

38
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"ZARAGOZA"

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LA CEFTAZIDIMA,
CEFOPERAZONA Y PEFLOXACINA EN MICRO-
ORGANISMOS AISLADOS DE INFECCIONES DE
HERIDAS QUIRURGICAS DE CIRUGIAS DE
ABDOMEN, EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA
No. 29 ARAGON

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A :

FELIPE JULIAN RIVERA GIL



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.,

MAYO DE 1991



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 está 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.

INDICE

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCION ----- | 1 |
| 1.1 Infecciones hospitalarias ----- | 1 |
| 1.2 Infecciones hospitalarias de cirugías de abdomen ----- | 3 |
| 1.3 Terapia antimicrobiana ----- | 6 |
| 1.4 Pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos ----- | 20 |
| 2. FUNDAMENTACION DEL TEMA ----- | 26 |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA ----- | 27 |
| 4. OBJETIVOS ----- | 27 |
| 5. HIPOTESIS ----- | 28 |
| 6. CRITERIOS DE INCLUSION ----- | 28 |
| 7. MATERIAL Y EQUIPO ----- | 29 |
| 8. METODO ----- | 31 |
| 9. RESULTADOS ----- | 33 |
| 10. DISCUSION DE LOS RESULTADOS ----- | 39 |
| 11. CONCLUSIONES ----- | 41 |
| 12. PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES ----- | 43 |
| 13. ANEXO ----- | 44 |
| 14. BIBLIOGRAFIA ----- | 47 |

INTRODUCCION:

- INFECCIONES HOSPITALARIAS -

Infección hospitalaria es aquella que no está presente ni está en periodo de incubación en el momento de ingreso del paciente al hospital y que se adquiere durante la hospitalización, se puede manifestar durante la misma o, en ocasiones, tras el alta del paciente. (3)

Las infecciones de herida quirúrgica (IHQ) son las infecciones hospitalarias más frecuentes y actualmente representan una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad. Se incluyen las infecciones de la herida incisional y las infecciones que afectan estructuras profundas lesionadas o expuestas durante el acto quirúrgico. El riesgo de adquirir IHQ depende de los siguientes factores:

- 1.- El grado de contaminación de las áreas del quirófano y del material quirúrgico.
- 2.- La correcta preparación del paciente y del acto quirúrgico. (3)
- 3.- La técnica quirúrgica y duración de la intervención. (3)
- 4.- Los factores locales: presencia de tejido desvitalizado, cuerpos extraños, zonas isquémicas, localización de la herida, etc. (3)
- 5.- Los factores del paciente: edad avanzada, obesidad, desnutrición, enfermedades subyacentes, etc. (3)
- 6.- La estancia preoperatoria: se ha observado que el riesgo de adquirir IHQ aumenta al aumentar la estancia preoperatoria. (2,3)

Las IHQ suelen permanecer localizadas y evolucionan sin problemas con tratamiento adecuado, ocasionalmente pueden dar lugar a complicaciones, tanto locales (destruc-

ción del tejido, separación de los bordes de la herida, absceso, etc.), como sistémicas (fiebre, bacteremia y sepsis). La frecuencia y gravedad de las complicaciones dependen en gran parte del tipo de patógeno y de la localización de la infección.

Como todas las infecciones hospitalarias, el origen de las IHQ puede ser endógeno, a partir de la propia flora normal del paciente; exógeno, a partir del medio ambiente inanimado, o proceder de otras personas.

- INFECCIONES HOSPITALARIAS EN CIRUGIAS DE ABDOMEN -

Las cirugías que involucran la zona abdominal son las más frecuentes en los hospitales y en la mayoría de los casos requieren de un manejo quirúrgico urgente y oportuno.

Antes de considerar de forma concreta cada uno de los cuadros más frecuentes en la patología infecciosa abdominal, es necesario un análisis anatómico:

La cavidad abdominal está limitada por la porción inferior de ambos diafragmas, por la pelvis y por las estructuras músculo-cutáneas de la pared abdominal y el raquis. Una capa cerosa (el peritoneo) recubre la superficie interna de las paredes de la cavidad y envuelve gran parte de las vísceras intraabdominales. El peritoneo recubre el estómago, yeyuno, íleon, ciego, apéndice, colon, hígado, vesícula biliar y bazo.

