomatic Bacteriuria and Urinary Tract Infection in Older Adults. *Clin Geriatr Med* 2007;23,585-594.
27. Hussain A, Ewers C, Nandanwar N, Guenther S, Jadhav et al. Multiresistant Uropathogenic *Escherichia coli* from a Region in India Where Urinary Tract Infections are Endemic: Genotypic and Phenotypic Characteristics of Sequence Type 131 Isolates of the CTX-M-15 Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing Lineage. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(12):6358-6365.
28. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 7th edition. Churchill Livingstone: Elsevier 2010. Cap 218:2815-2833.
29. Anderson D, Kaye, K. Controlling Antimicrobial Resistance in the Hospital. *Infect Dis Clin N Am* 2009;(23):847-964.
30. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del Expediente Clínico. *Diario Oficial de la Federación* 15 de octubre de 2012, pag 1-18.

31. Asociación Médica Mundial. Delcaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Principios Éticos para la Investigación médica en seres Humanos. Declaración de Helsinki, (Octubre de 2008). páginas 1-5.
32. Molina-López J, Aparicio-Ozores Gerardo, Ribas-Aparicio RM, Gavilanes-Parra S, Chávez-Berrocal ME, Hernández-Castro R, Manjarrez-Hernández HA. Drug resistance, serotypes, and phylogenetic groups among uropathogenic *Escherichia coli* including O25-ST131 in Mexico City. *J Infect Dev Ctries* 2011; 5(12):840-849.

