



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

**Determinación del perfil de resistencia y
susceptibilidad de patógenos implicados en
infecciones urinarias del Hospital de Peñablanca
“Juana Ross de Edwards”**

Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico

MARCELO SEBASTIÁN CASTILLO VARAS

Directores de Internado:

Patricia Acuña Johnson

Héctor Escobar Pradena

2014

*Dedicada a Dios por ser mi roca y mi
fortaleza en cada etapa de mi vida.*

*Dedicada a mi familia por todo el apoyo
incondicional y por todo el amor brindado.*

*Dedicada a ti Sofía por acompañarme
durante este importante proceso.*

*Dedicada a mis amigos y seres queridos
por cada palabra de aliento.*

Con cariño, Marcelo.

Agradecimientos

En primera instancia quiero agradecer a mi padre Tito y a mi madre Jeanette, por todo el apoyo brindado, por su amor, y por todos los valores que me han entregado. También a mi hermana Jeanette y mi hermano Tito por toda la fuerza y preocupación, por amarme, y por estar siempre cuando los necesité. A mi cuñada Ana y a mi sobrina hermosa Anaís, por alegrar mi vida en todo momento. Ustedes son la mejor familia que puede existir! Sin ustedes esto no habría sido posible, y siempre estaré eternamente agradecido por cada palabra de aliento, y por entregarme las herramientas necesarias en la formación de mi vida profesional.

A ti Sofía, por ser mi compañera, mi partner, mi amiga y mi polola. Tu apoyo ha sido fundamental para alcanzar mis logros! Siempre agradeceré a Dios por haber cruzado nuestras vidas. Gracias por ser mi todo!

A todos mis amigos, compañeros de universidad y hermanos de comunidad! Gracias por escucharme en todo momento, por su preocupación, por la fuerza entregada, por todos los momentos de tristezas y alegrías, y por formar parte de una linda etapa de mi vida.

Gracias a mis directores de tesis! Patricia Acuña y Héctor Escobar, por cada una de sus palabras, por sus consejos, por sus correcciones y por ayudarme a ser mejor cada día. También Quiero agradecer a la profesora María Pilar, por toda su dedicación, por ser una linda persona y una excelente docente! La herencia de los conocimientos que ustedes me han transmitido es algo que no tiene precio! Y siempre lo llevaré en lo más profundo de mi corazón.

Gracias al Sr. Héctor, Paula, Bastian, Eduardo, y a todos los que forman parte de la Unidad de Farmacia del Hospital de Peñablanca. Fueron muchos meses compartiendo juntos, y en ustedes encontré una verdadera familia! Gracias por hacerme sentir parte del equipo, por todos los momentos de alegría y por ser verdaderos amigos.

Índice

Dedicatoria.....	i
Agradecimientos.....	ii
Índice.....	iii
Resumen.....	vi
Abstract.....	vii
Abreviaciones.....	viii
Introducción.....	1
Situación en el Hospital de Peñablanca Juana Ross de Edwards.....	5
Objetivos.....	7
Pacientes y Métodos.....	8
1. Tipo de estudio y muestreo.....	8
2. Criterios para el ingreso de pacientes.....	8
3. Registro y tratamiento de datos.....	9
4. Variables del estudio.....	9
5. Descripción del estudio.....	10
6. Análisis estadístico.....	13
7. Confidencialidad y aspectos éticos.....	13
Resultados.....	14
Inclusión y exclusión de pacientes.....	14
1. Caracterización socio-demográfica.....	15
1.1 Género.....	15
1.2 Edad.....	15
1.3 Procedencia.....	16
1.4 Servicio.....	16
1.5 Días de hospitalización.....	17
1.6 Patologías concomitantes.....	17
2. Infección urinaria.....	18

2.1	Tipo de infección	18
2.2	Presencia de infección urinaria anterior	18
2.3	Uso de sonda vesical	19
2.4	Reingresos	19
3.	Patógenos causantes de infección urinaria	20
3.1	Ventana de antibiótico	20
3.2	Patógenos causantes de infección urinaria	21
4.	Perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad de los principales agentes causantes de infección urinaria	22
4.1	<i>Escherichia coli</i>	23
4.2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24
4.3	<i>Enterococcus faecalis</i>	25
4.4	<i>Proteus mirabilis</i>	26
4.5	Resumen del perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad de los principales agentes causantes de infección urinaria	26
4.6	Promedio global de resistencia y susceptibilidad	29
5.	Terapia farmacológica de los principales agentes causantes de infección urinaria	29
5.1	Terapia empírica y no empírica	29
5.2	Terapia empírica y no empírica correcta e incorrecta	30
	Discusión	32
	Pacientes y patologías concomitantes	32
	Principales patógenos causantes de infección urinaria	33
	Terapia farmacológica de los principales patógenos causantes de infección urinaria	36
	Conclusiones	38
	Bibliografía	39
	Recomendaciones	42
	Anexos	44
	Anexo 1 Ficha recolección de datos	44
	Anexo 2 Códigos asignados para interpretación de resultados	45
	Anexo 3 Base de datos en Excel	46
	Anexo 4 Consentimiento informado	47

Anexo 5 Formulario Único Indicaciones Médicas Hospital Peñablanca	49
Anexo 6 Listado pacientes preseleccionados	50
Anexo 7 Aprobación Comité de Bioética	51
Anexo 8 Glosario	54

Resumen

El notable aumento de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, se ha vuelto uno de los problemas de salud pública más importante a nivel mundial. La resistencia afecta a todos los pacientes que cursan procesos infecciosos bacterianos y que requieren como tratamiento el uso de antibióticos. La resistencia a los antimicrobianos también alcanza a los agentes utilizados en Infecciones del Tracto Urinario (ITU), y en el ámbito local no existen trabajos que documenten las principales bacterias causantes de infección urinaria.

El presente estudio, prospectivo descriptivo, tiene como objetivo identificar los principales agentes implicados en las infecciones urinarias que presentan los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina y Rehabilitación del Hospital de Peñablanca y determinar su perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad a los antimicrobianos.

Los resultados muestran que el 34,5% de las ITU son causadas por *E. coli*, 21,4% por *K. pneumoniae*, 15,5% por *E. faecalis* y 3,6% por *P. mirabilis*. Además se observa un promedio de resistencia global de un 52% para ceftriaxona, lo que es poco beneficioso considerando que el 55,8% de las terapias empíricas se realizan con este antibiótico.

En conclusión, es fundamental la creación de una Guía de Recomendación Clínica en Infecciones Urinarias que esté enfocada a la población del Hospital de Peñablanca y que permita estandarizar los tratamientos de ITU en los pacientes hospitalizados, considerando a los principales agentes causantes de infecciones urinarias, y de esta manera orientar la terapia empírica a estos patógenos con el fin disminuir el fracaso terapéutico y el aumento de resistencia a los antimicrobianos.

Abstract

The remarkable increase in bacterial resistance to antimicrobials has become one of the most important issues in public health worldwide. Resistance affects all patients enrolled in bacterial infectious diseases that require the use of antibiotics. Antimicrobial resistance also extends to agents used in urinary tract infections (UTI); however, there are no studies documenting the main bacteria causing UTI locally.

The present descriptive prospective study aims to identifying the main agents involved in UTI presenting inpatients in the Department of Medicine and Rehabilitation of the Hospital of Peñablanca, and its resistance profile, sensitivity and antimicrobial susceptibility.

The results show that 34.5% of UTI are caused by *E. coli*, 21.4% *K. pneumonia*, 15.5% *E. faecalis* and 3.6% by *P. mirabilis*. At the same time, an overall average of 52% resistance to ceftriaxone was observed, which is of little benefit considering that 55.8% of empirical therapies are approach with this antibiotic.

In summary, it is essential to count on a Clinical Recommendation Guide to Urinary Tract Infections Pharmacotherapy that is focused on the Peñablanca Hospital which allows standardizing the treatment of UTI inpatients considering the main causative agents of UTI. Thus, it would be possible to guide the empirical therapy of these pathogens in order to decrease the therapeutic failure and the antimicrobial increase resistance observed.

Abreviaciones

AES: Advanced Expert System

BL: Betalactamasa

BLEE: Betalactamasa de Espectro Extendido

CIM: Concentración Mínima Inhibitoria

ClCr: Clearance de creatinina

CTR: Centro Tratamiento Residencial Alcohol y Drogas

INE: Instituto Nacional de Estadísticas

ISP: Instituto de Salud Pública

ITU: Infección Tracto Urinario

IU: Infección Urinaria

KPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa

OMS: Organización Mundial de la Salud

PABA: Ácido para-aminobenzoico

PBP: Penicillin-binding proteins

PD: Farmacodinamia

PEEC: Programa Evaluación Externa de la Calidad

PK: Farmacocinética

SSVQ: Servicio Salud Viña del Mar – Quillota

UFC: Unidades Formadoras de Colonias

Introducción

Una Infección urinaria se define como la invasión, colonización y multiplicación de gérmenes en el tracto urinario. Puede estar asociada con malformaciones de la vía urinaria, por lo que debe estudiarse con cuidado y diagnosticarse lo más tempranamente posible para evitar el daño irreversible del riñón ^[1]. Se considera infección del tracto urinario (ITU), a un recuento mayor a 100.000 colonias con sedimento urinario o tinción de gram directo compatible, en muestra de orina obtenida por recolector o de 2ª chorro. En muestras tomadas por punción o sondeo se considerará ITU, cualquier recuento bacteriano ^[2].

El riesgo de presentar una ITU depende de factores como el género, edad, actividad sexual, embarazo, obstrucción al flujo urinario y cateterización. Se pueden clasificar en ITU altas y bajas, según comprometan o no al riñón; también se pueden caracterizar como complicadas y no complicadas, considerándose como no complicadas únicamente a la cistitis en mujer adulta, no embarazada, y sin alteración estructural o neurológica del aparato urinario ^[3]. En general, comprenden un amplio espectro clínico que va desde la bacteriuria asintomática hasta la pielonefritis aguda complicada con sepsis ^[4].

La mayoría de las infecciones urinarias son causadas por gérmenes presentes en la flora intestinal. El 93% de los casos son producidos por bacilos gram negativos, 6% por cocos gram positivos, y el 1% restante corresponde a levaduras, virus, protozoos y parásitos ^[5]. El principal agente causal corresponde a *E. coli* originando cerca del 80% de las ITU, y la segunda causa después de las enterobacterias es por *S. saprophyticus*, especialmente en mujeres en edad fértil. En pacientes hospitalizados otros agentes de infecciones intrahospitalarias, tales como bacilos no fermentadores y *Candida spp*, también son de importancia ^[3].

Dentro de los métodos que se utilizan para la identificación de bacterias se encuentran los métodos fenotípicos o tradicionales, los métodos moleculares y los métodos basados en la proteómica, siendo los más utilizados los métodos tradicionales, ya que su realización y coste los hace más asequibles, reservando los métodos genotípicos para aquellas bacterias que no se pueden identificar con los métodos tradicionales ^[6].

La identificación fenotípica se basa en la comparación de las características de bacterias desconocidas con aquellas de cultivo tipo, a través de características

microscópicas (utilizando tinciones, pruebas bioquímicas), y características macroscópicas (morfología de las colonias, etc). Con respecto a los métodos fenotípicos de identificación bacteriana, los sistemas automatizados tales como el Vitek 2 Compact, permite determinar el género y especie al cual pertenece la bacteria, bajo el fundamento de colorimetría y cinética por disminución de sustrato, previo cultivo en agar cromogénico y, además, permite determinar la sensibilidad y susceptibilidad bacteriana [6].

La especie bacteriana, constituye un grupo de poblaciones clonales que presentan un alto grado de semejanzas fenotípicas, siendo al mismo tiempo, claramente diferenciable de los integrantes de otros conjuntos del mismo tipo general, es decir del género. Cada bacteria tiene un nombre latinizado que consiste en dos palabras. La primera indica el grupo, es decir el género al que pertenece la especie, y la segunda palabra lo identifica como una determinada especie de ese género [7].

La susceptibilidad antimicrobiana, se define como el nivel de actividad antibacteriana en el sitio de infección, que sea suficiente para inhibir las bacterias. La medida de susceptibilidad de una bacteria a un antibiótico es la concentración mínima inhibitoria (CIM), la cual es la mínima cantidad de antimicrobiano que es capaz de impedir el crecimiento de un microorganismo en condiciones normalizadas [8].

Los niveles de susceptibilidad se categorizan por [9]:

- Sensible: implica que una infección por una cepa puede ser apropiadamente tratada con la dosis de agente antimicrobiano recomendado para ese tipo de infección y especie infectante.
- Intermedio: incluye aislamientos con agentes antimicrobianos con un CIM que se aproximan usualmente a nivel de tejido y sangre disponible y para los cuales su velocidad de respuesta puede ser más lento que la de los aislamientos susceptibles. Solo implica eficacia clínica en sitios del cuerpo donde la droga es fisiológicamente concentrada, o cuando una dosis mayor que lo normal de una droga puede ser usada.
- Resistente: las cepas no son inhibidas por la concentración sistémica usualmente alcanzable de un agente cuando los esquemas de dosificación normal son usados.

El sistema automatizado Vitek 2 Compact permite la obtención del género y especie de la bacteria con un mínimo porcentaje de error siendo un 96,8% de identificación correcta para bacilos gram negativos, y además permite determinar la

sensibilidad y susceptibilidad bacteriana utilizando tarjetas de antibiogramas y el software AES (Advanced Expert System TM), todo esto en un tiempo de 2,5 a 14 horas para el proceso de identificación de género y especie, y determinación de sensibilidad y susceptibilidad ^[10].

El tipo de antibiótico a utilizar, la dosis y la duración de la terapia depende de diversos factores, tales como, tipo de germen y sensibilidad, velocidad de eliminación de la droga, su capacidad de erradicar o no bacterias ubicadas en tracto urinario, seguridad y costo ^[4]. Algunos ejemplos de antibióticos utilizados en el tratamiento de infecciones urinarias incluyen: nitrofurantoína, cotrimoxazol, quinolonas, cefalosporinas, entre otros. Muchas veces el tratamiento inicial corresponde a un tratamiento empírico, entendiéndose este como el régimen antibiótico que se administra durante el periodo antes de la recepción de los resultados del urocultivo y antibiograma ^[11].

En general, los antibióticos son el grupo farmacológico con más prescripciones en un centro hospitalario ^[12], por lo tanto, es importante su uso racional, entendido éste como el uso correcto y apropiado. Para que exista un uso racional, el paciente debe recibir el medicamento y la dosis adecuada durante un periodo de tiempo suficiente, al menor costo para él y la comunidad ^[13]. En el caso de los antimicrobianos, su uso y abuso ha producido una expansión de los microorganismos resistentes, con la consiguiente pérdida de su eficacia ^[14].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la resistencia a los antimicrobianos como el fenómeno por el cual un organismo deja de verse afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible. Los microorganismos resistentes son inmunes a los efectos de los antimicrobianos como los antibióticos, de modo que los tratamientos habituales se vuelven ineficaces y las infecciones persisten y pueden transmitirse a otras personas ^[15].

Lo que permite la resistencia de las bacterias, es su gran plasticidad genética y su rápida replicación ^[16]. La resistencia puede ser natural o adquirida. La resistencia natural ocurre por mecanismos permanentes determinados genéticamente, que no se correlacionan con el incremento de dosis de antibiótico ^[17]. Sin embargo, el aumento de esta resistencia es una consecuencia del uso de los antimicrobianos y en particular de su abuso, surgiendo por mutación del microorganismo o adquisición de genes de resistencia ^[15]. La adquirida, se produce por evolución vertical, mutaciones espontáneas en el cromosoma que se transmiten a la descendencia, u horizontal, por transmisión de genes de resistencia mediante conjugación, transducción y transformación ^[18].