De las consideraciones anatómicas antedichas, cabe deducir que las infecciones abdominales de herida quirúrgica pueden tener varias formas que dependen del tipo de cirugía.

Apendisectomía: Es la extirpación del apéndice por infección de la misma. La apendicitis constituye la urgencia abdominal más común. En la apendicitis simple el apéndice es viable y esta intacto, en este caso la apendisectomía se convierte en una cirugía rutinaria y de buen pronóstico. En la apendicitis perforante existe desintegración del órgano y se corre el riesgo de una diseminación bacteriana que puede conducir a una peritonitis. Las infecciones que se desarrollan en heridas quirúrgicas de apendisectomía se manifiestan entre el cuarto y el octavo día del periodo postoperatorio. Son de ordinario polimicrobianas y se complican por mezcla de bacterias Gram-negativas y Gram-positivas. (2)

Colecistectomía: Es la cirugía indicada en cualquiera de las complicaciones de la colecistitis (inflamación aguda o crónica de la vesícula biliar). En la mayoría de -

los casos la colecistitis se asocia a la obstrucción por cálculos del conducto cístico o del colédoco, interfiriendo así el drenaje de la bilis. Esto da como resultado la distensión y daño vascular en la pared de la vesícula con la posterior proliferación bacteriana. La bilis suele contaminarse por gérmenes habituales de los tramos altos del intestino delgado, por lo que es Escherichia coli el germen más común, aun que pueden encontrarse otras enterobacterias como Klebsiella, Proteus y enterococos. (2, 4)

Cirugía por peritonitis: Peritonitis es la patología inflamatoria de la capa serosa peritoneal, como resultado de una infección. La peritonitis puede ser primaria o secundaria.

En la peritonitis primaria no se reconoce un foco inicial de infección, puede ser tratada con una adecuada antibioterapia y no requiere intervención quirúrgica. Los gérmenes más comunmente involucrados son Escherichia coli y Staphylococcus aureus (aunque se han llegado a encontrar anaerobios de los géneros Clostridium y Bacteroides). (2, 4)

La peritonitis secundaria se caracteriza por tener un foco (intraabdominal) inicial de infección, como apendicitis, colecistitis, colitis ulcerosa, herniaciones estranguladas, absceso renal, etc.. La puesta en contacto de gérmenes endógenos (contenidos en la luz del tubo digestivo u otros sitios) con la estructura serosa del peritoneo da lugar a una peritonitis localizada, que tiende a difundirse si las condiciones locales persisten o se acentúan y sobrepasan las barreras defensivas del peritoneo. La infección puede diseminarse hacia zonas periféricas (incluso tener complicaciones sistémicas) gracias a la gran capacidad de difusión-absorción y el rico drenaje linfático que posee el peritoneo.

Las peritonitis secundarias más frecuentes son infecciones de naturaleza polimicrobiana, se producen por gérmenes aerobios y anaerobios que constituyen la flora habitual del tubo digestivo. La composición de la flora bacteriana es variable y aumenta en número según el tramo del tracto digestivo dañado. En el esófago y el estómago

el porcentaje de gérmenes es pequeño y esta compuesto por cocos aerobios facultati--vos, son muy escasas las enterobacterias aerobias. El intestino delgado tiene una --flora más abundante y variada, con enterobacterias coliformes y enterococos. Por úl--timo, el colon es extraordinariamente rico en gérmenes, de los cuales la gran mayo--ría son anaerobios estrictos sobre todo de los géneros Bacteroides, Clostridium y --Fusobacterium; la flora erobia del colon esta formada fundamentalmente por Escheri--chia coli y otras enterobacterias como Proteus y enterococos. (4)

En toda peritonitis secundaria es imperativa la cirugía, para reparar la lesión -original, además es importante drenar y limpiar todo el material necrótico y el exu--dado peritoneal formado, de ésta forma se evita la formación de abscesos intraabdomi--nales. (2, 4)