ANEXOS

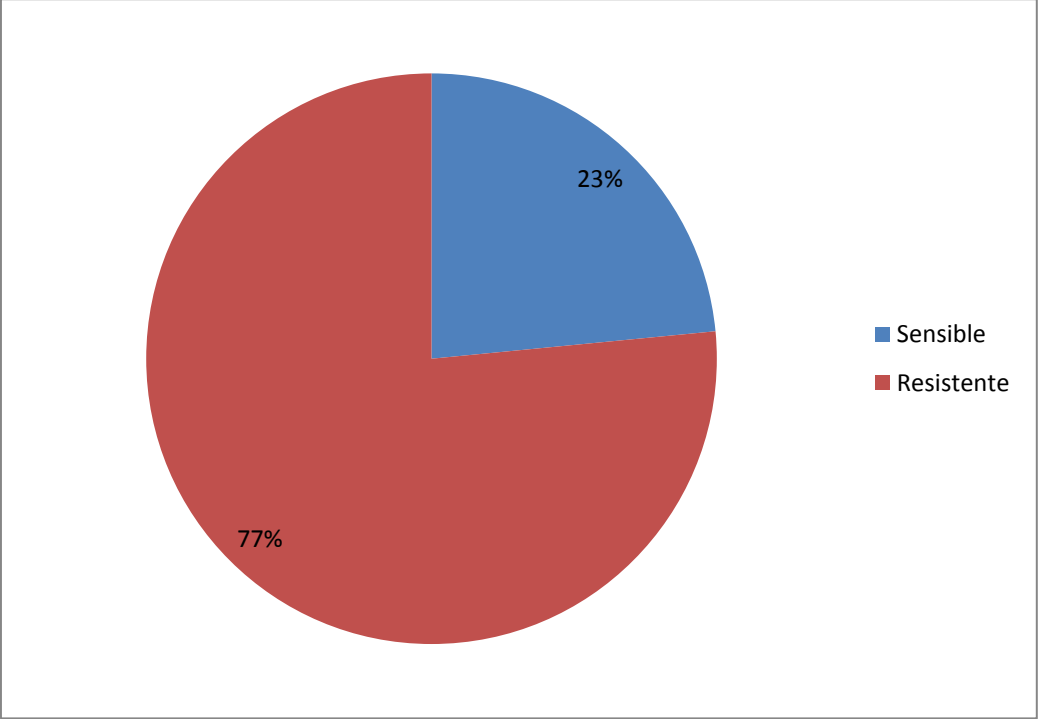
Anexo 1: Cédula de Captura

Cédula de Captura. Urocultivos con crecimiento de E. Coli

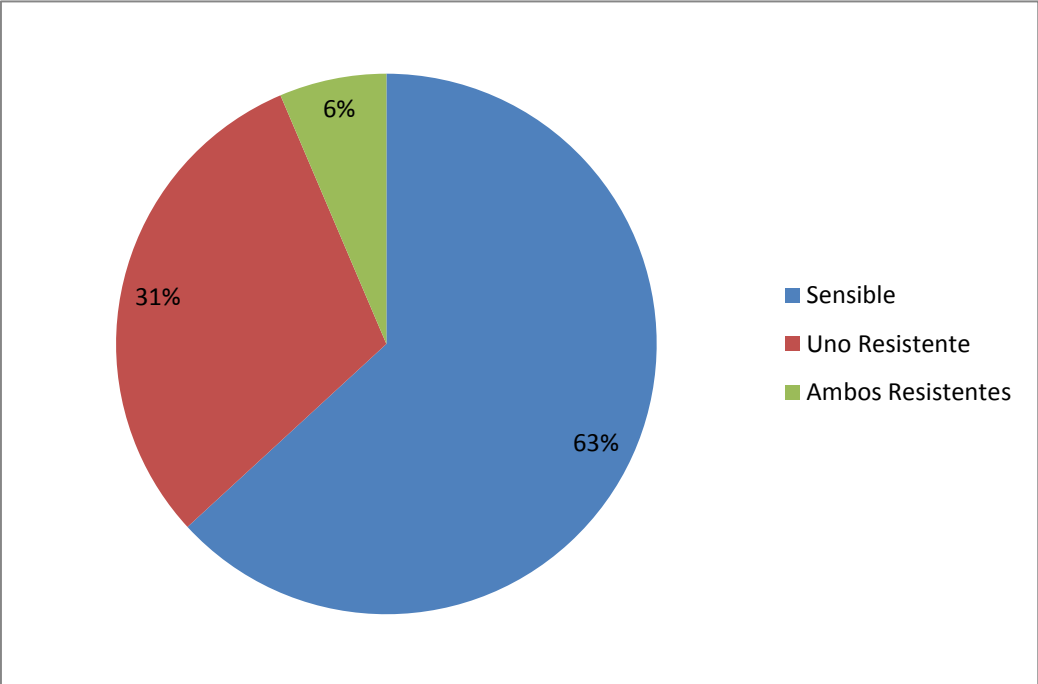
No. de cultivo	Código	Ficha	Edad	Sexo	Fecha	Especialidad que solicita Urocultivo	Sensibilidad																			
							Ampicilina	Cefalosporinas 1a generación	Cefalosporinas 2a generación	Cefalosporinas 3a generación	Cefalosporinas 4a generación	Amikacina	Gentamicina	Fluoroquinolonas	Carbapenémico	Piperacilina/ Tazobactam	Trimetoprim/ Sulfametoxazol	Nitrofurantoina	BLEA							