Algunas de las consecuencias de la resistencia de antibióticos que se destacan son las siguientes ^[19]:

- Incremento de la multiresistencia. Con frecuencia, las cepas resistentes a una familia de antimicrobianos suelen ser resistentes también a otras familias de compuestos que no están relacionados por sus mecanismos de acción o resistencia. Se ha propuesto que una bacteria resistente tiene más probabilidades que otra sensible, o incluso menos resistente, de adquirir nuevos genes de resistencia.
- Impacto clínico. La resistencia compromete gravemente la eficacia del tratamiento antimicrobiano. Las opciones terapéuticas para bacterias resistentes son menores o menos eficaces. Diversos estudios han demostrado un aumento de la morbi-mortalidad de los pacientes con infecciones graves que reciben un tratamiento empírico inadecuado durante las primeras horas, y que el riesgo aumenta de forma paralela con las tasas de resistencia del entorno sanitario. Las infecciones por cepas resistentes también se asocian a una mayor estancia hospitalaria, lo que además contribuye a incrementar el costo de los servicios sanitarios.
- Aumento de la colonización. La identificación de cepas resistentes no solo es importante para un paciente aislado que recibe antimicrobianos, pues éstas pueden además colonizar e infectar a individuos sanos o a pacientes no infectados, sino que puede ocurrir diseminación entre unidades del mismo hospital, o entre hospitales de la misma zona, e incluso, con pacientes trasladados de otros países donde la resistencia supone un grave problema. Asimismo, algunos de los elementos genéticos responsables de la resistencia pueden también transmitirse entre microorganismos, y estos a su vez a nuevos pacientes.

La resistencia a los antimicrobianos también alcanza a los agentes utilizados en infecciones del tracto urinario (-ITU). En la familia *Enterobacteriaceae* la situación ha sido especialmente grave, sobre todo en los agentes de infección intrahospitalaria, incluso cepas de *E. coli* de la comunidad han desarrollado resistencia a algunos de los antibióticos de uso habitual. Otros agentes etiológicos también presentan importantes problemas de resistencia ^[3].

Dentro de las consideraciones clínico-epidemiológicas se debe considerar que [20]:

- En infecciones genito-urinarias los bacilos gram negativos tienen un patrón de resistencia superior a 50% para ampicilina, 30% a cotrimoxazol y de aproximadamente un 10% a 20% a cefalosporinas de primera generación.
- Los antibióticos betalactámicos, en general, se relacionan con una mayor recurrencia de la infección urinaria.
- La ITU alta, pielonefritis, es en general subtratada y la ITU baja, cistitis, es sobretratada.
- Los aminoglicósidos en dosis diaria única y las quinolonas orales son de alta eficacia clínica en ITU altas y bajas.
- La nitrofurantoína presenta buena actividad y baja resistencia, pero es útil sólo en ITU baja.
- Las cefalosporinas de 2ª y 3ª generación son útiles, pero requieren tratamientos prolongados para evitar recurrencias.
- La alta resistencia ha disminuido la utilidad de cotrimoxazol pero, si el microorganismo es sensible, puede ser una buena y barata alternativa.

Por todo esto, es necesario disminuir o controlar el aumento de las resistencias, sugiriéndose estrategias tales como monitorización del consumo de antibióticos y análisis de resistencia y susceptibilidad bacteriana.

Situación en el Hospital de Peñablanca Juana Ross de Edwards

El Hospital de Peñablanca es un establecimiento de baja complejidad, perteneciente al Servicio de Salud Viña del Mar – Quillota (SSVQ), con una población asignada de 84.055 habitantes. Cuenta con una dotación de 109 camas distribuidas en los Servicios de Medicina (60 camas), Rehabilitación (18 camas), Tisiología (12 camas) y Centro de Tratamiento Residencial de Alcohol y Drogas (CTR) (19 camas). Hace 4 años, el Hospital fue remodelado con el fin de expandir la disponibilidad de camas de Medicina para pacientes de mediana y larga estadía, y hoy en día se está perfilando como un Hospital de rehabilitación bio-psicosocial.

El establecimiento cuenta con un laboratorio clínico acreditado por el Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). El Laboratorio Nacional de Referencia del ISP envía periódicamente material de control al

laboratorio clínico del Hospital para que este sea analizado, obteniendo siempre un excelente desempeño analítico, el cual es respaldado por una certificación PEEC. Dentro de los equipos del laboratorio, destaca el Vitek 2 Compact, el cual permite realizar cultivos automatizados mejorando el tiempo de respuesta de los estudios microbiológicos y mantiene la calidad de los mismos. Para la identificación de bacterias, el equipo permite realizar técnicas colorimétricas, observar cinética por disminución de sustrato, y adicionalmente mide la susceptibilidad de las bacterias mediante tarjetas de antibiogramas.

Teniendo en cuenta que:

- Gran parte de los pacientes que se atiende en el recinto corresponde a adultos mayores debido a la población asignada al Hospital de Peñablanca ^[21].
- La prevalencia de infección urinaria según sexo y edad en adultos mayores de 65 años corresponde a 40% y 35% para mujeres y hombres respectivamente ^[4].
- En el ámbito local no existen trabajos que documenten las principales bacterias causantes de infección urinaria.
- El consumo de antimicrobianos corresponde aproximadamente al 30% del consumo de fármacos en los hospitales ^[12].
- Existen estimaciones que indican que entre el 20% y 50% de las prescripciones de antibióticos son inadecuadas ^[14].
- El uso excesivo e inapropiado de estos agentes es uno de los factores que contribuye al desarrollo y selección de cepas bacterianas resistentes ^[14].

Se consideró importante conocer las principales bacterias involucradas en infecciones urinarias en el Hospital de Peñablanca, y determinar su perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad *in vitro* a los antimicrobianos contribuyendo al uso racional de antibióticos, y apoyando el trabajo clínico que se realiza en estos pacientes utilizando la antibioterapia adecuada, para así disminuir el fracaso terapéutico y a su vez reducir el aumento de resistencia a los antibióticos por parte de estos patógenos.

Objetivos

Objetivo general

Identificar los principales agentes implicados en las infecciones urinarias que presentan los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina y Rehabilitación del Hospital de Peñablanca y determinar su perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad a los antimicrobianos.

Objetivos específicos

- i. Elaborar y diseñar una ficha de recolección de datos, códigos de interpretación de resultados y una base de datos en Excel de análisis estadístico.
- ii. Describir las características socio-demográficas de los pacientes con infecciones urinarias, el tipo de infección y patologías concomitantes.
- iii. Identificar los agentes causales de infecciones urinarias en los pacientes hospitalizados, diagnosticados en su ingreso o durante su estadía en el Hospital de Peñablanca Juana Ross de Edwards.
- iv. Determinar el perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad de las principales bacterias causantes de infecciones urinarias, y la terapia farmacológica utilizada para el tratamiento.
- v. Proponer un documento técnico con información relevante sobre el uso de antibióticos en infecciones urinarias para la futura creación de una Guía de Recomendación Clínica en Infecciones Urinarias.

Pacientes y Métodos

A continuación se describe el estudio y procedimiento realizado para alcanzar los objetivos propuestos, abarcando la población estudiada, metodología, y técnica estadística utilizada.

1. Tipo de estudio y muestreo

El presente estudio de tipo prospectivo y descriptivo, se desarrolló en el Hospital de Peñablanca Juana Ross de Edwards, en los pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina y Rehabilitación. Comprendió un periodo de recolección de datos de 103 días, que se inició el 10 de marzo de 2014 y finalizó el 20 de junio de 2014.

Para seleccionar la muestra de pacientes se utilizó un muestreo por conveniencia que corresponde a una técnica de muestreo no probabilístico, donde inicialmente se consideró a todos los pacientes sin distinción de género ingresados al Hospital de Peñablanca durante el periodo de estudio, con diagnóstico de infección urinaria. Los pacientes seleccionados fueron sometidos a criterios de inclusión y exclusión a fin de constituir la muestra final, los que se mencionan y enumeran a continuación.

2. Criterios para el ingreso de pacientes

Criterios de inclusión:

- Pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección urinaria durante el periodo de estudio, que se les realizó examen de orina completa y urocultivo, ya que de esta manera se logró obtener información respecto a la bacteria causante de la infección y el perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad frente a los antibióticos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección urinaria que estén inmunocomprometidos ya que en este tipo de pacientes la infección se debe principalmente a deficiencias en su sistema inmune.

- Pacientes con diagnóstico de infección urinaria trasladados de otros centros asistenciales que solo realizan término de tratamiento en el Hospital de Peñablanca. Esto se debe a que estos pacientes no cuentan con exámenes de orina completa y urocultivos, dificultando el objetivo de identificar al agente causante de la infección.

3. Registro y tratamiento de datos

Se elaboró una ficha de recolección de datos (Anexo 1), la cual permitió registrar información de cada paciente seleccionado para el estudio, y que incluyó: datos del paciente, caracterización de la infección, tratamiento antibiótico y parámetros clínicos. Para facilitar el registro de la información en la ficha de recolección de datos se asignó códigos de interpretación de resultados (Anexo 2). Adicionalmente se diseñó una base de datos en Excel (Anexo 3) para la tabulación de datos de todos los pacientes seleccionados durante el periodo de estudio.

La información necesaria para realizar el estudio se extrajo desde las fichas clínicas de los pacientes, bajo absoluta confidencialidad y previo consentimiento informado (Anexo 4), y también desde la base de datos del laboratorio clínico, previa autorización del jefe de laboratorio.

La información fue registrada en la ficha de recolección de datos, utilizando códigos de interpretación de resultados, para posteriormente ser tabulados en una base de datos de Excel.

4. Variables del estudio

Las variables del estudio se detallan a continuación:

- Variable cualitativa. Determinación de género y especie de las bacterias a través de tarjetas de identificación ID GP para gram positivos, ID GN para gram negativo, y tarjeta de identificación ID YST para organismos similares a levaduras, en el equipo automatizado Vitek 2 Compact.
- Variable cuantitativa. Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CIM) a través de las tarjetas de antibiogramas AST 618 para gram positivo y AST 250 para gram negativo, en el equipo automatizado Vitek 2 Compact. Esto además de

otorgar la medida de susceptibilidad (CIM), permitió determinar la resistencia y sensibilidad de las bacterias a los antimicrobianos.

- Adicionalmente se consideraron variables del tipo sociodemográficas que abarcó la edad, género, días de hospitalización, patologías concomitantes, etc.

5. Descripción del estudio

Con la finalidad de cumplir con los objetivos del estudio, se adoptó el siguiente procedimiento:

Para la preselección de los pacientes con diagnóstico de infección urinaria, se revisó a diario el “Formulario Único Indicaciones Médicas Hospital Peñablanca” (Anexo 5), el cual se utiliza como hoja de indicaciones, prescripción y dispensación de medicamentos para los pacientes hospitalizados, ya que contiene información sobre sus antecedentes, diagnóstico, régimen alimentario, indicación de medicamentos, plan de sueros, etc. En algunas ocasiones no se especificó el diagnóstico del paciente, ya que la patología base suele ir evolucionando en el transcurso de la hospitalización, por lo que para evitar errores en la pesquisa de pacientes, se preseleccionó a todos aquellos pacientes que tuvieron como prescripción algún tratamiento antibiótico independiente del diagnóstico indicado.

Posterior a la revisión de los formularios, se realizó un listado diario de los pacientes preseleccionados (Anexo 6), los cuales eran visitados en sus respectivas salas según el servicio en que estuviesen hospitalizados, donde se procedió a observar en su ficha medica si cumplió o no con los criterios de inclusión. Los pacientes que cumplieron con los criterios, se les solicitó autorización utilizando un consentimiento informado, donde una vez obtenido se procedió a recolectar la información de los pacientes utilizando la ficha de recolección de datos guiado por sus códigos de interpretación de resultados.

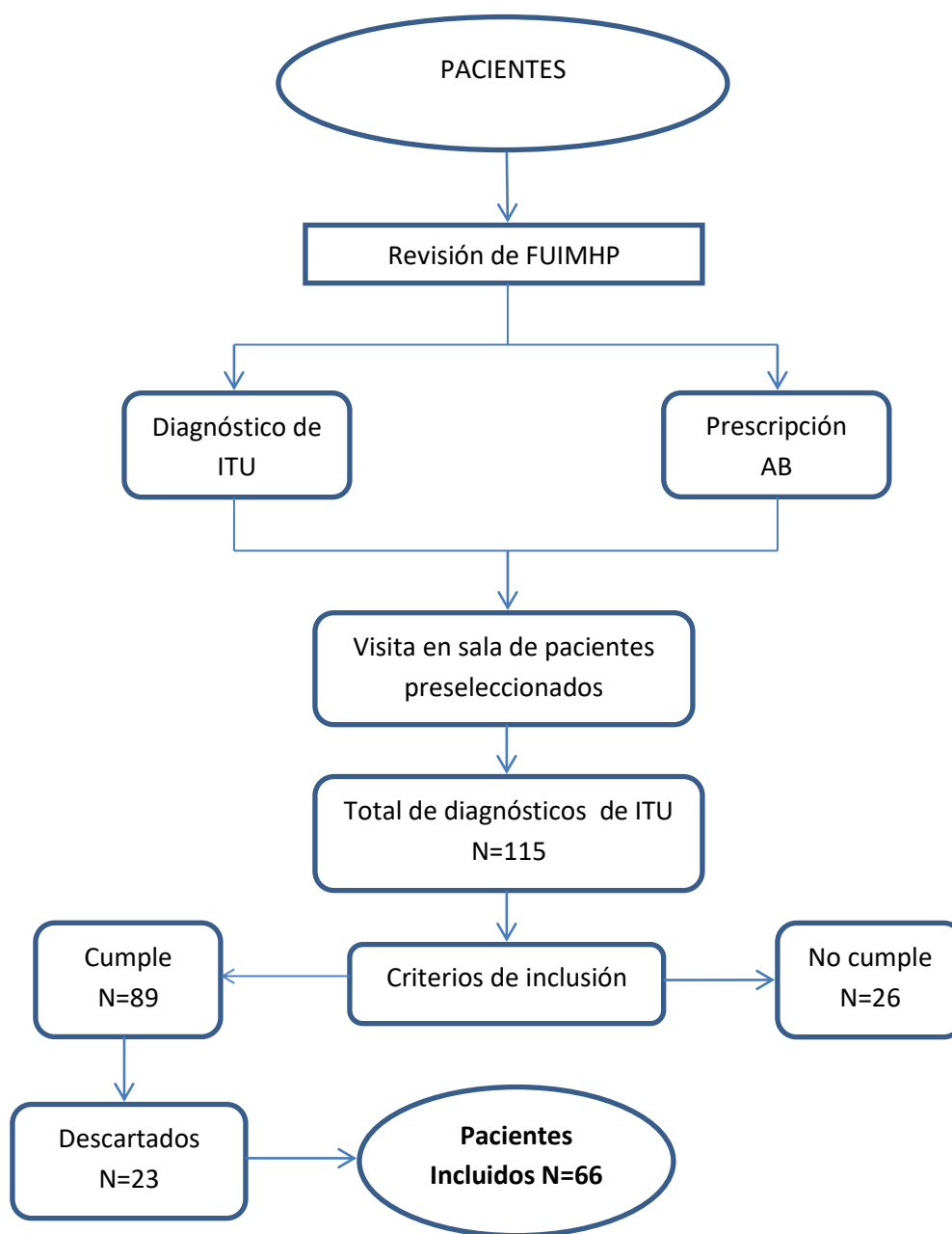
Las prescripciones de antibióticos fueron actualizadas día a día según la ficha clínica del paciente, y durante las tardes se actualizó la información sobre parámetros clínicos y urocultivos realizados, los cuales eran buscados en el programa de intranet “Consulta de Exámenes en Línea” según el número de orden de examen, nombre o RUT del paciente.