Hernioplastia: Las hernias son tumoraciones blandas y elasticas producidas por la salida parcial o total de una porción del intestino u otra víscera, através de la pa--red abdominal. Hernioplastia es la cirugía indicada para reparar las hernias, es una operación muy común y generalmente no conduce a complicaciones graves, las infeccio--nes que se presentan en éste tipo de cirugías generalmente son muy superficiales y -de fácil tratamiento. (2)

- TERAPIA ANTIMICROBIANA -

En el caso de una herida quirúrgica infectada, el médico debe formular un diagnóstico causal específico, frecuentemente éste puede hacerse sobre la base de una impresión clínica. Sin embargo, en la mayoría de las infecciones la relación entre el agente causal y el cuadro clínico es muy inconstante, y el médico se ve en la necesidad de aplicar antibioterapia empírica de amplio espectro.

La selección de una correcta antibioterapia requiere hoy del análisis conjunto e integrado de múltiples factores clínicos, farmacológicos y microbiológicos, que a su vez están sujetos a continuos cambios por el avance de la metodología clínico-diagnóstica, por el desarrollo de nuevas enfermedades infecciosas, alteraciones en la flora microbiana normal y patógena del hombre y por la proliferación rápida de una enorme cantidad de drogas antimicrobianas con distinto espectro de acción, biodisponibilidad y toxicidad.

El estudio pormenorizado de las distintas familias de antimicrobianos excede con mucho las pretensiones de este trabajo. Sin embargo es importante mencionárselas, ya que ellas constituyen la base sobre la cual se asienta la moderna antibioterapia.

- BETALACTAMICOS-

Es sin duda el grupo de antimicrobianos más importante. Lo forman las penicilinas, cefalosporinas y otros betalactámicos de reciente creación (penems y monobactams). Son antimicrobianos bactericidas de gran actividad y poca toxicidad. Todos los betalactámicos tienen una estructura química común que es el anillo betalactámico y el mismo mecanismo de acción, que consiste en interferir en la síntesis de la pared bacteriana. Las betalactamasas (enzimas producidas principalmente por bacilos Gram-negativos) son la principal defensa de las bacterias frente a estos antibióticos, ya que son capaces de romper el anillo estructural e inactivar el fármaco.

(I) PENICILINAS:

Para una mejor comprensión, las penicilinas se pueden dividir en los siguientes grupos:

- 1.- Penicilinas naturales: bencilpenicilina.
- 2.- Penicilinas estables a la betalactamasa estafilocócica.
- 3.- Penicilinas de amplio espectro.
- 4.- Penicilinas de muy amplio espectro.
- 5.- Otras penicilinas.

Penicilinas naturales: La bencilpenicilina (penicilina G) en su forma acuosa, procaínica y benzatídica, junto con una serie de penicilinas ácidoestables (penicilina-V, fenoximetilpenicilina y propicilina) para uso oral son fármacos que constituyen este grupo. Siguen siendo las drogas de primera elección para infecciones por cocos Gram-positivos aerobios y anaerobios, con la excepción de la mayoría de las cepas de estafilococos. Empiezan ya a aparecer algunas cepas de neumococos resistentes, pero aún no en forma significativa. Los cocos Gram-negativos (meningococos y gonococos) - son sensibles a la bencilpenicilina, aunque actualmente existen numerosas cepas de gonococos resistentes. Las enterobacterias y pseudomonas son invariablemente resistentes. (5,10)

Penicilinas estables a la betalactamasa estafilocócica: Los fármacos de este grupo (cloxacilina, dicloxacilina y nafcilina) se emplean básicamente en el tratamiento de infecciones por estafilococos. El espectro de acción de este grupo es similar al de las penicilinas naturales, pero con menor actividad ante los estreptococos, gonococos, neumococos y meningococos. Son inactivas frente a los gérmenes Gram-negativos. (5,10)

Penicilinas de amplio espectro: Componen este grupo la ampicilina y sus ésteres - (bacampicilina, pivampicilina y betacilina) y análogos de la ampicilina, cuyo prototipo es la amoxicilina. Su espectro de acción es similar al de la bencilpenicilina -

pero incluyen también gérmenes Gram-negativos. Actualmente la mayoría de enterobacterias y los estafilococos son resistentes a estos fármacos. (5)