Anexo 3. Gráficas complementarias

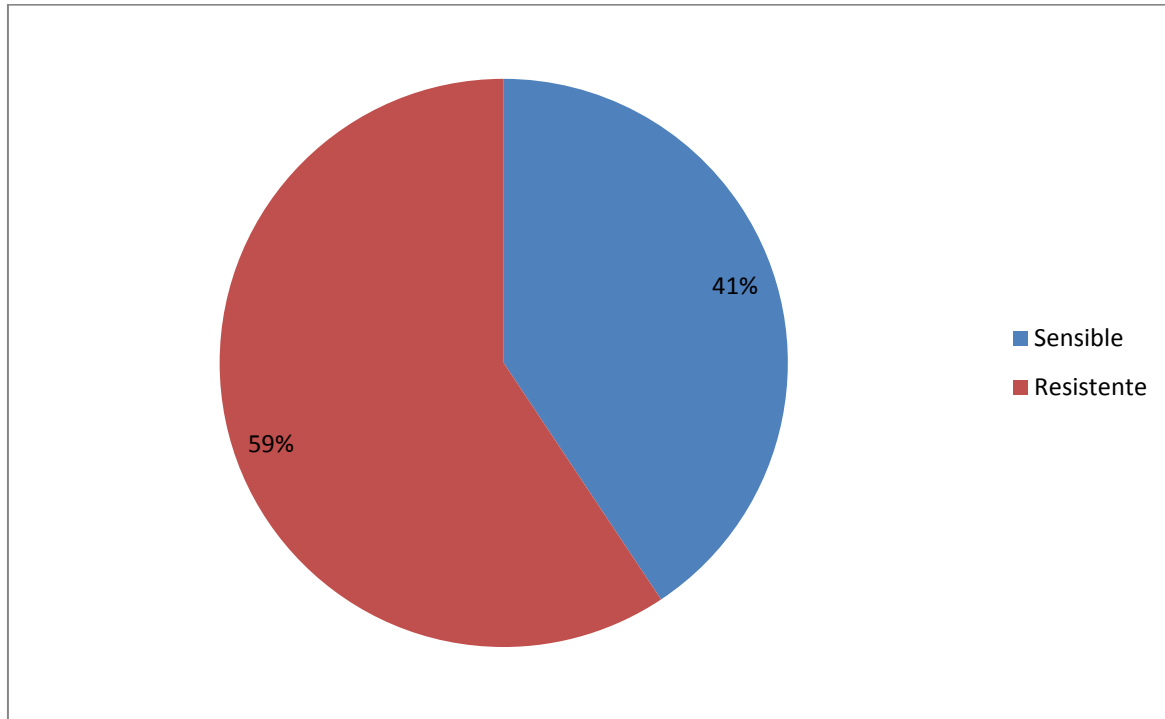
Gráfica A1. Resistencia a Ampicilina



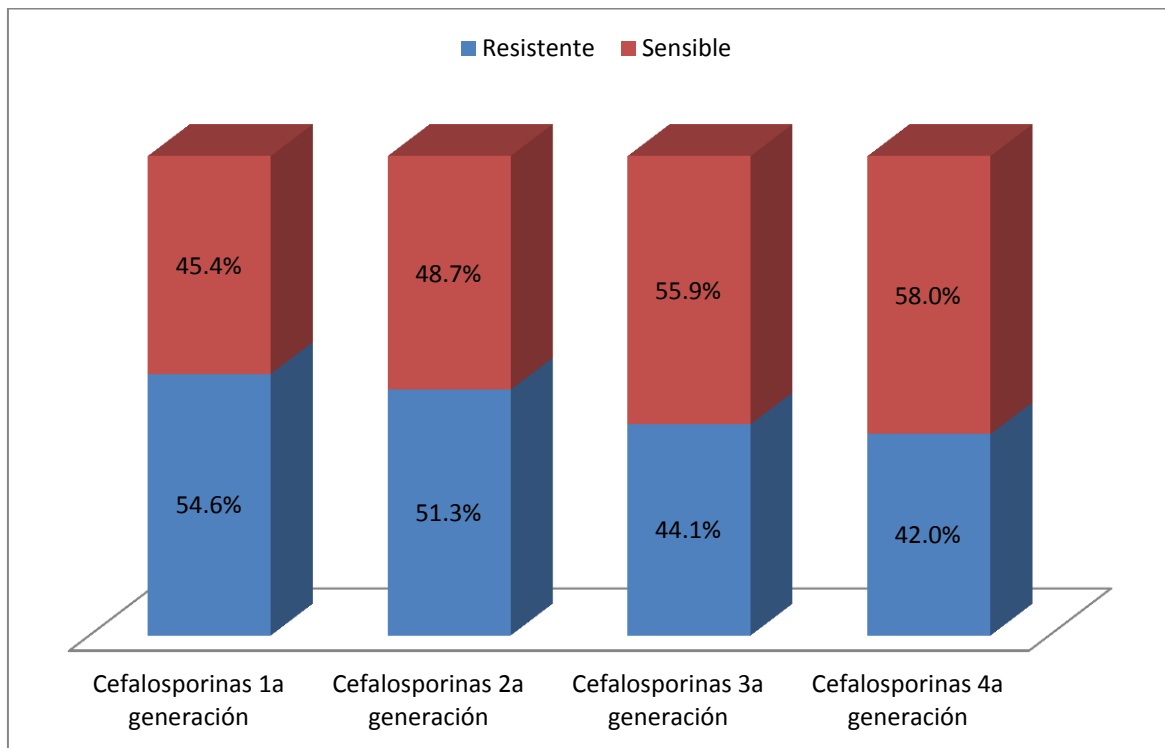
Gráfica A2. Resistencia a Aminoglucósidos.



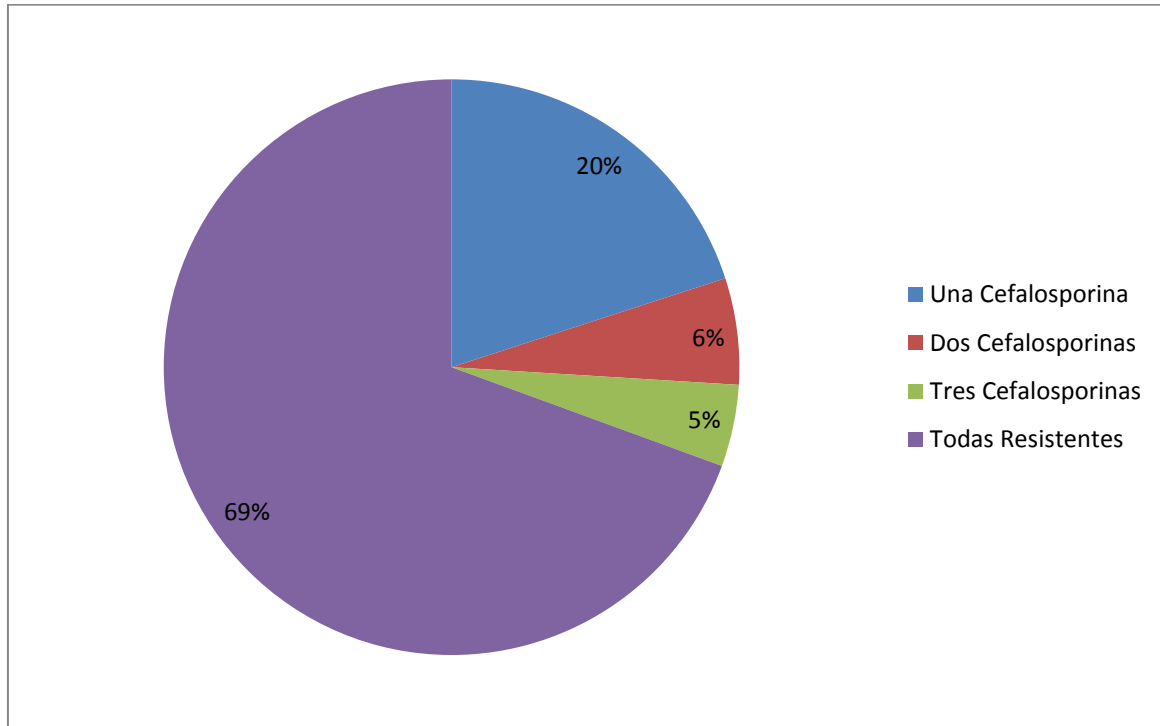
Gráfica A3. Resistencia a Cefalosporinas