A medida que los pacientes fueron dados de alta, se procedió a revisar su epicrisis para tener noción de las indicaciones de antibióticos al momento del alta, y luego con el número de orden de examen se solicitó al laboratorio el “Informe Clínico” de cada urocultivo realizado por el equipo Vitek 2 Compact, que contiene información sobre la bacteria aislada, resistencia, sensibilidad y susceptibilidad a los antibióticos. Los urocultivos informados por el laboratorio clínico y publicado en “Consulta de Exámenes en Línea” contienen información sobre el patógeno aislado, resistencia y sensibilidad a los antibióticos, sin embargo, el “Informe Clínico” almacenado en la base de datos del equipo Vitek 2 Compact entrega información sobre la susceptibilidad, es decir, la concentración mínima inhibitoria de la bacteria frente a cada antibiótico, información fundamental para alcanzar los objetivos propuestos.

Una vez que se completó toda la información de cada paciente seleccionado, se almacenaron los datos en un archivo Excel, para su posterior análisis en el software estadístico Stata V. 12.0.

La Figura N°1 resume la descripción del estudio desde la preselección de pacientes hasta la selección de los mismos considerando los criterios de inclusión.

Figura N°1: Preselección de pacientes incluidos en el estudio



FUIMHP: Formulario único indicaciones médicas Hospital Peñablanca, AB: Antibiótico, ITU: Infección Tracto Urinario.

6. Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado mediante el software estadístico Stata V. 12.0 Statistics/Data Analysis, StataCorp; realizando análisis descriptivo a través de tablas de distribución de frecuencias.

7. Confidencialidad y aspectos éticos

En todo momento se garantizó la confidencialidad y anonimato de la información obtenida en relación con los pacientes. Los resultados de este trabajo no son vinculantes para los profesionales ni para los pacientes de forma directa. Este proyecto fue sometido a evaluación del Comité de Bioética para la Investigación de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso y aprobado por el mismo (Anexo 7).

Resultados

Inclusión y exclusión de pacientes

El periodo de recolección de datos fue de 103 días, de los cuales durante 93 días se ingresó pacientes al estudio y se recolectó la información pertinente, y los 10 días siguientes solo se recolectó información de los últimos pacientes ingresados.

Durante este periodo, 115 pacientes fueron diagnosticados con infección urinaria en el momento del ingreso o durante la hospitalización, de los cuales 89 pacientes (77,4%) cumplieron con los criterios de inclusión, y 26 pacientes (22,6%) no cumplieron con los criterios de inclusión.

De los pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión:

- 20 pacientes (79,6%) ingresaron por traslado desde otros centros asistenciales a completar tratamiento antibiótico por infección urinaria.
- 4 pacientes (15,4%) fueron considerados inmunodeprimidos (2 por VIH y 2 por tratamiento de enfermedades autoinmunes)
- 2 pacientes (7,7%) fueron trasladados a otro recinto hospitalario en el primer día de hospitalización, por lo que no se logró obtener la información necesaria para el estudio.

De los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión:

- 66 pacientes (74,2%) fueron diagnosticados por infección urinaria y tuvieron al menos un examen de urocultivo positivo.
- 23 pacientes (25,8%) tuvieron como resultado de examen solo urocultivos negativos a pesar de que su diagnóstico indicó infección urinaria.

Debido a que 23 pacientes tuvieron diagnóstico de infección urinaria con resultados de urocultivo negativo, éstos fueron excluidos del estudio, lo que llevó a contar con un tamaño de muestra de 66 pacientes.

1. Caracterización socio-demográfica

1.1 Género

Al clasificar a los pacientes según género, 20 fueron de género masculino y 46 de género femenino, lo que equivale al 30,3% y al 69,7% respectivamente (Figura N°2).

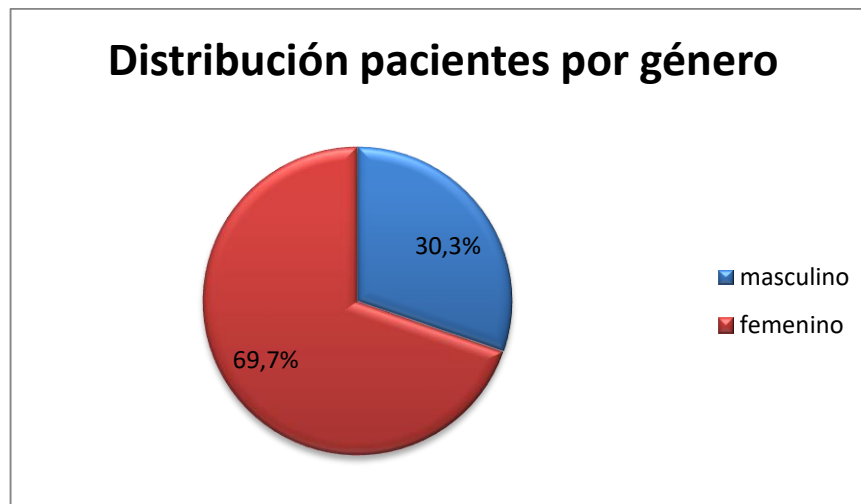


Figura N°2: Porcentaje de distribución de pacientes según género (N=66)

1.2 Edad

En un total de 66 pacientes, con edades entre 16 y 97 años, la edad promedio fue de 70,4 años, con una desviación estándar de 19,9 (Figura N°3).

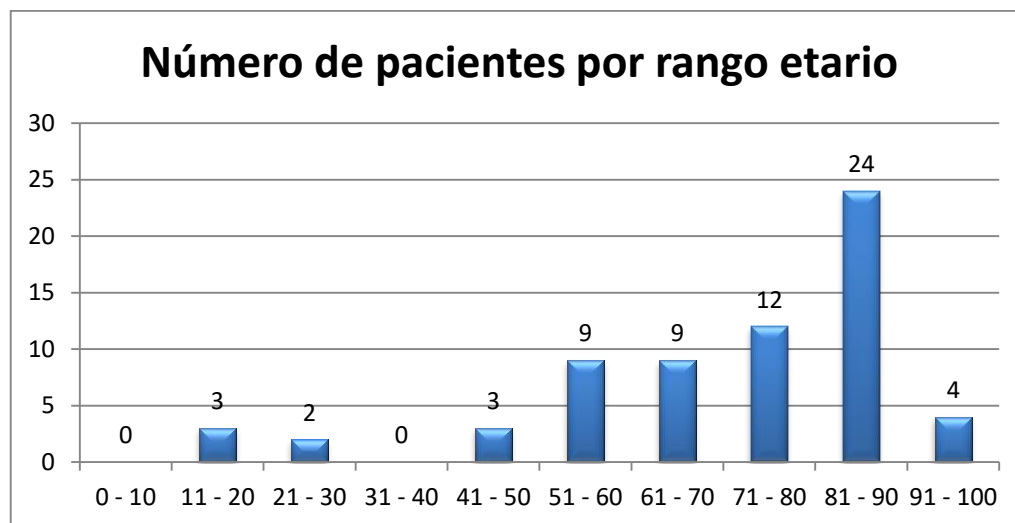


Figura N°3: Distribución de pacientes según edad (N=66)

1.3 Procedencia

Según su procedencia, 21 pacientes ingresaron desde su domicilio (31,8%), 13 fueron pacientes institucionalizados (19,7%) y 32 fueron trasladados desde otros recintos asistenciales (48,5%). Ningún paciente tenía la categoría de indigente (Figura N°4).

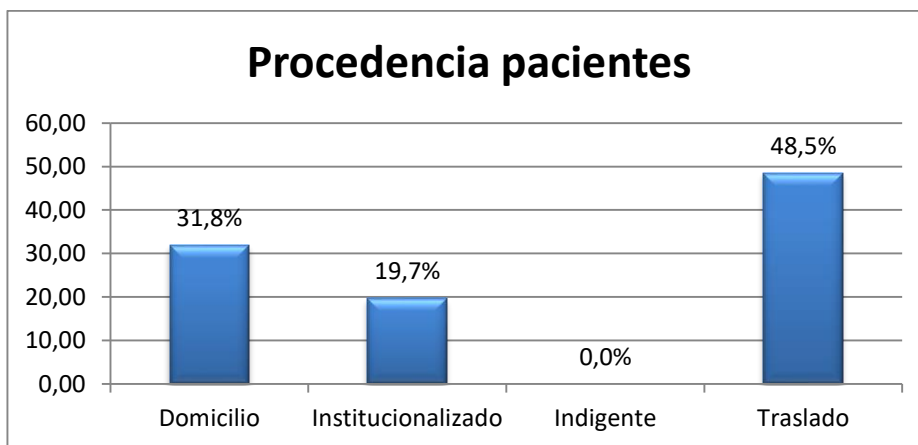


Figura N°4: Distribución porcentual de pacientes según su procedencia (N=66)

1.4 Servicio

Del total de pacientes del estudio, 57 se encontraban hospitalizados en el Servicio de Medicina (86,4%) y 9 en el Servicio de Rehabilitación (13,6%). (Figura N°5).

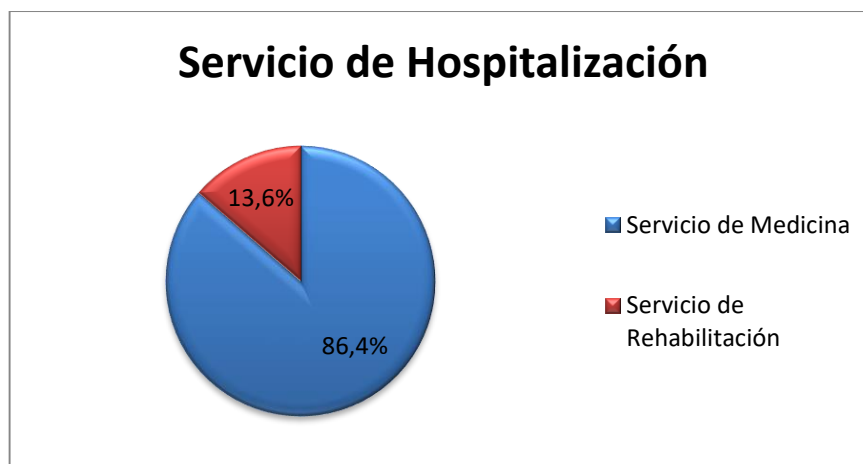


Figura N°5: Porcentaje de pacientes según servicio de hospitalización (N=66)

1.5 Días de hospitalización

El promedio de días de hospitalización de los pacientes fue de 27 con una desviación estándar de 24. La máxima estadía de hospitalización para un paciente fue de 116 días, y el paciente que menos tiempo estuvo hospitalizado solo estuvo 3 días (Figura N°6).

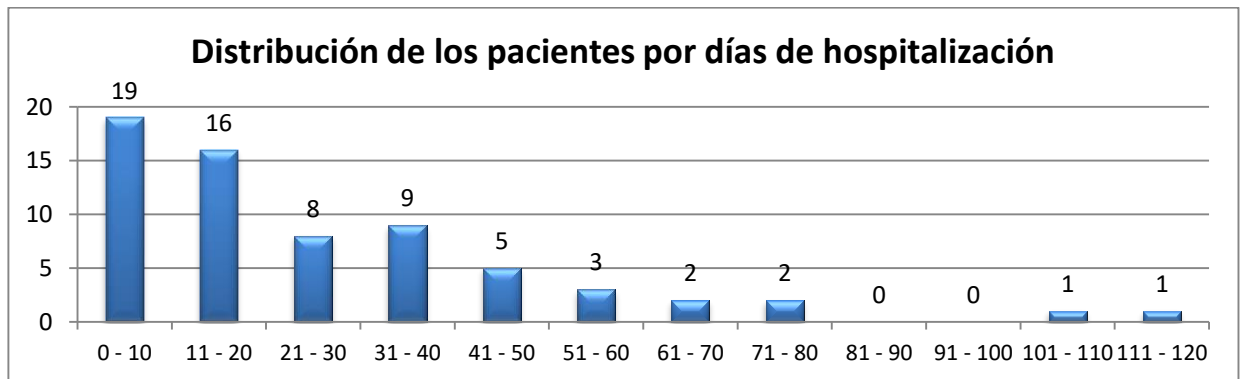


Figura N°6: Distribución de pacientes según días de hospitalización (N=66)

1.6 Patologías concomitantes

La Figura N°7 muestra las patologías asociadas y porcentaje de pacientes que presentó dichas patologías.

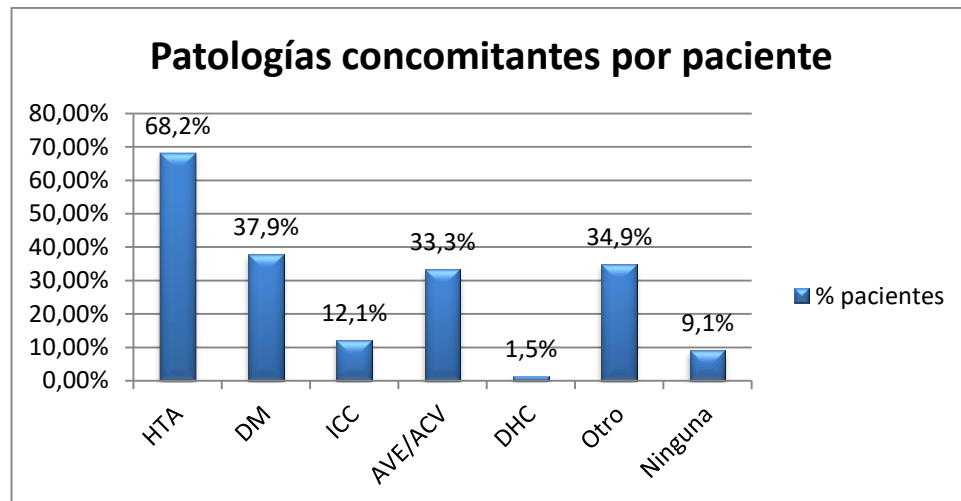


Figura N°7: Distribución porcentual de patologías concomitantes por paciente (N=66)
 HTA: Hipertensión Arterial, DM: Diabetes Mellitus, ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva, AVE/ACV: Accidente Vascular Encefálico/Accidente Cerebro Vascular, DHC: Daño Hepático Crónico.

2. Infección urinaria

2.1 Tipo de infección

Durante el periodo de estudio, 27 pacientes fueron diagnosticados de ITU alto (40,9%) y 39 pacientes de ITU bajo (59,1%) (Figura N°8).

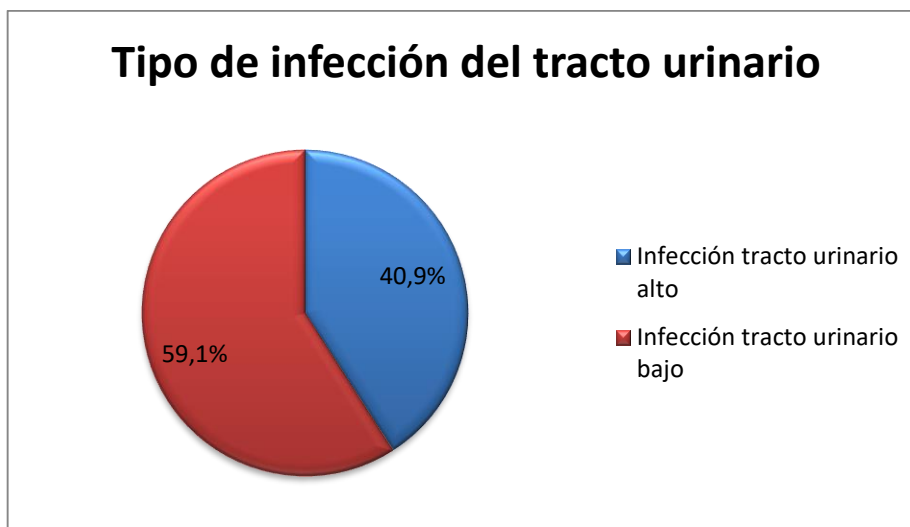


Figura N°8: Porcentaje de pacientes según tipo de infección urinaria (N=66)

2.2 Presencia de infección urinaria anterior

La presencia de infecciones urinarias anteriores a la hospitalización de los pacientes del estudio se muestra en la Figura N°9.