Penicilinas de muy amplio espectro: Componen este grupo la carbencilina y las -- ureidopenicilinas (mezlocilina, azlocilina y piperacilina). El espectro de acción de este grupo de antimicrobianos es el de la ampicilina, ampliado a pseudomonas y otros Gram-negativos. La carbencilina fué el primer betalactámico con actividad contra las pseudomonas y su asociación con gentamicina fue durante gran parte de la década de los sesentas el único tratamiento eficaz para las infecciones graves por Pseudomonas aeruginosa, germen multiresistente que se encuentra con mucha frecuencia en el medio hospitalario. Actualmente el uso de la carbencilina esta restringido por su alta -- toxicidad y además muchas cepas de enterobacterias son resistentes a ella. De las -- ureidopenicilinas cabe decir que estan sustituyendo en el uso hospitalario a la carbencilina y gentamicina, por ser mucho más activas contra pseudomonas y enterobacterias. Además, su actividad contra los enterococos y bacteroides es bastante aceptable. (5,10)

Otras penicilinas: En este grupo se destacan dos antimicrobianos betalactámicos -- (mecilina y temocilina) cuya característica fundamental es la ausencia de actividad frente a gérmenes Gram-positivos. El espectro de acción de los dos fármacos se limita a los Gram-negativos, con la importante excepción de pseudomonas, que son resistentes. Su principal cualidad es la selectividad que tienen para Escherichia coli, -- ya que todas las cepas de ésta son sensibles a estos dos fármacos.(5,10)

(II) CEFALOSPORINAS:

El rasgo diferencial primordial de este grupo de fármacos en relación con las penicilinas es su mayor estabilidad frente a las betalactamasas, lo que los hace antibióticos de amplio espectro. Las cefalosporinas se han dividido para su estudio en -- "generaciones" que encuadran a los numerosos fármacos del grupo según su espectro -- de acción en función de su distinta estabilidad ante las betalactamasas.

Cefalosporinas de la primera generación: Una serie de preparados para uso parenteral (cefalotina, cefazolina, cefapirina y cefaloridina) y otros de uso horal (cefalexina, cefadroxilo y cefadrine) constituyen los antimicrobianos de este grupo. Tienen una gran actividad frente a cocos Gram-positivos, excepto enterococos (invariablemente resistentes a todas las cefalosporias conocidas). La mayoría de cepas de estafilococos betalactamasas positivos son sensibles. Estos fármacos son activos frente a la mayoría de enterobacterias. Sin embargo, todos los géneros de pseudomonas y bacteroides son resistentes. (5,10)

Cefalosporinas de la segunda generación: Un preparado oral (cefaclor) y varios parenterales (cefamandol, cefuroxima, cefoxitina y cefmetazol) son las cefalosporinas que se incluyen en este grupo. En general estas cefalosporinas son más estables a las betalactamasas que las cefalosporinas de la primera generación y su espectro de acción es un poco más amplio, ya que abarca a la mayoría de enterobacterias, Haemophilus y Bacteroides fragilis. (5, 10)

Cefalosporinas de la tercera generación: Los fármacos de este grupo son los betalactamicos más estables a la acción enzimática. Su espectro de acción abarca a la mayoría de enterobacterias y Pseudomonas aeruginosa. Sin embargo, son menos activos frente a los gérmenes Gram-positivos. Los fármacos más sobresalientes de este grupo son la cefotaxima, moxolactam, cefoperazona, cefizoxima, ceftriaxona, cefsulodin y ceftazidima. (5,10)

(III) OTROS BETALACTAMICOS RECIENTES:

· Recientemente se han desarrollado nuevos betalactámicos de los que al menos dos, - los penems y monobactams, merecen un breve comentario:

1.- Penems: el imepenem (thienamicina) aún no tiene un papel preciso en el marco de la patología infecciosa, pero "in vitro" es enormemente activo frente a los gérmenes Gram-positivos (incluidos los estafilococos y los enterococos) y también muy ac-

tivo frente a los gérmenes Gram-negativos (incluidas las pseudomonas).

2.- Monobactams: el aztreonam es el fármaco más estudiado. Como en el caso de la thienamicina, es un antimicrobiano que ha despertado interés pero aún no tiene claramente definido su papel en la terapéutica infecciosa. Aparte de haber sido usado con éxito en infecciones serias por Gram-negativos, también es útil en el tratamiento de infecciones mixtas.