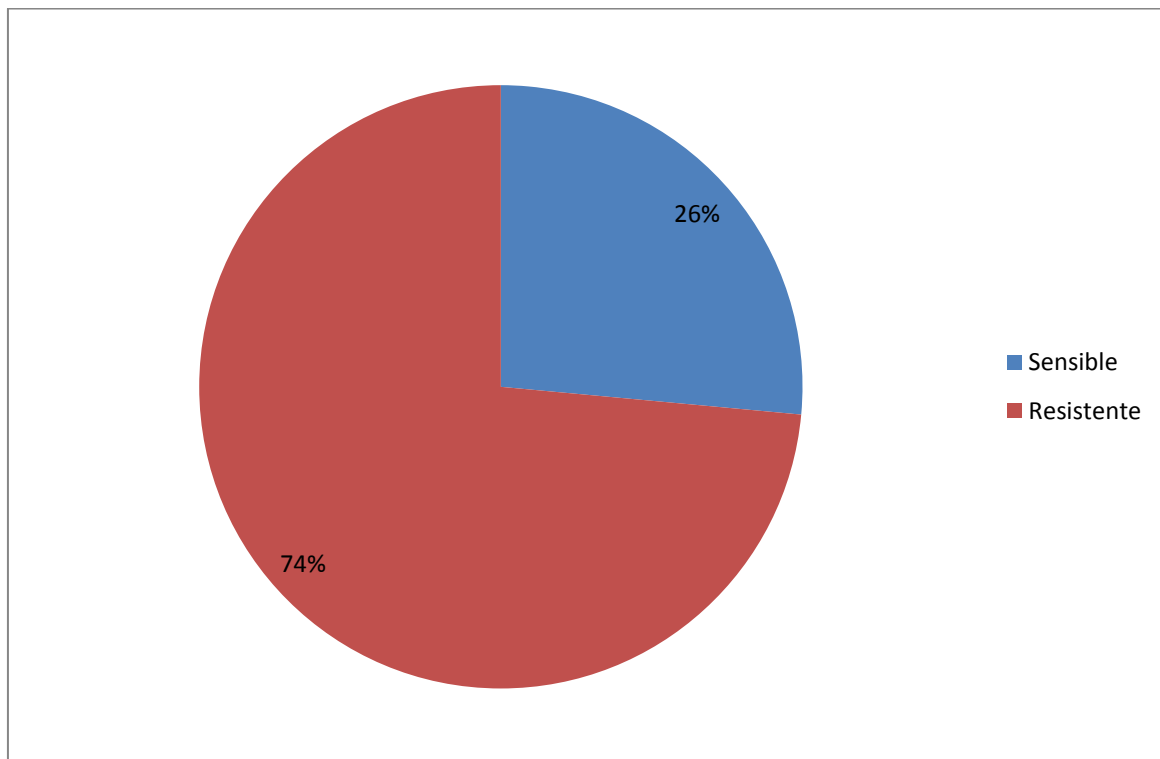
Gráfica A4. Comparación de Resistencia por Grupo de Cefalosporinas



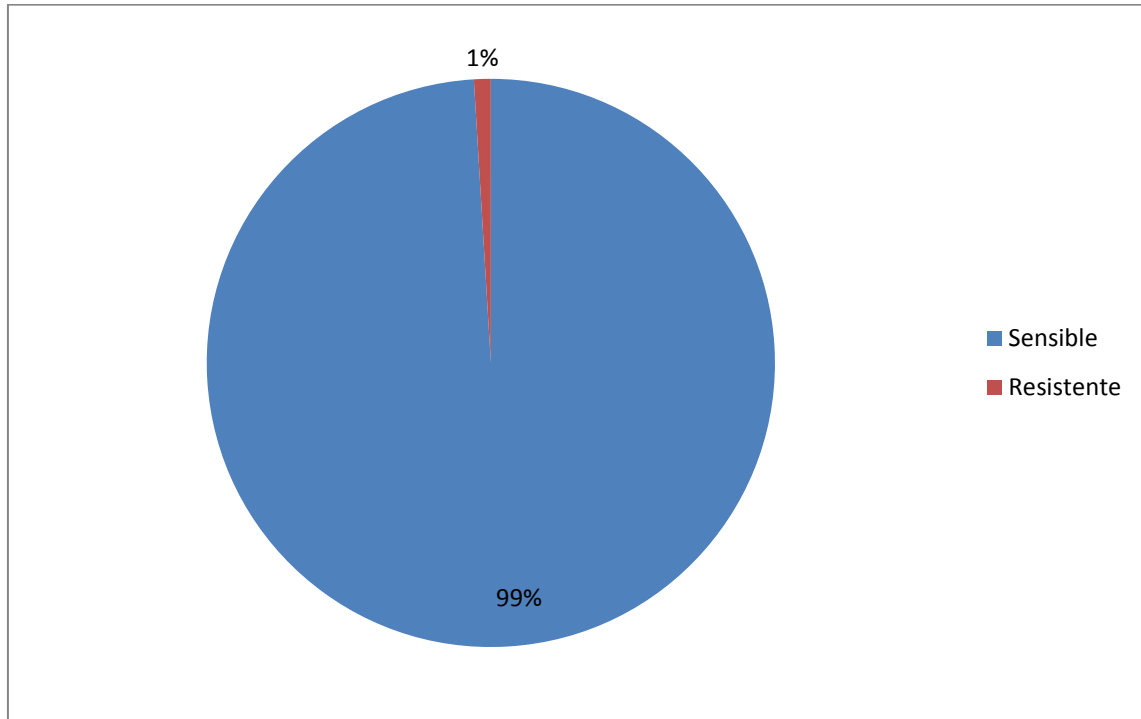
Gráfica A5. Resistencia por número de cefalosporinas.