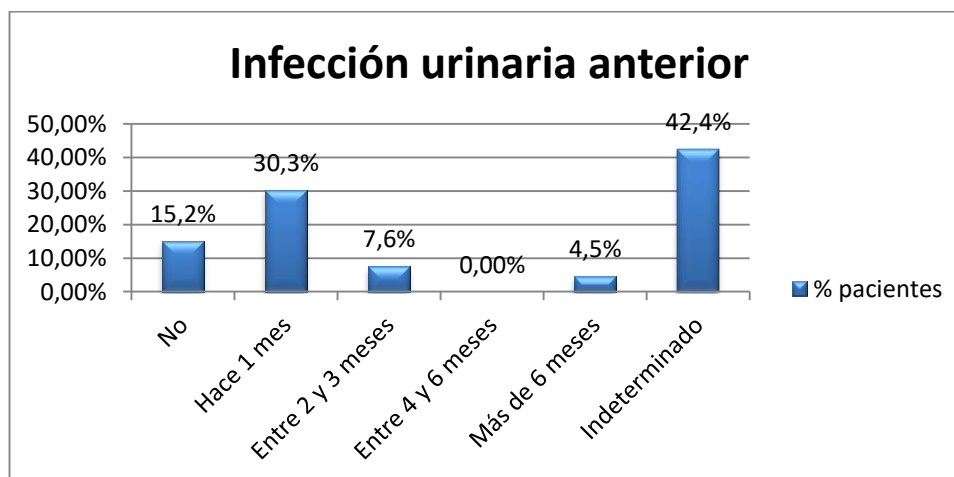


Figura N°9: Distribución porcentual de pacientes con infección urinaria anterior (N=66)

2.3 Uso de sonda vesical

Del total de pacientes en estudio, 25 no utilizó sonda vesical (37,9%), 26 utilizó sonda Foley (39,4%) y a 15 pacientes se les realizó cateterismo intermitente (22,7%) (Figura N°10).

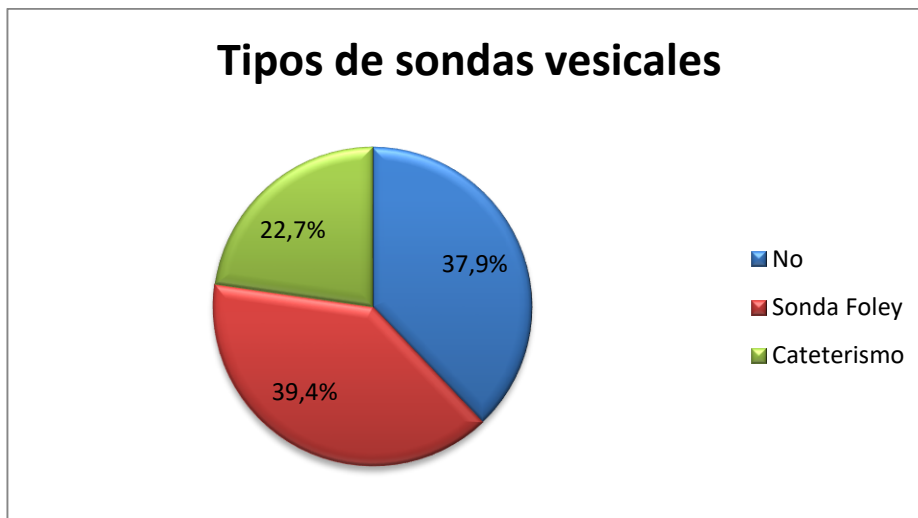


Figura N°10: Uso de sondas vesicales en pacientes con infección urinaria (N=66)

2.4 Reingresos

Durante el periodo de estudio, existió un total de 7 reingresos con diagnóstico de infección urinaria lo que corresponde al 10,61% del total (N=66) (Tabla N°1).

Tabla N°1: Total de reingresos durante el periodo de estudios

Cantidad de Pacientes	Cantidad de reingresos	Total de reingresos
4	1	4
1	3	3
Total		7

3. Patógenos causantes de infección urinaria

Para determinar a los agentes causantes de infecciones urinarias, se estudiaron los urocultivos efectuados a los 66 pacientes incluidos en el estudio. En total se realizaron 107 urocultivos, de los cuales 23 debieron ser descartados (Tabla N°2). Con ello, se evaluó total de 84 urocultivos.

Tabla N°2: Urocultivos descartados y fundamento de exclusión

Motivo de exclusión de urocultivos	Cantidad excluida
No se encontró almacenado el "Informe Clínico" del urocultivo en la base de datos del equipo Vitek 2 Compact, impidiendo la obtención de la susceptibilidad a los antibióticos.	12
La toma de muestra del urocultivo se realizó en fechas próximas, es decir, 1 o 2 días de diferencia, arriesgando la duplicidad de datos debido a que ambos urocultivos arrojaban el mismo perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad.	7
El "Informe Clínico" obtenido desde la base de datos del equipo Vitek 2 Compact, no coincidió con el urocultivo informado en la intranet de "Consulta de Exámenes en Línea".	4

3.1 Ventana de antibiótico

De los urocultivos seleccionados a 63 de ellos se consideró una ventana de antibiótico de al menos 48 hrs previo a la toma de muestra de orina, lo que corresponde al 75% de los exámenes. 21 urocultivos no tuvieron ventana de antibiótico, lo que representa el 25% de los exámenes (Figura N°11).

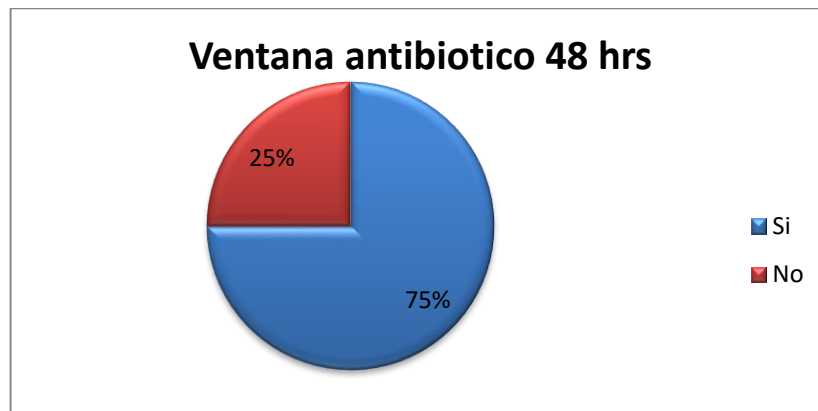


Figura N°11: Porcentaje de urocultivos realizados con ventana de antibióticos de 48 hrs (N=84)

3.2 Patógenos causantes de infección urinaria

Los agentes causantes de infección urinaria son descritos en la Tabla N°3.

Tabla N°3: Agentes causantes de infección urinaria (N=84)

Agente aislado	Cantidad	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>	18	21,4%
<i>Klebsiella pneumoniae BLEE</i>	15	17,9%
<i>Escherichia coli BLEE</i>	11	13,1%
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	8,3%
<i>Enterococcus faecalis BL</i>	6	7,1%
<i>Candida spp</i>	4	4,8%
<i>Polimicrobiano</i>	4	4,8%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3,6%
<i>Proteus mirabilis</i>	3	3,6%
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	3	3,6%
<i>Levaduras</i>	3	3,6%
<i>Morganella morganii</i>	2	2,4%
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2,4%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1,2%
<i>Acinetobacter Haemolyticus</i>	1	1,2%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1,2%
Total	84	100%

4. Perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad de los principales agentes causantes de infección urinaria.

Del total de agentes causantes de infección urinaria mencionados anteriormente, solo se seleccionó a aquellos con mayor porcentaje por especie, y que corresponde al 75% del total de patógenos identificados. Sólo en este grupo de bacterias se determinó el perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad (Tabla N°4).

Tabla N°4: Selección de los principales agentes causales de infecciones urinarias (N=63).

Bacterias	porcentaje	porcentaje total
<i>Escherichia coli</i>	21,4%	34,5%
<i>Escherichia coli BLEE</i>	13,1%	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,6%	21,4%
<i>Klebsiella pneumoniae BLEE</i>	17,9%	
<i>Enterococcus faecalis</i>	8,3%	15,5%
<i>Enterococcus faecalis BL</i>	7,1%	
<i>Proteus mirabilis</i>	3,6%	3,6%
Total	75%	75%

Para efectos del estudio, solo se incluyeron aquellos antibióticos presentes en el arsenal farmacológico del Hospital de Peñablanca.

4.1 *Escherichia coli*

Los siguientes gráficos muestran el perfil de resistencia y sensibilidad para *Escherichia coli* (Figura N°12) y para *Escherichia coli* BLEE (Figura N°13).

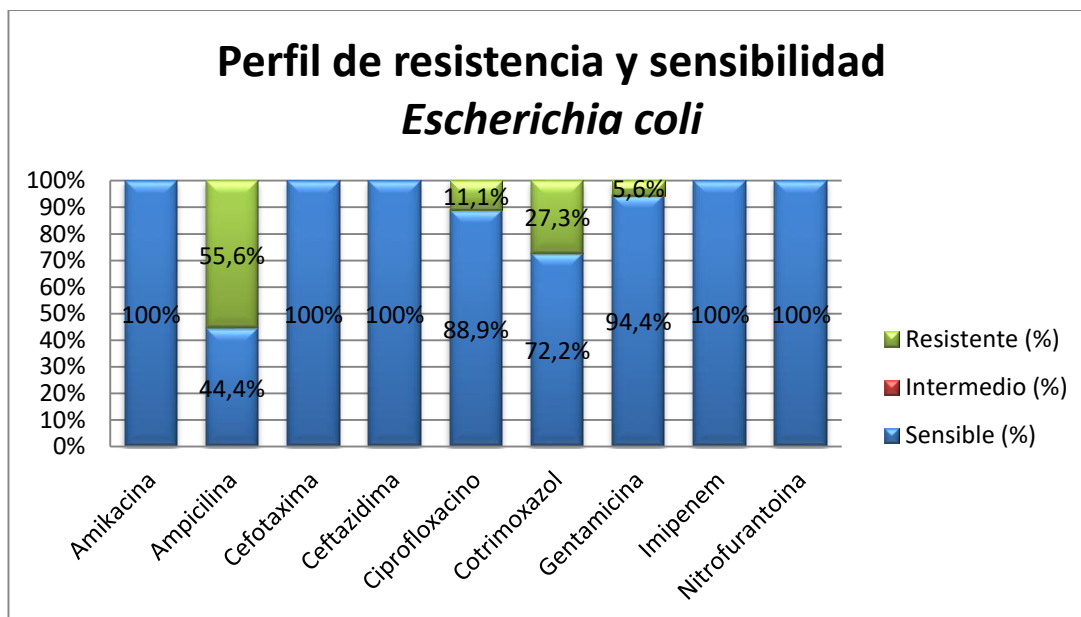


Figura N°12: Perfil de resistencia y sensibilidad para *Escherichia coli* (N=18)

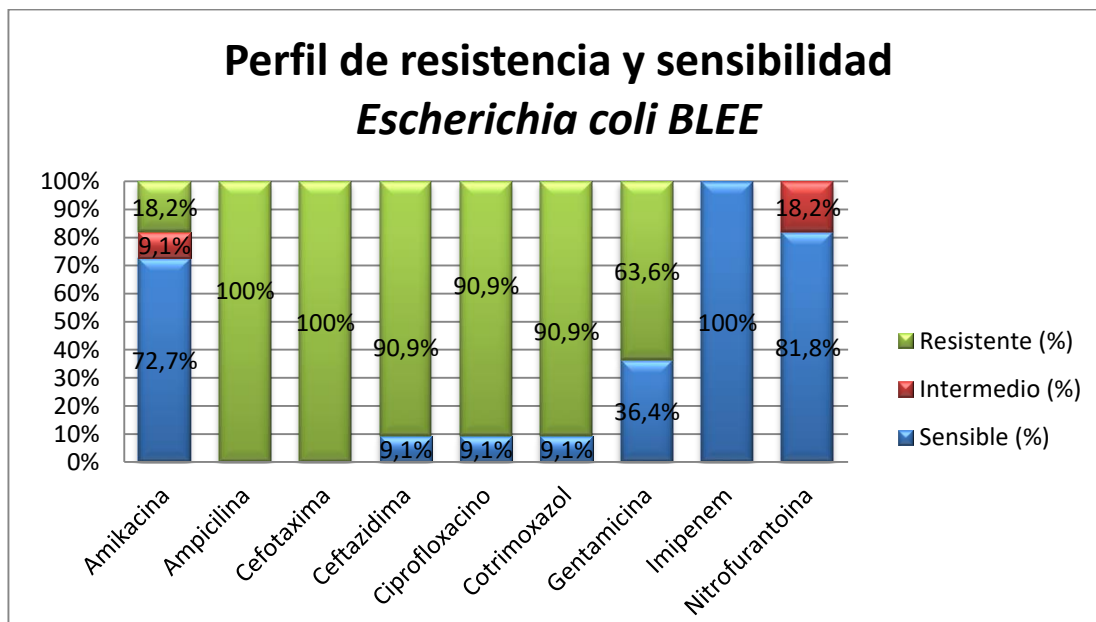


Figura N°13: Perfil de resistencia y sensibilidad para *Escherichia coli* BLEE (N=11)

4.2 *Klebsiella pneumoniae*

Los siguientes gráficos muestran el perfil de resistencia y sensibilidad para *Klebsiella pneumoniae* (Figura N°14) y para *Klebsiella pneumoniae* BLEE (Figura N°15).