- AMINOGLUCOSIDOS -

Son una familia de antimicrobianos que comparten una estructura base de azúcares-aminados y que tienen acción bactericida por interferencia de la síntesis proteica bacteriana tras la unión irreversible a la subunidad 30s de los ribosomas. Tradicionalmente han sido los fármacos de elección en infecciones serias por Gram-negativos, aunque ahora tienen que competir con los betalactámicos modernos que en un futuro -- quizá puedan desplazarlos, debido a la nefrotoxicidad de los aminoglucoisidos. (5)

Entre los fármacos más importantes de este grupo se encuentran la estreptomina, kanamicina, gentamicina y amikacina entre otros. Todos estos antimicrobianos tienen un espectro de actividad limitado a los bacilos Gram-negativos, excepto la estreptomina que actúa ante Brucella, estreptococos y enterococos. (5, 10)

- TETRACICLINAS -

Este grupo de antimicrobianos que tienen acción bacteriostática interfiriendo en la síntesis proteica bacteriana de forma reversible, incluye a la tetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina y clorotetraciclina. Tienen un amplio espectro de acción -- que incluye Gram-positivos y Gram-negativos, pero en ambos grupos hay muchas cepas -- resistentes y, además, estos fármacos facilitan el desarrollo de resistencia por plásmidos. Su papel actual más importante está en el tratamiento de infecciones por

rickettsias, micoplasmas y clamidias, donde es la droga de elección, así como en el tratamiento de la brucelosis. (5,10)

- FENICOL -

El cloranfenicol y el tianfenicol son los fármacos más representativos de esta familia. Son antimicrobianos bacteriostáticos que actúan inhibiendo la síntesis proteica de los microorganismos. A pesar de tener un espectro de acción muy amplio que incluye una gran variedad de anaerobios, enterobacterias, neumococos y meningococos, - su empleo se ve limitado por su alta toxicidad. Sin embargo, permanecen todavía como los antimicrobianos de primera elección en la fiebre tifoidea y las salmonelosis sistémicas. (5)

- MACROLIDOS -

El antimicrobiano más conocido de este grupo es la eritromicina. Otros fármacos - relacionados con la eritromicina son la espiromicina y oleandomicina. La eritromicina actúa interfiriendo la síntesis proteica bacteriana. Su espectro de acción incluye cocos Gram-positivos, aunque también los gonococos y meningococos son susceptibles a ella. En la actualidad la eritromicina sigue siendo un antimicrobiano importante, ya que puede substituir a las penicilinas en las personas con alergia a las mismas. (5,10)

- LINCOSAMINAS -

La clindamicina y la lincomicina son similares a la eritromicina en su mecanismo de acción y espectro antibacteriano. Ambos antimicrobianos pueden servir para pacientes alérgicos a la penicilina. (11)

- VANCOMICINA -

La vancomocina es un antimicrobiano bactericida que actúa sobre la pared bacteriana. Su espectro de acción abarca a todos los gérmenes Gram-positivos, frente a los que es muy activa. Su principal valor clínico es su excelente actividad antiestafilocócica. No tiene ninguna acción frente a bacilos Gram-negativos. (5, 11)

- POLIMIXINAS -

La colistina y la polimixina B forman este grupo de antimicrobianos de acción bactericida que actúan sobre la membrana celular bacteriana. Su espectro de acción se limita a los gérmenes Gram-negativos, incluyendo pseudomonas. Sin embargo, su gran toxicidad y la existencia de mejores fármacos han limitado sus indicaciones, que quedan restringidas a ocasionales infecciones por Gram-negativos multirresistentes a otros fármacos. (5, 11)

- RIFAMICINAS -

El prototipo de este grupo es la rifampicina. Su mecanismo de acción se basa en la interferencia de la síntesis de DNA bacteriano. Aparte de ser un buen tuberculostático, la rifampicina tiene una excelente actividad frente a Staphylococcus aureus y otros estafilococos coagulasa negativos. (5, 11)