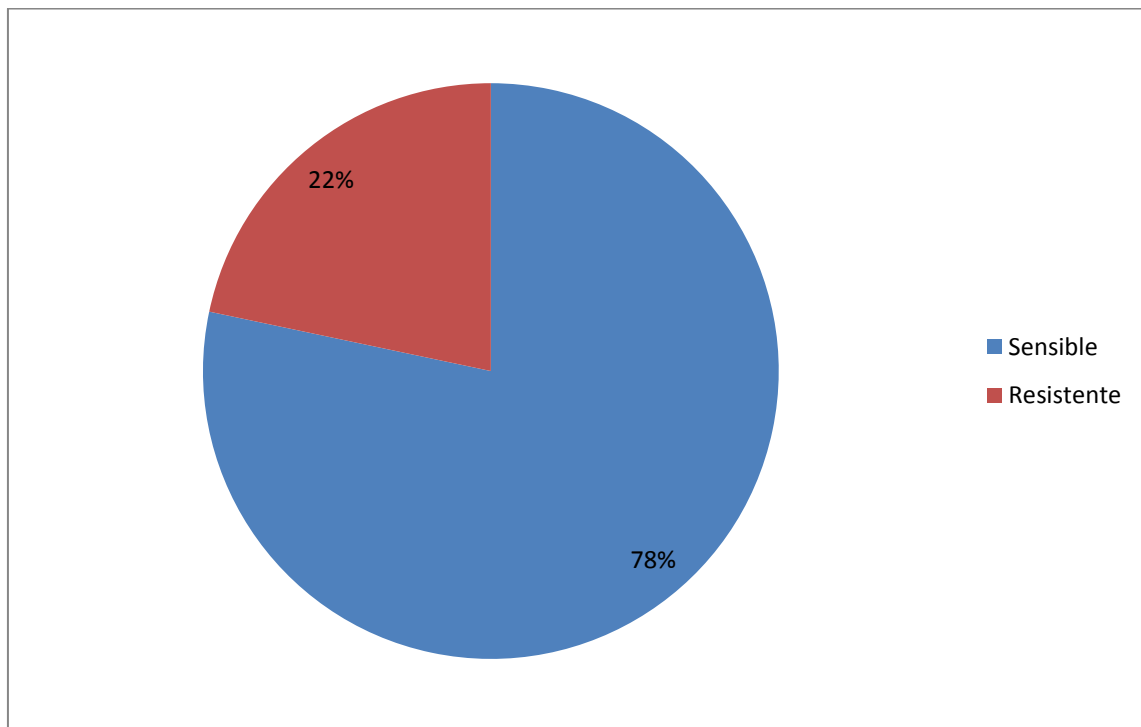
Gráfica A6. Resistencia a Quinolonas



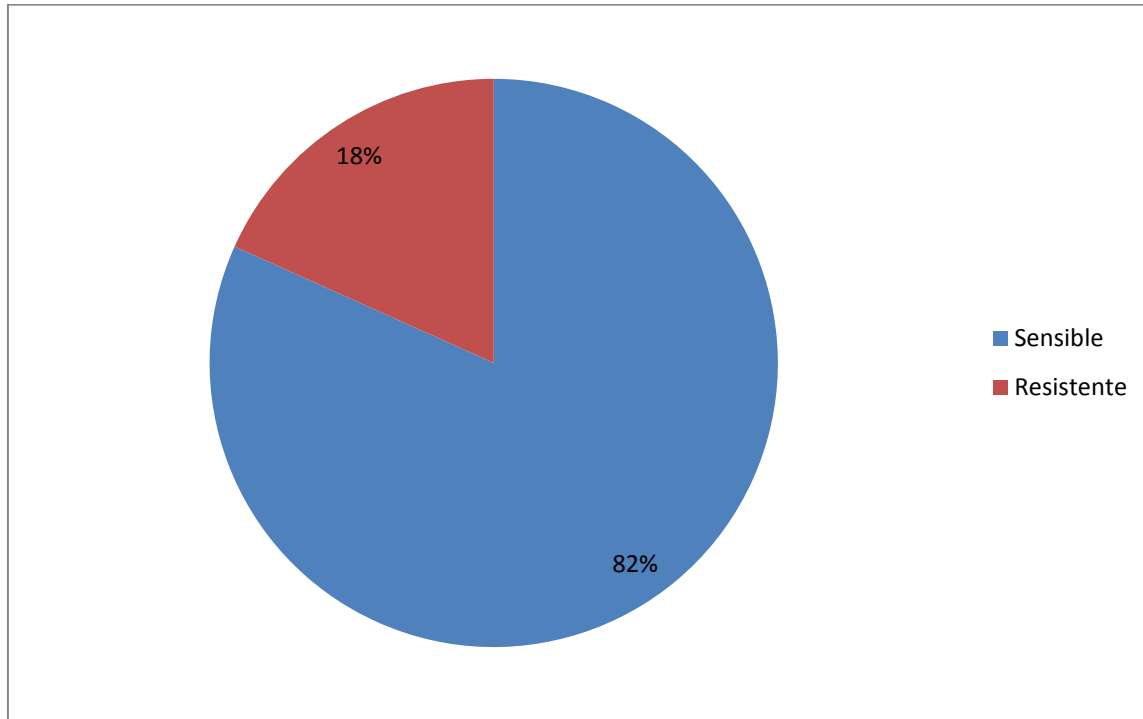
Gráfica A7. Resistencia a Carbapenémicos