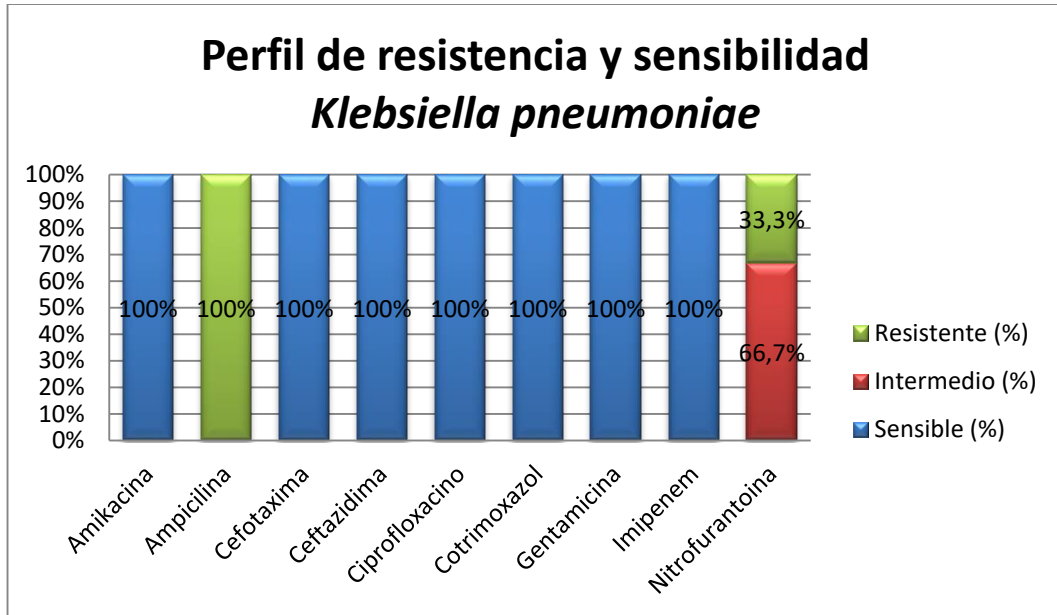


Figura N°14: Perfil de resistencia y sensibilidad para *Klebsiella pneumoniae* (N=3)

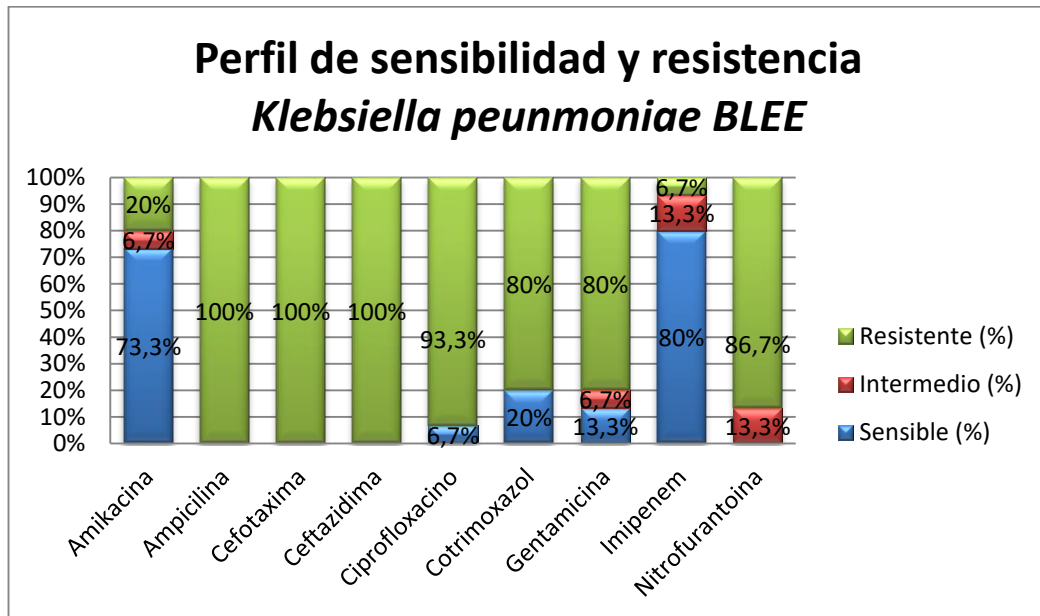


Figura N°15: Perfil de resistencia y sensibilidad para *Klebsiella pneumoniae* BLEE (N=15)

4.3 *Enterococcus faecalis*

Los siguientes gráficos muestran el perfil de resistencia y sensibilidad para *Enterococcus faecalis* (Figura N°16) y para *Enterococcus faecalis* BL (Figura N°17).

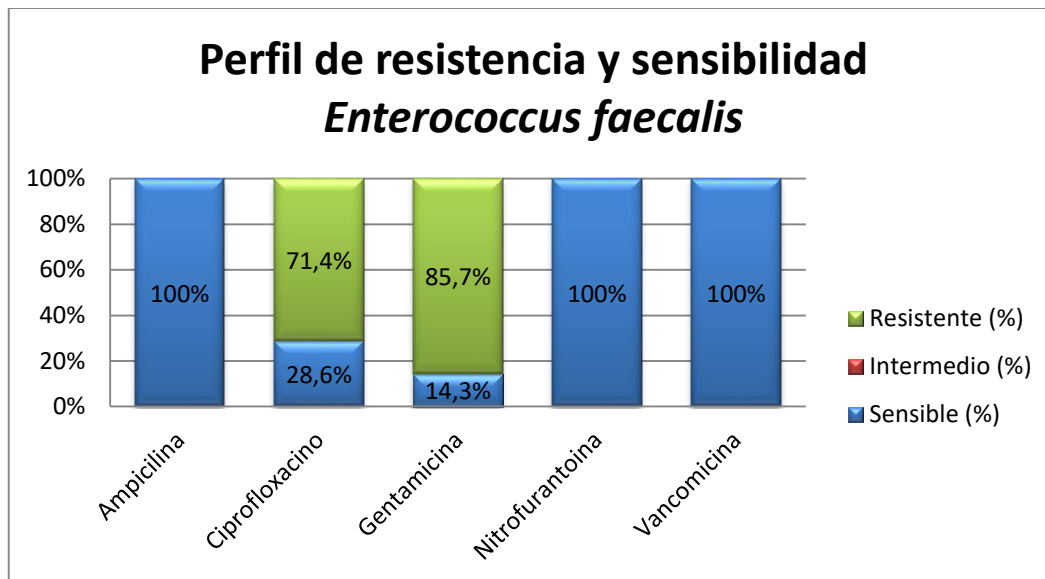


Figura N°16: Perfil de resistencia y sensibilidad para *Enterococcus faecalis* (N=7)

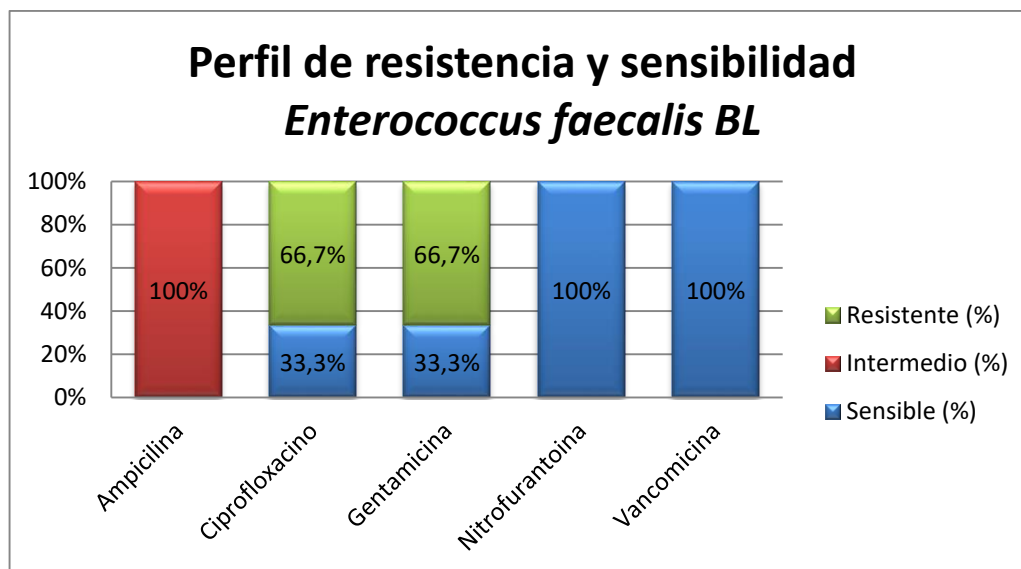


Figura N° 17: Perfil de resistencia y sensibilidad para *Enterococcus faecalis* BL (N=6)

4.4 *Proteus mirabilis*

El siguiente gráfico muestra el perfil de resistencia y sensibilidad para *Proteus mirabilis* (Figura N°18).

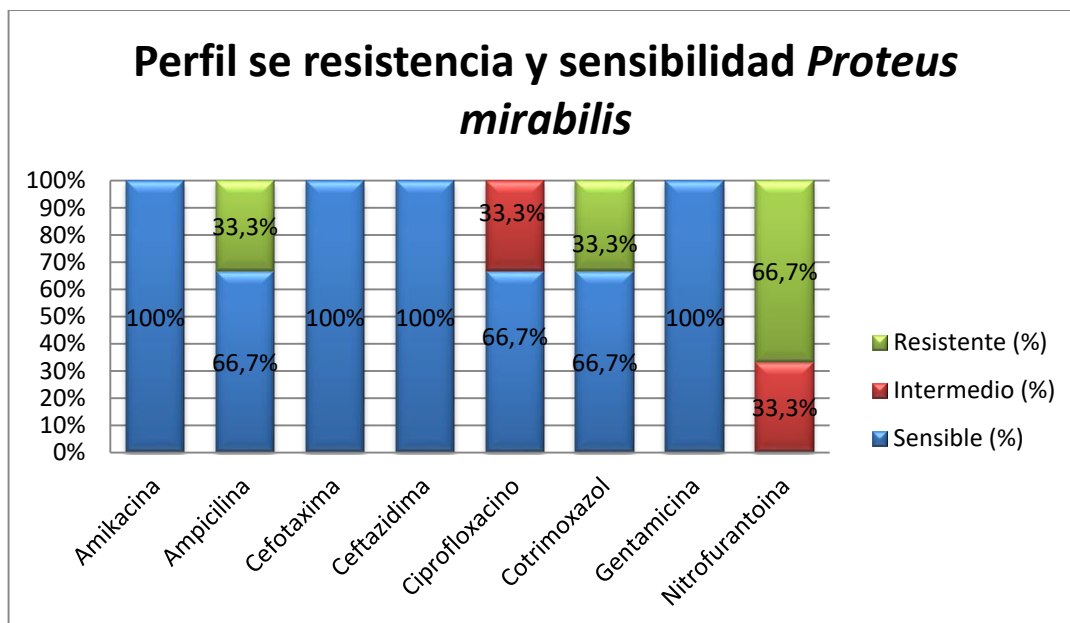


Figura N°18: Perfil de resistencia y sensibilidad para *Proteus mirabilis* (N=3)

4.5 Resumen del perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad de los principales agentes causantes de infección urinaria.

La Tabla N°5 muestra el cuadro resumen de los resultados obtenidos en el perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad de los principales agentes causantes de infección urinaria, los cuales posteriormente serán explicados en mayor detalle.

Tabla N°5: Cuadro resumen del perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad de los principales agentes causantes de infección urinaria.

Ab/bacteria	(%)	<i>E. coli</i>	CIM	<i>E. coli</i> BLEE	CIM	<i>K. pneu</i>	CIM	<i>K. pneu</i> BLEE	CIM	<i>E. faec</i>	CIM	<i>E. faec</i> BL	CIM	<i>P. mirab</i>	CIM
Amikacina	S	100%	2	72,7%	16	100%	2	73,3%	2	NA	NA	NA	NA	100%	2
	I	-	-	9,1%	32	-	-	6,7%	32	NA	NA	NA	NA	-	-
	R	-	-	18,2%	64	-	-	20%	64	NA	NA	NA	NA	-	-
Ampicilina	S	44,4%	2	-	-	-	-	-	-	100%	2	-	-	66,7%	2
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100%	2	-	-
	R	55,6%	32	100%	32	100%	32	100%	32	-	-	-	-	33,3%	32
Cefotaxima	S	100%	1	-	-	100%	1	-	-	NA	NA	NA	NA	100%	1
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
	R	-	-	100%	64	-	-	100%	64	NA	NA	NA	NA	-	-
Ceftazidima	S	100%	1	9,1%	1	100%	1	-	-	NA	NA	NA	NA	100%	1
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
	R	-	-	90,9%	64	-	-	100%	64	NA	NA	NA	NA	-	-
Ciprofloxacino	S	88,9%	0,25	9,1%	0,25	100%	0,25	6,7%	1	28,6%	1	33,3%	0,5	66,7%	0,25
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	33,3%	2
	R	11,1%	4	90,9%	4	-	-	93,3%	4	71,4%	8	66,7%	8	-	-
Cotrimoxazol	S	72,2%	20	9,1%	20	100%	20	20%	20	NA	NA	NA	NA	66,7%	20
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
	R	27,8%	320	90,9%	320	-	-	80%	320	NA	NA	NA	NA	33,3%	320

Ab/bacteria	(%)	<i>E. coli</i>	CIM	<i>E. coli</i> BLEE	CIM	<i>K. pneu</i>	CIM	<i>K. pneu</i> BLEE	CIM	<i>E. faec</i>	CIM	<i>E. faec</i> BL	CIM	<i>P. mirab</i>	CIM
Gentamicina	S	94,4%	1	36,4%	1	100%	1	13,3%	1	14,3%	1	33,3%	1	100%	1
	I	-	-	-	-	-	-	6,7%	8	-	-	-	-	-	-
	R	5,6%	16	63,6%	16	-	-	80%	16	85,7%	6	66,7%	2	-	-
Imipenem	S	100%	0,25	100%	0,25	100%	0,25	80%	0,25	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	I	-	-	-	-	-	-	13,3%	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	R	-	-	-	-	-	-	6,7%	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nitrofurantoina	S	100%	16	81,8%	16	-	-	-	-	100%	16	100%	32	-	-
	I	-	-	18,2%	64	66,7%	64	13,3%	64	-	-	-	-	33,3%	64
	R	-	-	-	-	33,3%	128	86,7%	512	-	-	-	-	66,7%	256
Vancomicina	S	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	100%	1	100%	1	NA	NA
	I	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-	NA	NA
	R	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-	NA	NA

Ab: Antibiótico, *E. coli*: *Escherichia coli*, *K. pneu*: *Klebsiella pneumoniae*, *E. faec*: *Enterococcus faecalis*, *P. mirab*: *Proteus mirabilis*, BLEE: Betalactamasa Espectro Extendido, BL: Betalactamasa, S: Sensible, I: Intermedio, R: Resistente, NA: No aplica, CIM: Concentración mínima inhibitoria (ug/mL).

4.6 Promedio global de resistencia y susceptibilidad

La siguiente tabla (Tabla N°6) muestra el porcentaje promedio global del perfil de resistencia y sensibilidad de los principales agentes causales de infección urinaria.

Tabla N°6: Porcentaje promedio global de resistencia y sensibilidad de antibióticos

Antibiótico	Resistente (%)	Antibiótico	Sensible (%)
Ampicilina	63,5%	Vancomicina*	100%
Cotrimoxazol	56%	Imipenem*	93,6%
Ciprofloxacino	55,6%	Amikacina	86%
Cefotaxima**	52%	Nitrofurantoína	58,9%
Ceftazidima	50%	Gentamicina	50,8%
Gentamicina	47,6%	Ceftazidima	50%
Nitrofurantoína	28,6%	Cefotaxima**	48%
Amikacina	10%	Cotrimoxazol	44%
Imipenem*	2,1%	Ciprofloxacino	42,9%
Vancomicina*	0%	Ampicilina	27%

(*) No pertenece al arsenal farmacológico del Hospital de Peñablanca. (**) Resultado valido y utilizado para Ceftriaxona.

5. Terapia farmacológica de los principales agentes causantes de infección urinaria

5.1 Terapia empírica y no empírica

Los principales agentes causantes de infección urinaria se trataron con antibióticos en 82 oportunidades; 43 en forma empírica (52,4% de los tratamientos) y 39 en forma no empírica (47,6%). La siguiente figura (Figura N°19) indica el porcentaje de los antibióticos utilizados en la terapia empírica y no empírica.

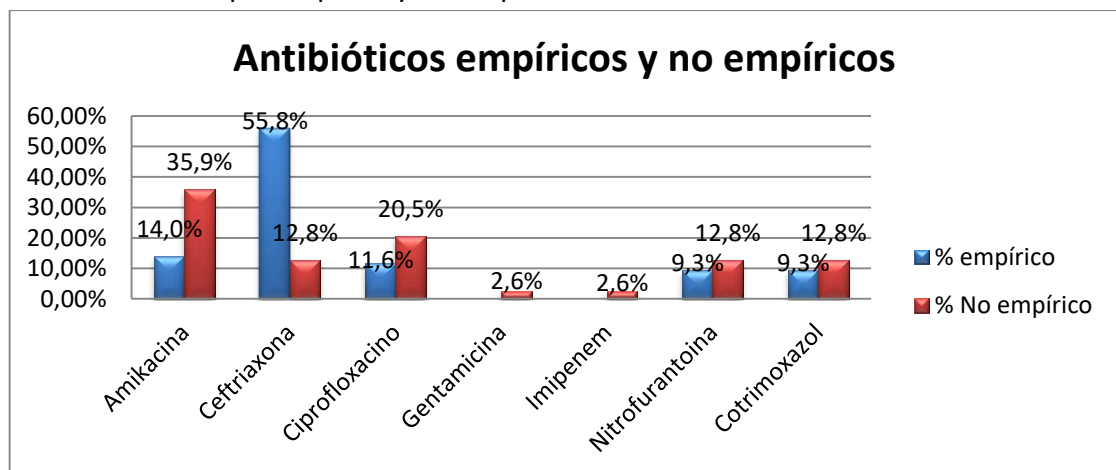


Figura N°19: Porcentaje de antibióticos utilizados en terapia empírica y no empírica

5.2 Terapia empírica y no empírica correcta e incorrecta

Para definir si el tratamiento fue correcto o incorrecto, se comparó la terapia utilizada con el resultado del urocultivo una vez que estaba listo. De los tratamientos empíricos realizados, el 60,5% fue correcto y el 39,5% fue incorrecto, y de los tratamientos no empíricos el 89,7% resulto ser correcto y el 10,3% fue incorrecto (Figura N°20).