- NITROIMIDAZOLES -

El metronidazol además de ser un excelente antiparasitario, posee una extraordinaria actividad frente a las bacterias anaerobias. De hecho, es el único antimicrobiano bactericida frente a Bacteroides fragilis, su mecanismo de acción consiste en interferir la síntesis de DNA bacteriano. (5, 11)

- COTRIMOXAZOL (TMP-SMX) -

El cotrimoxazol es una asociación fija de dos fármacos, trimetoprim y sulfame---toxazol, que actúa a dos niveles secuenciales del metabolismo del ácido fólico y así se convierte en fármaco bactericida. Su espectro de acción es muy amplio, abarcando gran parte de los Gram-positivos y Gram-negativos. Su uso esta recomendado en infecciones del tracto respiratorio y urinario. Puede emplearse asociado a rifampicina en el tratamiento de infecciones por Gam-negativos multirresistentes. (5, 11)

- SULFONAMIDAS -

Las sulfonamidas actúan interfiriendo el metabolismo del ácido fólico. Hoy en día ya sólo tienen un valor historico, por ser de las primeras drogas que se usaron en el tratamiento de las infecciones bacterianas. Su espectro de acción es muy amplio, abarcando Gram-positivos y Gram-negativos. Actualmente su papel ha quedado limitado a algunas infecciones especiales, como toxoplasmosis y nocardiosis. (5, 11)

- QUINOLONAS -

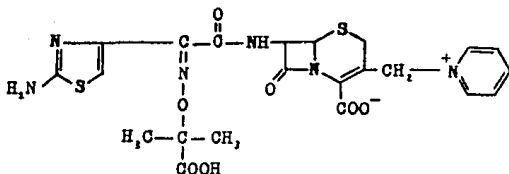
Son antimicrobianos cuyo mecanismo de acción se basa en la interferencia de la --síntesis de DNA bacteriano. Los dos fármacos más conocidos hasta hace unos años eran el ácido nalidíxico y el ácido oxolínico, que son bastante activos contra Gram-negativos, excepto pseudomonas. Sin embargo, el desarrollo paulatino de resistencia condicionó la búsqueda de nuevos fármacos, dando como resultado la aparición de una --gran cantidad de nuevas quinolonas más estables y con un espectro de actividad más --amplio. El empleo de las quinolonas esta limitado por dos factores: El primero es --que tras su administración sólo se alcanzan niveles útiles en el tracto urinario y el segundo es su alta toxicidad. Actualmente se han producido quinolonas con mayor penetración a los tejidos, sin embargo, su toxicidad sigue siendo una limitante. (5)

El empleo indiscriminado de los antimicrobianos tanto en el ambiente hospitalario como en la población en general, ha incrementado los fenómenos de transferencia genética y la aparición de mutantes entre las bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, originando cepas resistentes a los antimicrobianos. (11,12,14)

En los últimos años la terapia antimicrobiana ha tenido un desarrollo espectacular, en el mercado se encuentran una gran cantidad de nuevos fármacos antimicrobianos que prometen ser una alternativa para el tratamiento de las infecciones que no responden a los antimicrobianos tradicionales. Así mismo, las instituciones del sector salud en México no se han quedado atrás y han incorporado a su cuadro básico algunos de estos nuevos antimicrobianos, y además han destinado recursos para evaluar su actividad. (6, 9)

Tres ejemplos sobresalientes de estos nuevos fármacos son: La ceftazidima, la pefloxacina y la cefoperazona. A continuación se mencionan algunas de sus propiedades microbiológicas, farmacológicas y toxicológicas más notables.

CEFTAZIDIMA:



La ceftazidima es un antimicrobiano beta-lactámico que pertenece al grupo de las cefalosporinas de la tercera generación. Su mecanismo de acción es bactericida por interferencia de la síntesis de la pared bacteriana. (5, 14)

Espectro de actividad: Frente a la mayoría de enterobacterias la ceftazidima posee una actividad superior o comparable a la de los aminoglucósidos de amplio espectro y otras cefalosporinas de reciente creación. Su actividad frente a pseudomonas (particularmente frente a Pseudomonas aeruginosa) es excelente, quizá es la cefalosporina más activa frente a estos gérmenes multirresistentes. La ceftazidima tiene una actividad notable frente a los géneros y especies clínicamente importantes de anaerobios, aunque su actividad frente a Bacteroides fragilis es escasa. Así mismo, frente a Staphylococcus aureus su actividad se ve notablemente disminuida. (5, 14)