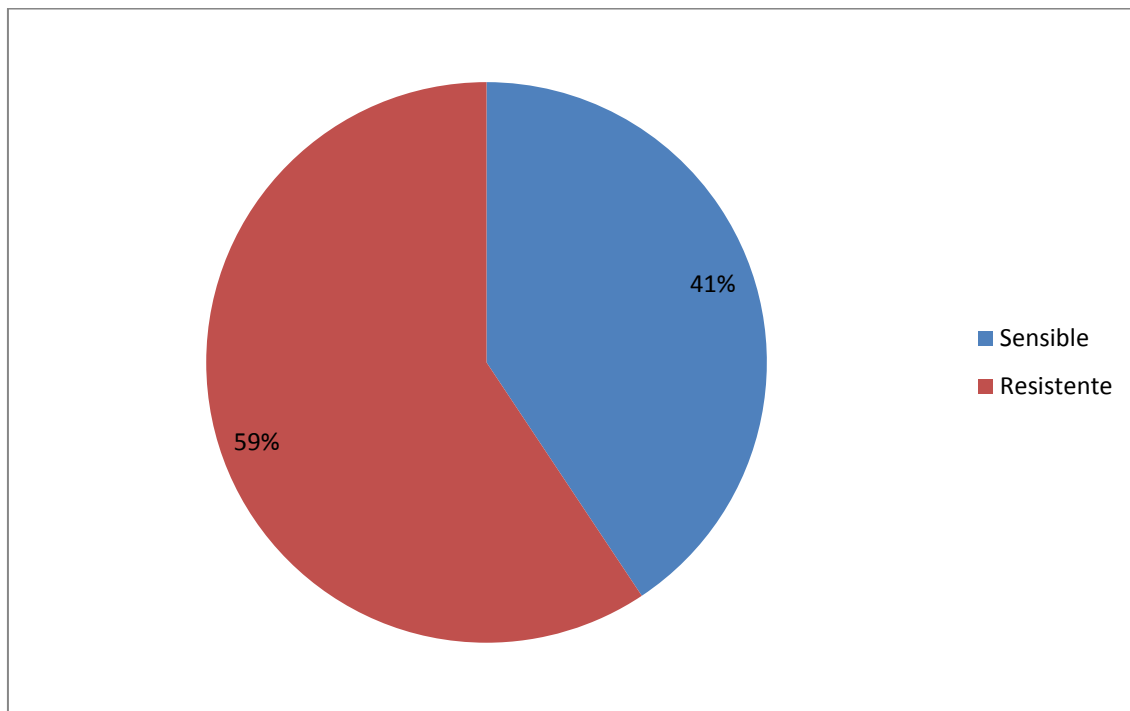
Gráfica A8. Resistencia a Piperacilina/Tazobactam



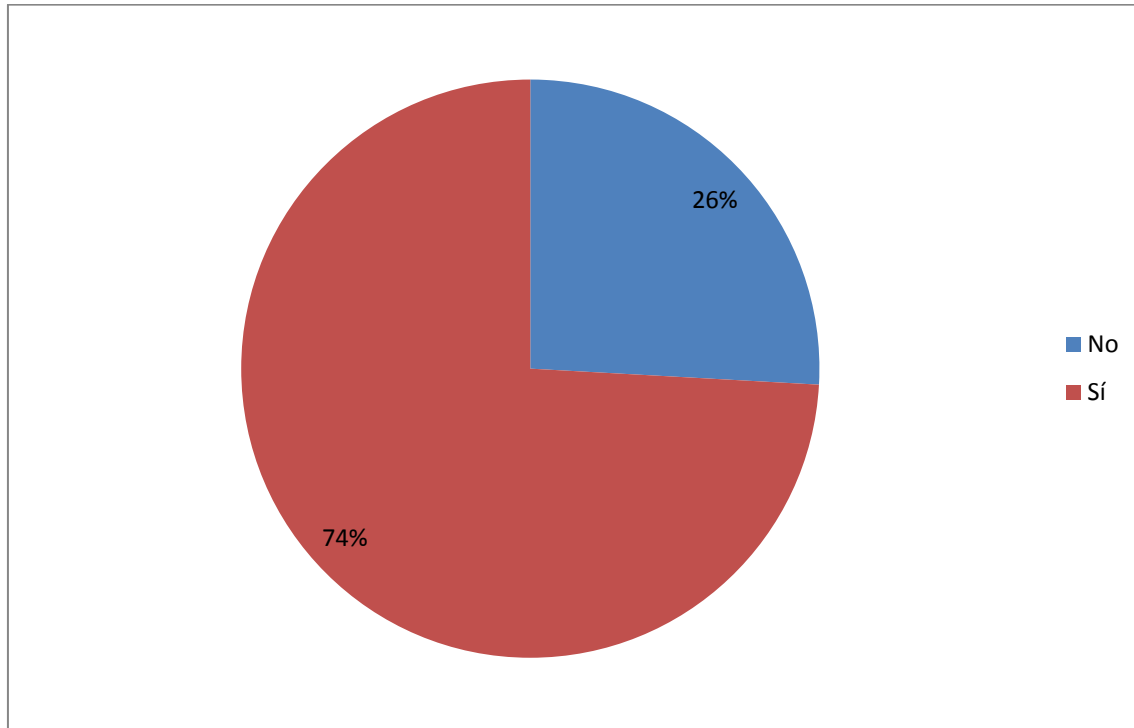
Gráfica A9. Resistencia a Nitrofurantoína