En las figuras siguientes se indican los antibióticos utilizados de manera correcta e incorrecta para la terapia empírica y no empírica, en términos porcentuales (Figura N°21) (Figura N° 22).

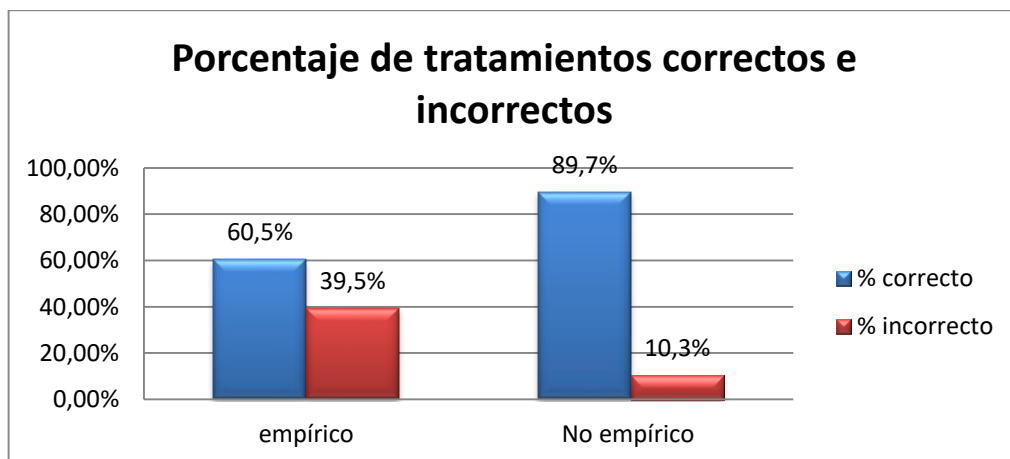


Figura N°20: Porcentaje de tratamientos realizados de manera correcta e incorrecta

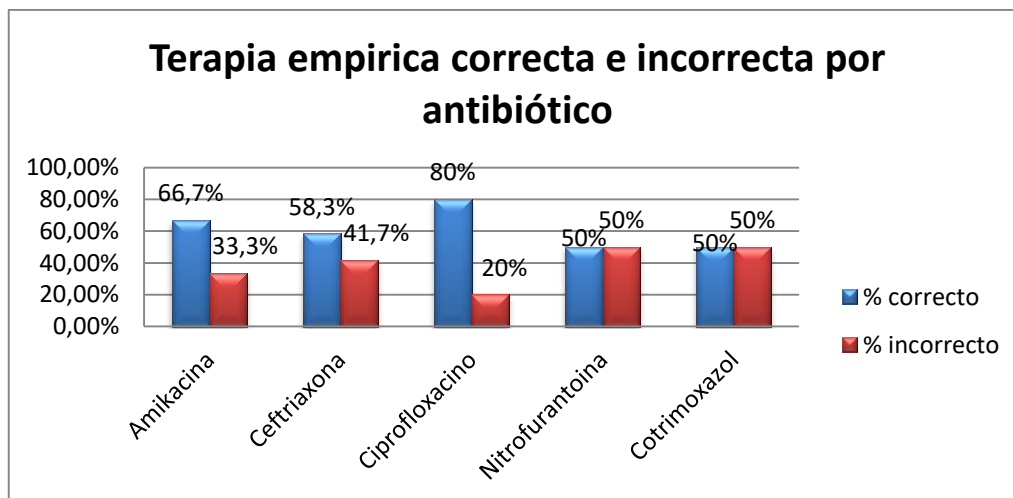


Figura N°21: Porcentaje de antibióticos utilizados de manera correcta e incorrecta en terapia empírica

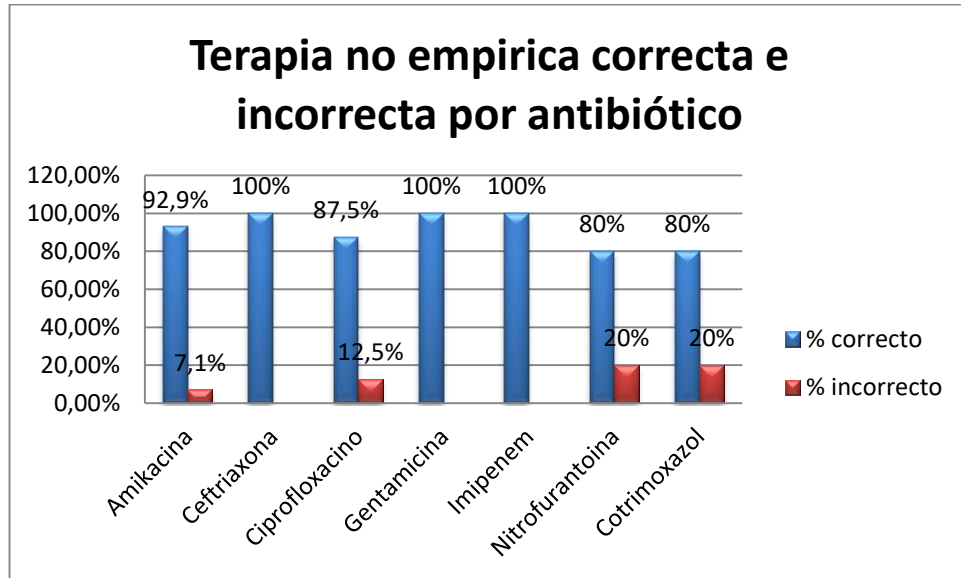


Figura N°22: Porcentaje de antibióticos utilizados de manera correcta e incorrecta en terapia no empírica

Discusión

Pacientes y patologías concomitantes

Los pacientes del estudio, cuyo promedio de edad fue de 70 años, procedían principalmente trasladados desde otros recintos hospitalarios. En el Servicio de Medicina, donde mayoritariamente se encontraban, permanecieron hospitalizados en promedio 27 días. Este largo período de hospitalización no se corresponde necesariamente con la presencia de infección urinaria, ya que algunos presentaban otros diagnósticos de ingreso.

La mayor parte de los pacientes tratados por ITU presentaban patologías concomitantes, entre éstas, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, lo que es posible de esperar considerando que se trata de los adultos mayores, de acuerdo con la encuesta nacional de salud [23].

De estas dos principales patologías en el adulto mayor, la diabetes tipo 2 es un factor predisponente de infecciones urinarias, debido a la disfunción de la vejiga que resulta de la neuropatía diabética, y además, está directamente asociado al uso de catéteres uretrales que deben utilizar estos pacientes por los problemas con su diuresis. Estudios revelan que la frecuencia de bacteriuria en mujeres con diabetes mellitus, demostró ser de dos a cuatro veces mayor que en mujeres sin la enfermedad [24]. Otro motivo por el cual estos pacientes tienen mayor predisposición, se debe a las elevadas concentraciones de glucosa en la orina que alteran la función fagocítica de los polimorfonucleares, disminuyendo los mecanismos de defensa del organismo y dejándolos más expuestos a infecciones urinarias [24].

Otra condición importante en los pacientes que pudiera ser factor predisponente de infecciones urinarias son los accidentes cerebro vasculares o accidentes vasculares encefálicos, que generalmente requieren uso de sonda Foley o cateterismo intermitente para favorecer la diuresis. Se ha informado que el uso de sondas vesicales favorece la patogenia por vía la ascendente y representa uno de los principales factores de riesgo de infecciones urinarias en mayores de 65 años [4]. Cabe señalar que en este estudio, un porcentaje superior al 60% de los pacientes (62%) utilizaba sondas vesicales, ya sea sondas tipo Foley o fueron objeto de cateterismo intermitente

Un hecho a considerar en algunos pacientes, fue el reingreso por diagnóstico de ITU, lo que refleja que la infección no fue completamente erradicada. Entre los factores que deben ser considerados en relación con este hecho se encuentra la posibilidad fracaso

de la terapia antimicrobiana o la existencia de una patología predisponente. Este último caso correspondió sólo a un paciente, quién reingresó en tres oportunidades. Su situación fue atribuida a la condición de vejiga neurogénica, función anormal de la vejiga causada por alteraciones del sistema nervioso que impide la correcta comunicación entre la vejiga y el cerebro. Se sabe que estos pacientes son más propensos a cursar infecciones urinarias, debido a incontinencia urinaria o retención urinaria, producto de la patología [22].

Principales patógenos causantes de infección urinaria

Como se indicó en los resultados, no todos los urocultivos (107) realizados a la muestra total de pacientes (N=66) pudieron ser analizados. Algo más de un 20% de estos debió ser descartado debido a que las solicitudes de análisis fueron hechas con uno o dos días de diferencia, y por lo tanto, mostraban resultados muy similares en los que se observaba sólo una pequeña variación de la CIM de algunos. Es importante destacar que esto representa un gasto económico innecesario para el hospital, debido a los insumos utilizados para la toma de muestra, placas de cultivo, tarjetas de identificación del equipo Vitek 2 Compact, etc.

Otro motivo de exclusión del análisis de urocultivos fue la falta de concordancia entre los resultados del equipo Vitek 2 Compact con el examen informado en la intranet “Consulta de Exámenes en Línea”, programa que permite acceder a los resultados de exámenes de laboratorio realizados a los pacientes. En tres ocasiones se informó una bacteria con un perfil de resistencia y sensibilidad distinto al del análisis del equipo, tanto en relación con el patógeno aislado como a antibióticos informados. En una ocasión, aunque el equipo no entregó resultado de patógeno aislado debido a su bajo nivel de reactividad, se informó como resultado una determinada bacteria y su correspondiente perfil de resistencia y de sensibilidad. Las fichas de estos pacientes fueron analizadas detalladamente y debido a que el antibiótico utilizado para tratar el patógeno informado resultó ser sensible para la verdadera bacteria causante de la infección, todos los pacientes evolucionaron de manera positiva, sin inconvenientes en el alta, y no registrando nuevos reingresos.

De los urocultivos analizados (N=84) el 75% había sido objeto de una ventana de antibiótico de al menos 48 horas, sin embargo es necesario destacar que la presencia de antibióticos al momento de la toma de muestra conlleva a bajos recuentos de colonias debido a su efecto inhibitor. Realizar un urocultivo con un tratamiento antibiótico reciente constituye una de las principales causas de falsos negativos [25], por lo que se recomienda tomar la muestra de orina 48 horas después de la última administración de

algún antibiótico. Sin embargo, a pesar de la recomendación, en la práctica no se considera, ya que en general, se busca observar prontamente la evolución de la infección para visualizar si es factible otorgar el alta médica al paciente.

Respecto de las bacterias que frecuentemente son causales de ITU, la literatura indica que en la mayoría de los casos provienen del tracto intestinal, por lo que las más frecuentes corresponden a enterobacterias, es decir, a bacilos gram negativos dentro de los cuales se encuentra *Escherichia coli*, siendo la más común (80% de las veces) con independencia de sexo y edad ^[26]. De hecho, en el presente estudio 75% del total de patógenos aislados correspondió a *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* y *P. mirabilis*, por lo que la determinación del perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad se enfocó en estas bacterias. Los antibióticos utilizados para tratar estos microorganismos son los disponibles en el arsenal farmacológico del Hospital de Peñablanca, los que presentan similitud en biodisponibilidad y espectro de acción, a saber, cefotaxima y ceftriaxona^[27]. Los resultados de los urocultivos de cefotaxima también se aplicaron a ceftriaxona.

En cuanto a los mecanismos de resistencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* a cefalosporinas, que comúnmente son indicados para tratar infecciones provocadas por estos microorganismos, la producción de betalactamasas es el principal. Las llamadas betalactamasas de espectro extendido (BLEE), son enzimas capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos; derivan de las betalactamasas tipo TEM, clase A (producidas principalmente por *E. coli*) y tipo SHV, clase A (producida por *K. pneumoniae*). Se localizan en plásmidos y son transferibles de cepa a cepa entre especies bacterianas ^[28], lo que explica las variaciones de resistencia en bacterias BLEE positivas. El aumento de resistencia ha permitido la aparición de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasa (KPC), la cual presenta una betalactamasa que confiere resistencia a todos los betalactámicos, incluidos los carbapenems ^[30]. La situación de *P. mirabilis* es distinta, ya que no sintetiza de manera natural betalactamasa cromosómica, por lo que es habitual su sensibilidad a antibióticos betalactámicos ^[32].

Otro mecanismo de resistencia para penicilinas y cefalosporinas, es la alteración en los sitios de unión, donde puede existir una pérdida o alteración de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) ^[29].

Por otra parte, las variaciones de resistencia observadas con los aminoglicósidos se deben a cambios en la permeabilidad de la bacteria al antibiótico a través de su

membrana y por alteración de la subunidad 30S del ribosoma afectando el mecanismo de acción del antibiótico [29].

Respecto de cotrimoxazol, las variaciones de resistencia observadas en los bacilos gram negativos causantes de ITU del hospital, se pueden explicar por el desarrollo de vías metabólicas alteradas que inhiben la acción del antibiótico. En este caso, las bacterias resistentes a las sulfonamidas no requieren ácido para-amino-benzoico (PABA) extracelular para sus procesos metabólicos, sino que pueden utilizar ácido fólico preformado, continuando así con la síntesis de purinas. Respecto a la resistencia de trimetoprim, la bacteria desarrolla una ruta metabólica alterada, permitiendo que la bacteria pueda ejecutar su función metabólica, siendo poco afectada por el medicamento. En este caso, la enzima dehidrofolato reductasa es inhibida con una eficacia mucho menor que en bacterias sensibles [29].

Un porcentaje de los cocos gram positivos causantes de infección urinaria [29], particularmente *E. faecalis*, presentó enzimas betalactamasas (BL), lo que explica las variaciones de sensibilidad para ampicilina de bacterias que no presentaron dicha enzima. Al igual que las BLEE, hidrolizan el anillo betalactámico del antibiótico impidiendo que éste ejerza su acción.

La mayoría de las cepas de *Enterococcus* son naturalmente resistentes a varias familias de antibióticos, incluyendo aminoglicósidos y cotrimoxazol, siendo de esperar las variaciones de resistencia para *E. faecalis* frente a estos antibióticos, independiente de la presencia de betalactamasa [31].

En los últimos años se ha descrito un aumento de resistencia a ciprofloxacino, debido a mutaciones en los genes que sintetizan las enzimas DNA-girasa y topo-isomerasa IV, alterando el mecanismo de acción. Ello explica la resistencia de *E. faecalis* a ciprofloxacino, sin guardar relación con la presencia de betalactamasa [31].

No solo es importante conocer el perfil de resistencia y sensibilidad de una bacteria, sino que también es importante conocer la medida de susceptibilidad, es decir la CIM de la bacteria frente a los antibióticos. La susceptibilidad nos indica el nivel de actividad antibacteriana en el sitio de infección suficiente para inhibir bacterias, siendo su principal medida la CIM que corresponde a la cantidad mínima de antimicrobiano capaz de impedir el crecimiento de un microorganismo en condiciones normales [8]. Cada antibiótico presenta una farmacocinética (PK) que determina la relación que se establece entre el antibiótico y el paciente, abarcando procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Además, cada antibiótico posee una farmacodinamia (PD) que

describe la interrelación establecida entre el perfil farmacocinético del antimicrobiano y la susceptibilidad *in vitro* de la bacteria ^[33]. Por esta razón se realizó un registro de la medida de CIM de las principales bacterias causantes de ITU frente a los antibióticos del arsenal farmacológico del Hospital, ya que de esto permite proyectar hacia el futuro realizar ajustes de dosis de antibióticos según parámetros PK/PD, asegurando la efectividad terapéutica y disminuyendo la probabilidad de presentar efectos adversos, más aún en pacientes adultos mayores.