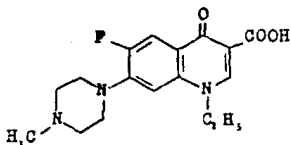
La ceftazidima se excreta en su mayor parte por filtración glomerular renal y su excreción biliar es insignificante. Este fármaco se metaboliza en mínima cantidad, por lo que es eliminado casi en su totalidad por orina.

Toxicidad. La ceftazidima carece del potencial nefrotóxico que caracteriza a las cefalosporinas de la primera generación y a otras cefalosporinas más recientes. Este fármaco puede causar ligeros cambios en la secreción de enzimas pancreáticas y hepáticas. Además tras su administración se puede presentar aumento en la concentración de urea y creatinina séricas. Los efectos secundarios menores que generalmente se --

pueden presentar son: rash cutáneo, prurito, muy raramente diarrea, náuseas y vómito. (7, 14)

Debido a su amplio espectro de actividad, la ceftazidima constituye una buena alternativa para el tratamiento de una amplia gama de infecciones, incluyendo infecciones hospitalarias en donde frecuentemente se hallan involucrados gérmenes multirresistentes. (7, 14)

PEFLOXACINA:



La pefloxacin es un antimicrobiano que pertenece al grupo de las quinolonas, su acción bactericida se basa en la interferencia de la síntesis de DNA por inhibición directa de la girasa bacteriana. (10)

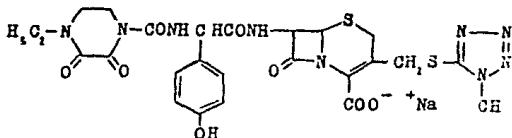
Su espectro de actividad es muy amplio, abarca estafilococos coagulasa negativos y Staphylococcus aureus, a la mayoría de enterobacterias y bacilos multirresistentes (Pseudomonas aeruginosa). (10)

A diferencia de las primeras quinolonas, la pefloxacin si logra alcanzar niveles séricos adecuados y difunde bien en los tejidos. Su principal vía de eliminación es renal. (6)

Toxicidad. Tras la administración de este fármaco se han observado trastornos digestivos (gastralgias, náuseas y vómitos), dolores musculares y articulares, trombocitopenias, trastornos neurológicos (cefaleas e insomnios), además puede acumularse en cartilago tras la prescripción de fuertes dosis. (6, 10)

Debido a su amplio espectro de acción, la pefloxacin es un antimicrobiano útil para el tratamiento de procesos infecciosos graves. Sin embargo, hay que tener presente que sólo aquellos problemas graves que no responden a la terapéutica tradicional pueden requerir la administración de quinolonas y no las infecciones tribiales, pues su toxicidad es muy considerable. (5, 6)

CEFOPERAZONA:



La cefoperazona es un antimicrobiano que pertenece al grupo de las cefalosporinas de la tercera generación. Su acción bactericida es consecuencia de la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana. Es activa "in vitro" contra una gran variedad de bacterias de importancia clínica y es resistente a la degradación por varias betalactamasas. (8, 14)

El espectro de actividad "in vitro" de la cefoperazona incluye patógenos tales como Serratia, Klebsiella, Proteus, Enterobacter y Pseudomonas aeruginosa, así como muchos miembros de las especies de bacteroides. Es también activa contra varios patógenos Gram-positivos, como los estafilococos productores o no de penicilinas y una gran variedad de estreptococos. Su actividad contra anaerobios incluye gonococos, clostridios y Bacteroides fragilis.