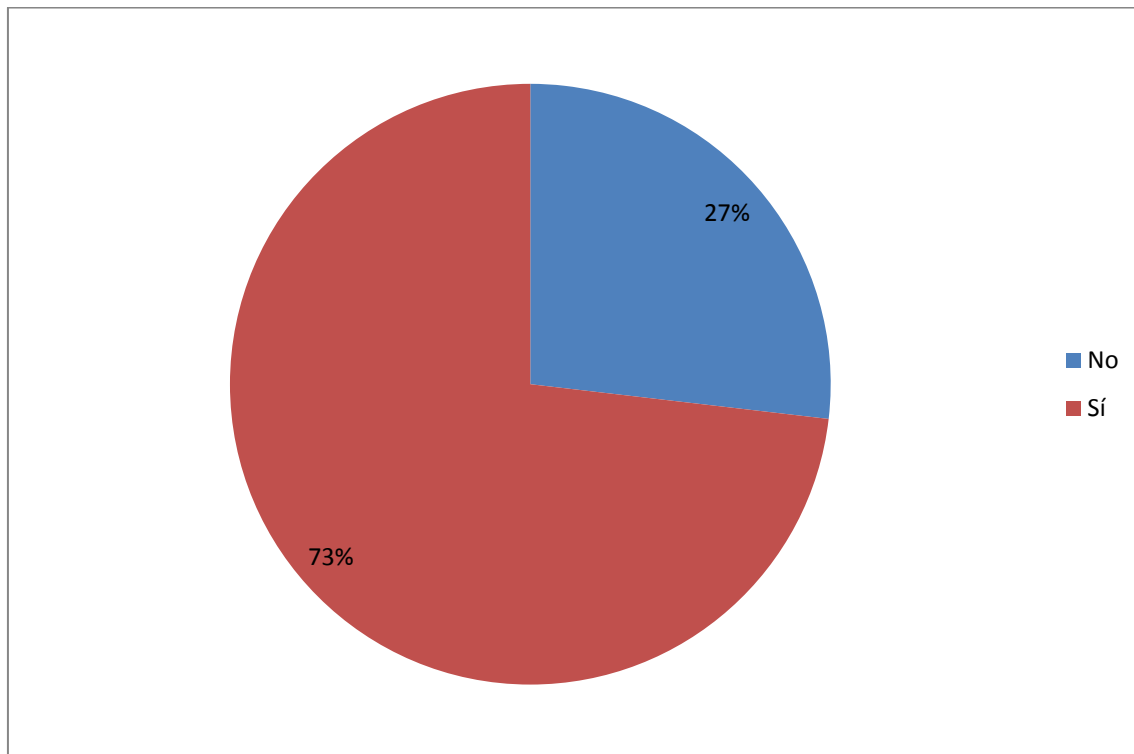
Gráfica A10. Resistencia a Trimetoprim/Sulfametoxazol



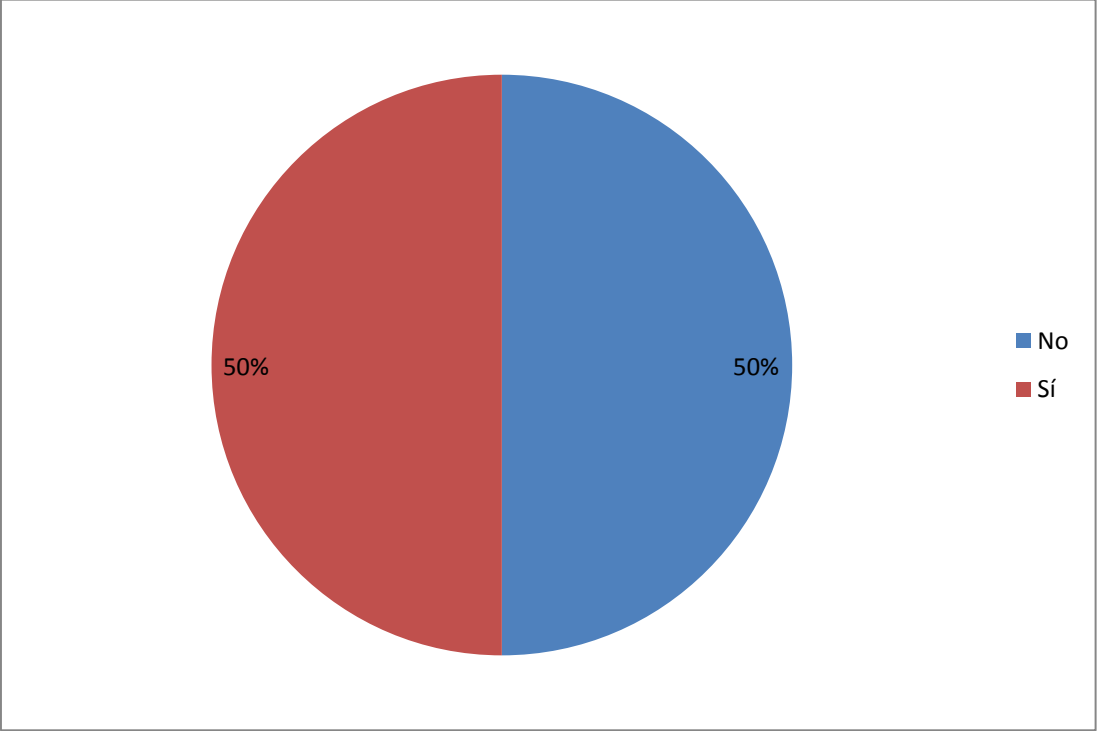
Gráfica A11. Multirresistencia en el Servicio de Medicina Interna