Terapia farmacológica de los principales patógenos causantes de infección urinaria

Ceftriaxona fue el antibiótico más utilizado en la terapia empírica, representando sobre el 50% de este tipo de prescripción, indicando una tendencia en la preferencia de los médicos al momento de prescribir un antibiótico. Al comparar este antibiótico con el promedio de resistencia global de las cefalosporinas de tercera generación, se observa que en el hospital existe un porcentaje de resistencia sobre el 50%. Esto no es favorable, ya que implica, que uno de cada dos pacientes que recibe ceftriaxona como tratamiento empírico podría tener un resultado negativo en el intento por erradicar al patógeno causante de la infección.

Amikacina se utilizó empíricamente en el 14% de los tratamientos, y según el promedio de resistencia global del hospital presentó una resistencia del 10%, por lo que éste antibiótico sería más efectivo como terapia empírica respecto de ceftriaxona. Sin embargo, es altamente probable que éste no sea de elección por parte de los médicos debido a la nefrotoxicidad y ototoxicidad que pueden provocar como efecto lateral ^[34], aun cuando, realizando ajustes de dosis según la función renal del paciente y la CIM de la bacteria (PK/PD), podría presentar una buena alternativa farmacológica.

Nitrofurantoína se utilizó empíricamente en menos del 10% de los tratamientos, siendo su porcentaje promedio global de resistencia inferior al 30%, lo que resulta ser de mayor utilidad como terapia empírica oral que ciprofloxacino y cotrimoxazol, los que presentaron un promedio de resistencia global sobre el 55%.

Por otra parte, los tratamientos empíricos y no empíricos, fueron clasificados como correctos e incorrectos según el resultado del urocultivo, entendiéndose como correctos aquellos tratamientos que resultaron ser sensibles para la bacteria e incorrectos aquellos antibióticos utilizados y que resultaron ser resistentes.

Ciprofloxacino fue el antibiótico empírico mejor utilizado, lo que resulta positivo considerando que presentó un perfil de resistencia global del 55,6%. Ceftriaxona, sin embargo, fue utilizada de manera correcta en el 58,3% de los tratamientos empíricos, lo

que no es beneficioso considerando que según los resultados obtenidos, el perfil de resistencia global de las cefalosporinas de tercera generación, específicamente cefotaxima es del 52%.

En relación con los tratamientos no empíricos, cerca del 10% fue considerado incorrecto. En teoría, el porcentaje de los tratamientos no empíricos debieron ser en un 100% correcto, debido a que ya se encontraba disponible el resultado del urocultivo, lo que evidencia la presencia de errores de prescripción en la terapia antibiótica. Cabe señalar que una mala indicación del antibiótico puede provocar el fracaso terapéutico, desarrollo de resistencia bacteriana, e incluso inicio de una nueva infección por parte de las cepas supervivientes ^[35].

Conclusiones

1. Las infecciones urinarias de pacientes hospitalizados se presentan principalmente en adultos mayores del sexo femenino y en menor proporción al sexo masculino, con factores de riesgos tales como el uso de sondas vesicales, o patologías concomitantes, principalmente DM, AVE/ACV.
2. Los principales agentes causantes de infección urinaria corresponden a *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* y *P. mirabilis*, los cuales son sensibles principalmente a Amikacina, por lo que este antibiótico puede tener mejor efectividad asegurando la eficacia terapéutica.
3. El antibiótico más utilizado en terapias empíricas para el tratamiento de los principales agentes causantes de ITU, fue ceftriaxona. Sin embargo, debido al porcentaje global de resistencia que presenta podría tener una respuesta efectiva y eficaz solo en el 50% de las prescripciones.
4. Amikacina resultó ser el antibiótico más eficaz al momento de escoger una terapia empírica para el tratamiento de infecciones urinarias, ya que presenta un promedio de resistencia global de 10%, seguido de nitrofurantoína cuyo promedio de resistencia global fue inferior a 30%.
5. Cotrimoxazol, ciprofloxacino y ceftriaxona son los antibióticos menos eficaces en terapias empíricas, ya que presentan un promedio de resistencia global sobre el 50%. De estos tres, la situación más crítica es la de ceftriaxona, ya que presenta mayor tendencia de prescripción por los médicos en tratamientos empíricos.
6. De acuerdo a lo anterior, es fundamental la creación de una guía de recomendación clínica en infecciones urinarias para el hospital de Peñablanca, que permita estandarizar los tratamientos de ITU en los pacientes hospitalizados considerando a los principales agentes causantes de infecciones urinarias en el hospital. De esta manera será posible orientar la terapia empírica específicamente a estos patógenos y así disminuir la resistencia a antimicrobianos de elección y asegurar la eficacia terapéutica.

Bibliografía

- [1] Lagomarsino E. Manual de pediatría, Infección del Tracto Urinario. Definición. Publicaciones Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. <http://medicina.uc.cl/publicaciones-online/lista> (Página visitada el 16 de febrero de 2014)
- [2] Implementación de una red nacional de vigilancia de resistencia a antibióticos de agentes patógenos según síndromes clínicos. Infección Tracto Urinario. Red de vigilancia Instituto de Salud Pública, Chile. Rev Chil Infect (2003); 20 (2): 119-125
- [3] Valdivieso F., Trucco O., Prado V., Díaz C., Ojeda A. y grupo PRONARES. Resistencia a los antimicrobianos en agentes causantes de infección del tracto urinario en 11 hospitales chilenos. Proyecto PRONARES. Rev. Méd. Chile v.127 n.9 Santiago set. 1999.
- [4] Guzmán A., Valdivieso A. Infección Urinaria: Diagnóstico y Tratamiento. Boletín Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.1997; 26:150 – 155.
- [5] Díaz L., Cabrera L., Fernández T., González O., Carrasco M., Bravo L. Etiología bacteriana de la infección urinaria y susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Escherichia coli*. Rev Cubana Pediatr v.78 n.3 Ciudad de la Habana jul.-sep. 2006.
- [6] Fernandez A., García C., Saéz J., Valdezate S. Métodos de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2010.
- [7] Stanier R., Ingraham J., Wheelis M., Painter P. Cap 13 Clasificación y filogenia de las bacterias. Microbiología, segunda edición. Editorial Reverté, 1992, España. Pp 332, 334.
- [8] Morataya U. Determinación de resistencia antimicrobiana en infección urinaria de la comunidad en el hospital Roosevelt de Guatemala, agosto 2004.
- [9] Prat S. Prueba de susceptibilidad antimicrobiana por difusión en agar. Laboratorio de susceptibilidad. Sección bacteriología. Instituto de Salud Pública de Chile, 2005.
- [10] Sakurada A. Vitek. Hospital Dr. Sótero del Río, Hospital Clínico Universidad de Chile, Mayo 2010.
- [11] Gómez F. Tratamiento empírico de la infección. Programa de investigaciones en gerontología y geriatría, Universidad de Caldas, Colombia, diciembre 2012.

- [12] Moreno R. y Eiros J. 2006. Estudio de utilización de antimicrobianos en un hospital de tercer nivel. *Revista de la ofil.* 17 (1): 37-48.
- [13] Organización Mundial de la Salud. Mayo de 2010. Medicamentos: Uso racional de los medicamentos. Nota descriptiva N° 338.
- [14] Organización Mundial de la Salud. Programas y proyectos. Farmacorresistencia. Uso de los antimicrobianos. <http://www.who.int/drugresistance/use/es/> (Página visitada el 4 de enero de 2014).
- [15] Organización Mundial de la Salud. Marzo de 2012. Resistencia a los antimicrobianos (RAM). ¿Qué es la resistencia a los antimicrobianos?. Nota descriptiva N° 194.
- [16] Labarca J., Araos R., Resistencia Antimicrobiana: Problema en aumento y soluciones escasas. *RevChil Infect* 2009; 26 (Supl 1): 8-9.
- [17] Sussman O., Mattos L., Restrepo A. Resistencia bacteriana. Unidad de Infectología, Hospital Universitario San Ignacio, Colombia. Bogotá – Colombia. 2001; 43(1): 91.
- [18] Gobernado M. Reflexiones sobre resistencia bacteriana. *Rev Esp Quimioterap*, Junio 2003; Vol 16 (N°2): 158 – 160.
- [19] Martínez L., Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: Causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(Supl 4):4-9.
- [20] Antimicrobianos para el médico general en el Chile del nuevo siglo ¿Cuáles y por qué? *Rev Chil Infect* (2002); 19 (Supl 3): S197-S204.
- [21] Moreno E., Miles M. Catastro de población adulta mayor. Adultos mayores por regiones, comunas y porcentajes. Instituto Nacional de Estadística, Julio de 2003.
- [22] Romero G., Conejero J., Planells I., Giménez M. Características de las infecciones urinarias en pacientes con vejiga neurógena según el sistema de vaciado vesical utilizado en comparación con pacientes sin vejiga neurógena. *Actas Urol Esp.* 2010; 34(3): 251 – 257.
- [23] Román O., Badilla M., Valenzuela C., Cumsille F., Rodríguez S. Perfil del hipertenso adulto mayor tratado. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 616 – 622.

- [24] Bautista F., Escalier M., Frías J. Infección urinaria en el paciente diabético. *Rev Sanid Milit Mex* 1996; 50 (6): 231 – 233.
- [25] López C., Gómez J. Tratamiento de la infección urinaria en pediatría. *Rev Pos VI Cát Méd* 2003; N°123; 3 – 14.
- [26] David R., DeBlieux P. Rational antibiotic treatment of outpatient genitourinary infections in changing environment. *The Am J Med* 2005: Vol 118(7A): 75 – 135.
- [27] Mella S., Zemelman C., Bello H., Dominguez M., Gonzalez G., Zamelman R. Propiedades microbiológicas, clasificación y relación estructura-actividad de cefalosporinas e importancia de las cefalosporinas de cuarta generación. *Rev Chil Infectol* 2001. v.18 n.1.
- [28] Morales R. Terapia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Chil Infect* 2003; 20 (Supl 1): S24 – S27.
- [29] De la Parte M., Brito A., Guzman M., Carmona O. Resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los antimicrobianos en Venezuela. Análisis de una década. *Rev Soc Ven Microbiol* 2001. v.21 n.2
- [30] Cifuentes M., García P., San Martín P., Silva F., Zuñiga J., Reyes S., Rojas R., Ponce R., Quintanilla R., Delpiano L., Wolff M. Primer caso de detección de blaKpc en Chile: desde Italia a un hospital público de Santiago. *Rev Chil Infect* 2012; 29 (2): 224 – 228.
- [31] Silva J., Asserella L., Bolados N., Herrera N., Leyton J. Resistencia a antimicrobianos en cepas de *Enterococcus* sp aisladas en hospitales del norte de Chile. *Rev Chil Infect* 2006, 23 (3):226 – 231.
- [32] Cantón R., Sánchez M. *Proteus penneri*. Control Calidad SEIMC, pp 1 – 11. <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/Ppenneri.pdf> (Página visitada 30 de Julio de 2014)
- [36 33] Beltran C. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (supl1): S39 – S44.
- [34] Pérez C. Aspectos prácticos en la utilización de antimicrobianos, medición de niveles plasmáticos. *Rev Chil Infectol* 2002 V.19 Supl.1
- [35] Maguiña C., Ugarte C., Montiel M. Uso adecuado y racional de los antibióticos. *Acta Méd. Per.* 2006 V.23 N.1.

Recomendaciones

Documento Técnico

La propuesta de guía clínica de IU debe considerar el perfil de resistencia y sensibilidad de los principales agentes causantes de infección urinaria.

Recomendaciones para terapia empírica y no empírica

El régimen de antibiótico que se administra antes de la recepción de los resultados del urocultivo se denomina tratamiento empírico, y el realizado posteriormente se denomina tratamiento no empírico. Si el antibiótico seleccionado empíricamente es útil para tratar la infección, se mantiene hasta completar el periodo de tratamiento. Por el contrario, si la bacteria causante de la infección presenta resistencia al antibiótico utilizado, éste debe ser cambiado por alguno que sea efectivo y de esta manera evitar el fracaso terapéutico.

Según el estudio realizado en el Hospital de Peñablanca, los antibióticos más utilizados en la terapia empírica de infecciones urinarias son: ceftriaxona (55,8%), amikacina (14%), ciprofloxacino (11,6%), nitrofurantoína (9,3%) y cotrimoxazol (9,3%).

A Partir de la comparación de los resultados obtenidos con el porcentaje promedio global de resistencia, se propone que:

- No es recomendable utilizar ceftriaxona como terapia empírica debido a que presenta un promedio global de resistencia de un 52%.
- No es recomendable el uso de cotrimoxazol ni de ciprofloxacino como terapia empírica, ya que presentan un promedio de resistencia global sobre el 50% (56% y 55,6%, respectivamente).
- Nitrofurantoína presenta un promedio de resistencia global de 28,6%, por lo que es recomendable utilizarlo como terapia empírica oral.
- Amikacina presentó un promedio global de resistencia del 10%, por lo que se sería recomendable utilizar este antibiótico como terapia empírica.
- Si bien Vancomicina e Imipenem presentan elevados niveles de sensibilidad (100% y 93,6%, respectivamente) se recomienda utilizarlos solamente como terapia no empírica en bacterias multiresistentes, es decir, una vez conocido el resultado del urocultivo y su perfil de resistencia y sensibilidad.
- En terapia no empírica se recomienda realizar ajustes de dosis considerando parámetros farmacocinéticas y farmacodinámicos (PK/PD), esto es, según la

función renal del paciente y la CIM de la bacteria, lo que presenta una buena alternativa farmacológica ya que disminuye el riesgo de efectos adversos.

Recomendaciones generales

- Corroborar rotulación de las muestras de orinas enviadas al laboratorio clínico, haciendo especial énfasis en el Nombre y RUT del paciente. De esta manera se facilita la búsqueda de los resultados en la web “Consulta de Exámenes en Línea”, evitando duplicidad de exámenes debido a nuevas solicitudes de análisis de orina completa y urocultivos.
- Una vez conocido disponible en la web “Consulta de Exámenes en Línea” el resultado del urocultivo, adjuntar a la ficha médica del paciente para limitar el tiempo de tratamiento empírico y asegurar que el paciente reciba el antibiótico adecuado según el patógeno causal de la infección.
- Los cambios de terapia antibiótica efectuados ya sea por modificaciones en la vía de administración o por defectos en la respuesta del paciente frente al antibiótico, o por otra razón, éstos deben efectuarse en función del último urocultivo registrado en la ficha médica del paciente, De esta forma se evitarán errores en la selección del antibiótico no empírico.
- No se recomienda iniciar una terapia antibiótica frente a cualquier recuento bacteriano, especialmente frente a casos de bacteriuria asintomática, ya que existe evidencia que el tratamiento no disminuye ni la mortalidad ni la subsecuente aparición de síntomas urinarios. Además, el tratamiento puede ser deletéreo en cuanto a efectos no deseados de los antibióticos y a la selección de bacterias resistentes. Sin embargo, se debe considerar que las manifestaciones clínicas de infección urinaria en pacientes geriátricos son diferentes respecto de los adultos, por lo que la decisión debe ser evaluada considerando múltiples factores.