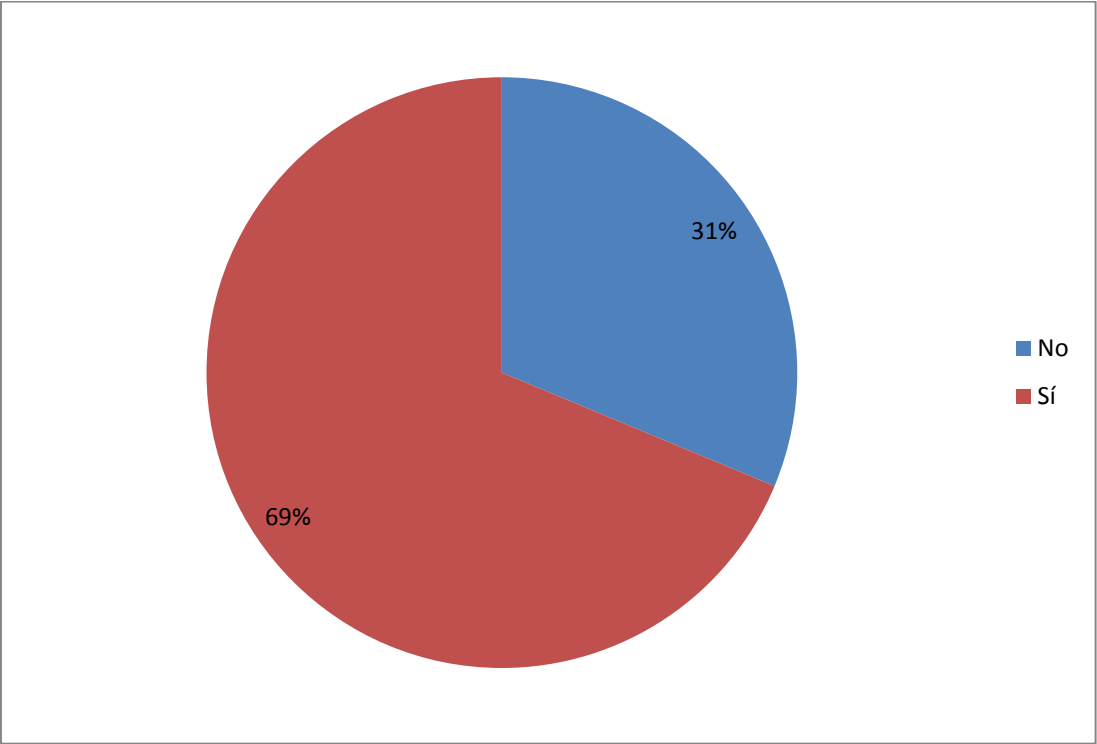
Gráfica A12. Multirresistencia en el Servicio de Urología



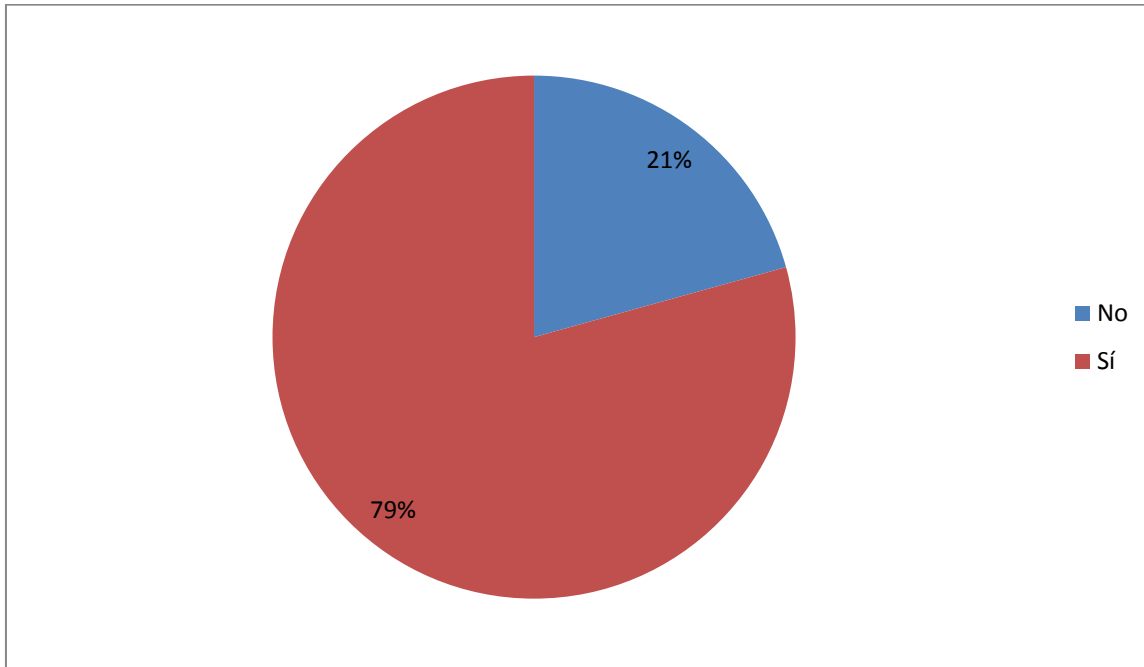
Gráfica A13. Multirresistencia en el Servicio de Ginecología



Gráfica A14. Multirresistencia en el Servicio de Medicina General



Gráfica A15. Multirresistencia en el Servicio de Endocrinología



Gráfica A15. Multirresistencia en Otros servicios