Anexo 2

Códigos asignados para interpretación de resultados

1.3 Sexo	1.7 Servicio	1.12 Procedencia
1. Mujer	1. Medicina	1. Domicilio
2. Hombre	2. Rehabilitación	2. Institucionalizado
	3. Tisiología	3. Indigente
	4. CTR	4. Traslado

2.1 Tipo de IU	2.2 IU anterior	2.3 Utiliza sonda	2.4 Patología Conc.	2.5 Urocultivo
1. Alta	1. No	1. No	1. HTA	1. Si
2. Baja	2. Hace 1 mes	2. Foley	2. DM I o II	2. No
	3. Entre 2-3 meses	3. Cateterismo	3. ICC	
	4. Entre 4 - 6 meses		4. AVE/ACV	
	5. Más de 6 meses		5. DHC	
	6. Indeterminado		6. Otro	
			7. Ninguna	

2.6 Antibiograma	2.7 Vent AB 48 hr	2.8 Bacteria Aislada	2.10 - 2.11 - 3.1 - 3.2 Antibiótico	
1. Si	1. Si	1. <i>E. Coli</i>	1. Amikacina	
2. No	2. No	2. <i>E. Coli BLEE</i>	2. Ampicilina	
		3. <i>Klebsiella spp.</i>	3. Cefepima	
2.9 CIM (Lab)		4. <i>Klebsiella Pneumoniae BLEE</i>	4. Cefotaxima	
		5. <i>Proteus spp.</i>	5. Ceftazidima	
1. Si		6. <i>Pseudomona Aeuroginosa</i>	6. Ceftriaxona	
2. No		7. <i>Enterococcus faecalis</i>	7. Ciprofloxacino	
		8. <i>Enterococcus faecalis BL</i>	8. Clindamicina	
		9. <i>Serratia marcescens</i>	9. Ertapenem	
		10. <i>Staphylococcus aureus</i>	10. Gentamicina	
		11. <i>Enterococcus spp.</i>	11. Imipenem	
		12. <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	12. Linezolid	
		13. <i>Providencia spp.</i>	13. Meropenem	
		14. <i>Morganella morganii</i>	14. Moxifloxacino	
		15. <i>Candida spp.</i>	15. Nitrofurantoína	
		16. <i>Staphylococcus Coag neg</i>	16. Pipe/tazo	
		17. otros (especificar)	17. Tetraciclina	
	3.1 Tto emp	3.2 Tto no emp		18. Trimet/sulfa (cotrimoxazol)
	1. Si	1. Si		19. Vancomicina
	2. No	2. No		

Anexo 3

Base de datos en Excel

Nombre	Fecha toma	rut	sexo	edad	servicio	Fecha ingres	Fecha alta	dias hospital	procedencia	tipo de IU																							
xxxxxxxxxx	11-03-2014	x.xxx.283-6		2	81	2	25-01-2014	09-04-2014	75	4	2																						
IU anterior	utiliza sonda	Patologias concomitantes		reingreso	orina comple	uroc/antib	fecha toma m	fecha resulta	Intra/Extra	nro orden																							
3	3	1	2	6	2	1	1	31-01-2014	03-02-2014	1	31010028																						
ventana AB	Cantidad bac	cantidad lev	bacteria aisl	1 ac nalidixico	1.1 cim	2 amikacina	2.1 cim	3 ampicilina	3.1 cim	4 cefalotina	4.1 cim	5 cefepima	5.1 cim	6 cefotaxima	6.1 cim	7 ceftazidima	7.1 cim	8 cefuroxima	8.1 cim	9 cefuroxima ace	9.1 cim	10 ciprofloxacina	10.1 cim										
1	2	0	11					0	2													2	8										
11 clindamicina	11.1 cim	12 clindamicina i	12.1 cim	13 cloranfenicol	13.1 cim	14 cotrimoxazol	14.1 cim	15 daptomicina	15.1 cim	16 eritromicina	16.1 cim	17 ertapenem	17.1 cim	18 estrepto sine	18.1 cim	19 genta sinergic	19.1 cim	20 gentamicina	20.1 cim	21 imipenem	21.1 cim	22 linezolid	22.1 cim	23 meropenem	23.1 cim	24 moxifloxacina	24.1 cim	25 nitrofurantoi	25.1 cim	26 oxacilina	26.1 cim	27 pipetazo	27.1 cim
			1	4			1	2	2	8			2	2	2						1	2					1	16					
28 rifampicina	28.1 cim	29 teicoplanina	29.1 cim	30 tetraciclina	30.1 cim	31 tigeciclina	31.1 cim	32 vancomicina	32.1 cim	tto empirico	AB utilizado	corresponde tto	dosis (mg)	intervalo do	Fecha inicio	Fecha term t	dias totales																
			1	0.5	2	16	1	0.12	1	1	1	6	2	1000	24	31-01-2014	05-02-2014	6															
tto no empir	AB utilizado	corresponde tto	dosis (mg)	intervalo do	Fecha inicio	Fecha term t	dias totales																										
1	15	1	100	8	07-02-2014	10-02-2014	4																										

Anexo 4

Consentimiento Informado

Estimado(a) paciente:

Le invitamos a participar en un estudio para optar al Título de Químico Farmacéutico desarrollado por Marcelo Sebastián Castillo Varas RUT 16.964.484-5, dirigido por la profesora de la Universidad de Valparaíso, Q.F. Patricia Acuña J. y el Jefe de la Unidad de Farmacia del Hospital de Peñablanca, Q.F. Héctor Escobar P.

El estudio se titula “Determinación del perfil de resistencia y susceptibilidad de patógenos implicados en infecciones urinarias del Hospital de Peñablanca Juana Ross de Edwards”, y su objetivo es identificar los principales agentes implicados en infecciones urinarias, determinar el perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad de estas.

Su participación es **voluntaria** y puede elegir ser o no ser parte del estudio, de modo que si se niega a participar seguirá recibiendo la misma atención que hasta ahora. De igual forma, si usted acepta participar, puede retirarse en cualquier momento que estime conveniente, sin problemas ni sanciones.

Durante el estudio se hará se hará una revisión de su ficha clínica, recogiendo información pertinente al estudio, tales como características suyas como paciente (sexo, edad, talla, peso, procedencia), caracterización de la infección (tipo de infección urinaria, si existe alguna infección anterior, utiliza sonda, exámenes de orina, tipo de bacteria aislada incluyendo resistencia y sensibilidad a los antibióticos), tratamiento antibiótico utilizado para tratar su patología, etc. Sus datos serán identificados por medio de sus iniciales, de manera que toda la información recopilada al respecto será **estrictamente confidencial**.

Asimismo, es importante destacar que su participación es gratuita y ninguno de los miembros del equipo en este estudio recibirá dinero ni compensaciones por ello. El estudio tiene una duración aproximada de tres meses, donde solo se utilizara la información de su ficha clínica durante este periodo.

Formulario de consentimiento informado:

Yo, _____, con fecha __ / __ / 2014, declaro que me ha sido leída y he leído la información proporcionada, he podido aclarar mis dudas y mis preguntas han sido contestadas satisfactoriamente. Autorizo voluntariamente para que se utilice la información solicitada anteriormente.

ACEPTO

Anexo 5



Formulario Único Indicaciones Médicas Hospital Peñablanca

FOLIO 05889

Fecha	Servicio	Sala	N° Cama
Nombres		Apellido Paterno	Apellido Materno
Dirección		Teléfono	
Rut	Edad	Peso	Talla
Alergias		IMC	
Fecha Ingreso	Días estad.	Categ	KNT
Diagnóstico:		Motor	Resp.
Reposo:		Régimen Alimentario:	
Observaciones		CSV	GCS
		HGT	
Medicamento y presentación	Dosis	V. Adm	Horario
Ex. Farmacia			
1.			
2.	*		
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			
11.			
12.			
13.			
14.			
15.			
16.			
Insulinoterapia	Exámenes	Otras indicaciones	
NPH			
Cristalina			
Médico	Código	Firma	
Plan de Sueros	Electrolitos	Horario	V. Infusión

Anexo 6**Listado pacientes preseleccionados**

Nombre Paciente	Fecha	Servicio	Sala	Cama	Diagnóstico	Antibiótico	Inclusión
*****	15-abr-14	med	3	16	ITU	Ceftriaxona	Si
*****	15-abr-14	rehabil	2	9	No especifica	Amikacina	Si
*****	16-abr-14	med	10	56	No especifica	Ceftriaxona	No

Anexo 7

Aprobación Comité de Bioética para la Investigación de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso



CBI – Facultad de Farmacia

ACTA DE EVALUACIÓN 08/2014

El Comité de Bioética para la Investigación (CBI) de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso, conformado por Segio Blaimont, Asesor Jurídico externo, y los académicos de esta Facultad María Fernanda Cavieres, Claudia Vega y Mariane Lutz, declaran haber evaluado el protocolo experimental del proyecto de tesis “Determinación del perfil de resistencia y susceptibilidad de patógenos implicados en infecciones urinarias del Hospital de Peñablanca Juana Ross de Edwards”, presentado por el alumno regular de la carrera de Química y Farmacia Sr. Marcelo Sebastián Castillo Varas, dirigido por la profesora Patricia Acuña Johnson y el QF Héctor Escobar Pradena.

Para su evaluación, el CBI revisó los siguientes antecedentes:

1. *Formulario de solicitud para la aprobación de investigación que involucre al ser humano como sujeto de experimentación, uso de muestras humanas o uso de datos personales – Universidad de Valparaíso.*
 - Aspectos revisados: resumen del proyecto, marco teórico, hipótesis, objetivos
 - Materiales y métodos
 - Justificación de la metodología y relevancia del proyecto
2. *Consentimiento informado*
3. *Otros Anexos:*
 - Convenio de confidencialidad
 - Ficha de recolección de datos del paciente, caracterización de la infección, tratamiento antibiótico, parámetros clínicos.

- I. En la evaluación bioética del proyecto, el CBI consideró adecuados los siguientes aspectos:

1. **El proyecto evaluará una práctica clínica cuyo propósito será conocido por los pacientes participantes en el estudio** (Puntos 1 a 5 del formulario).

El investigador extraerá datos a partir de la ficha clínica del paciente e información desde el laboratorio clínico del Hospital de Peñablanca Juana Ross de Edwards con el fin de conocer las principales bacterias involucradas en infecciones urinarias, describir cuántas corresponden a bacterias multirresistentes, y determinar su perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad

a la antibioterapia.

2. El proyecto considera una metodología adecuada de reclutamiento y selección de pacientes participantes en el estudio (Punto 6 del formulario).

Para cumplir sus objetivos, el investigador seleccionará los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina y Rehabilitación del Hospital de Peñablanca que presenten infecciones urinarias. Se realizará un estudio prospectivo y descriptivo durante un período de 3 meses.

Criterios de inclusión: Pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección urinaria durante el periodo de estudio, que presenten examen de orina completa o urocultivo.

Criterios de exclusión: Pacientes hospitalizados diagnosticados con infección urinaria que estén inmunocomprometidos, pacientes trasladados que sólo realizan término de tratamiento en el Hospital de Peñablanca.

Los datos serán extraídos desde las fichas clínicas de los pacientes, bajo absoluta confidencialidad, solicitando previamente un consentimiento informado, y desde la base de datos del laboratorio clínico, previa autorización del jefe de laboratorio.

3. El uso de datos personales considerado en el estudio será realizado bajo consentimiento informado de los pacientes y su obtención no vulnera su dignidad, asegurando confidencialidad (Puntos 12 al 16 del formulario).

Los pacientes serán seleccionados por el investigador responsable, utilizando las recetas que llegan a la Unidad de Farmacia. Si el diagnóstico de la receta corresponde a infección urinaria, y la búsqueda de exámenes de laboratorio con el RUT del paciente (que viene en receta) arroja examen de orina completa o urocultivo, se procede a preseleccionar al paciente. Posteriormente se visita al paciente según la sala y cama en que esté hospitalizado, y si no se niega a participar del estudio se procede a recolectar los datos. La información recopilada al respecto será estrictamente confidencial y los registros serán guardados en forma confidencial y codificada en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso bajo la responsabilidad de la profesora guía de la tesis, Patricia Acuña Johnson.

4. El proyecto declara que el diseño del estudio considera la inclusión de individuos vulnerables (Punto 17 del formulario).

El estudio considera pacientes diagnosticados con infección urinaria, dentro de los cuales se incluyen adultos mayores, que pueden presentar otras patologías como accidentes cerebro vasculares secueledados (con algún grado de discapacidad), pacientes con demencia senil, etc. En estos casos se requiere autorización (bajo consentimiento informado) de algún familiar directo o del cuidador. En cualquier caso, la información es absolutamente confidencial, y no vinculante a los pacientes

Objetivo General:

Identificar los principales agentes implicados en las infecciones urinarias que presentan los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina y Rehabilitación del Hospital de Peñablanca y determinar su perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad a los antimicrobianos.

Objetivos específicos:

- Identificar los principales agentes causales de infecciones urinarias en los pacientes hospitalizados, diagnosticados en su ingreso o durante su estadía en el Hospital de Peñablanca Juana Ross de Edwards
- Conocer el perfil de resistencia, sensibilidad y susceptibilidad de las principales bacterias causantes de infecciones urinarias.
- Describir las características socio-demográficas de los pacientes con infecciones urinarias, terapia utilizada y patologías concomitantes.
- Proponer un documento orientador para el uso de antibióticos en infecciones urinarias como base para la futura creación de una Guía de Recomendación Clínica en Infecciones Urinarias.

Justificación de la metodología y relevancia del proyecto:

Con este estudio se espera establecer las bases para crear en el futuro una Guía de Recomendación Clínica en Infecciones Urinarias, que permita orientar el tratamiento anti infeccioso de este grupo de pacientes en términos de eficacia y seguridad, especialmente en cuanto a desarrollo de resistencia bacteriana y, con esto, disminuir la estadía hospitalaria, lo que redundará en beneficio para los pacientes y para el hospital, desde el punto de vista costo-efectividad.

El Comité de Bioética para la Investigación de la Facultad de Farmacia **APRUEBA** el protocolo experimental, tal y cual se señala en el proyecto de tesis de pregrado, por el período de ejecución contemplado en el mismo.

Firman el Acta los miembros del Comité:



Claudia Vega




Sergio Blaimont



M. Fernanda Cavieres



Marlene Lutz

Valparaíso, 2 de junio de 2014.

Anexo 8

Glosario

Concentración mínima inhibitoria: Es la medida de susceptibilidad de una bacteria a un antibiótico.

Identificación fenotípica: Corresponde a la comparación de las características desconocidas con aquellas de cultivo tipo, a través de características microscópicas y macroscópicas.

Infección urinaria: Es la invasión, colonización y multiplicación de gérmenes en el tracto urinario. Se considera infección a un recuento mayor a 100.000 colonias con sedimento urinario o tinción de gram directo compatible, en muestra de orina obtenida por recolector o de segundo chorro.

Intermedio: Nivel de susceptibilidad en incluye aislamientos con agentes antimicrobianos con una concentración mínima inhibitoria que se aproximan usualmente a nivel de tejido y sangre disponible y para los cuales su velocidad de respuesta puede ser más lento que la de los aislamientos susceptibles.

Piuria: se define como la presencia de más de 6 leucocitos por campo en el sedimento urinario centrifugado, o más de 10 leucocitos por mililitro de orina no centrifugada.

Resistente: Nivel de susceptibilidad en la que las cepas no son inhibidas por la concentración sistémica usualmente alcanzable de un agente cuando los esquemas de dosificación normal son usados.

Sensible: Nivel de susceptibilidad en la que una infección por una cepa puede ser apropiadamente tratada con la dosis de agente antimicrobiano recomendado para ese tipo de infección y especie infectante.

Susceptibilidad antimicrobiana: Es el nivel de actividad antibacteriana en el sitio de infección, suficiente para inhibir las bacterias.

Terapia empírico: Corresponde al régimen antibiótico que se administra durante el periodo antes de la recepción de los resultados del urocultivo y antibiograma.

Terapia no empírico: Régimen antibiótico posterior al resultado del urocultivo y antibiograma.