Este antimicrobiano posee algunas características farmacocinéticas importantes. Puede alcanzar rápidamente altas concentraciones en el suero y la bilis, después de la administración intramuscular. Debido a que cuenta con un doble mecanismo de excreción (hepática y renal) no se hace necesario el ajuste de dosis en pacientes con daño hepático o renal, quizás esta propiedad es la que le confiere un bajo potencial nefrotóxico. (8, 14)

La cefoperazona se elimina en orina y bilis, produce una cantidad mínima de metabolitos biológicamente inactivos o menos activos que el compuesto original. (8, 14)

Toxicidad. Tras la administración de este fármaco suelen observarse algunos cambios en el hematocrito y la concentración de hemoglobina, aumentos leves y transitorios de las enzimas hepáticas, elevaciones transitorias en los niveles de urea y -- creatinina séricas. Algunos efectos secundarios menores que suelen presentarse son -- rash cutáneo y diarrea moderada. (8, 14)

La cefoperazona ha sido utilizada en diversos estados infecciosos, incluyendo infecciones de heridas (quirúrgicas y traumáticas) y ha demostrado una interesante efi cacia clínica. (8)

- PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS -

La utilización de antimicrobianos en la terapéutica de las enfermedades infecciosas cuando se ha efectuado el diagnóstico clínico-bacteriológico, plantea la necesidad de saber cual es el antimicrobiano que se debe utilizar para eliminar el (los) microorganismo(s) causal(es) de la infección.

El papel que juega el laboratorio en este caso es sumamente importante, ya que al determinar la sensibilidad de los microorganismos "in vitro", dará la pauta a seguir sobre cual debe ser el antimicrobiano de elección. Para determinar la sensibilidad "in vitro" se pueden emplear varios métodos:

- 1.- Dilución seriada en tubo.
- 2.- Dilución seriada en placa.
- 3.- Difusión con discos de papel filtro.
- 4.- Sistemas automatizados.

La elección de algún método de susceptibilidad "in vitro" depende de los siguientes factores:

- 1.- Número de pruebas que se procesen (consultorio, hospital o centro de referencia).
- 2.- Tipo de microorganismos aislados (existen gérmenes que requieren condiciones especiales, por ejemplo anaerobiosis, algún suplemento nutritivo, etc.).
- 3.- Costo de la técnica (algunos métodos tienen grandes ventajas sobre otros, sin embargo, su costo es elevado y por lo tanto inaccesible para muchos laboratorios).

PRUEBA DE SENSIBILIDAD POR
DILUCION EN CALDO

La prueba de sensibilidad por el método de dilución en caldo fué una de las primeras en ser desarrolladas y aún hoy sirve como método de referencia.

Esta prueba consiste en preparar una serie de tubos con caldo nutritivo, a cada tubo se le agrega una cantidad de antibiótico diluido seriadamente. Los tubos se inoculan con una suspensión calibrada del microorganismo en estudio y se incuban a 35°C durante 18 horas. Finalizando este periodo, los tubos se examinan visualmente para comparar la presencia de turbidez. La turbidez indica que el desarrollo bacteriano no ha sido inhibido por la concentración de antibiótico contenida en los tubos, -- aquel tubo en donde ya no exista turbidez correspondera al "punto de ruptura". A este punto de ruptura se le conoce como "concentración inhibitoria mínima" (MIC), definida como la menor concentración de antimicrobiano en mcg/ml. que inhibe el desarrollo "in vitro" de las bacterias. (1, 14)

Para el médico la MIC simplemente significa que se debe lograr dicha concentración de antibiótico en el sitio de infección para que el desarrollo bacteriano sea potencialmente inhibido. Generalmente son aconsejables concentraciones mayores que la MIC, dado que algunos factores, tales como la unión del antibiótico con proteínas séricas o la presencia de inhibidores tisulares, pueden reducir la acción del antibiótico. (1, 14)

La prueba de sensibilidad por dilución en caldo, a pesar de ser el método de referencia, no es accesible a muchos laboratorios, sobre todo si el volumen de trabajo es muy grande. Por lo tanto este método ha sido sustituido por otras técnicas más simples que se han estandarizado para el trabajo rutinario del laboratorio de bacteriología. (1)

TECNICA DE DILUCION EN PLACA

Este método implica el uso de una serie de placas de agar, cada una con diferente concentración de antibiótico, con un rango de concentraciones que abarcan los diferentes niveles dentro de los límites terapéuticos obtenibles. Cada placa se inocula con una suspensión bacteriana y se incuban a 35°C. durante 18 horas. (1,14)

Los microorganismos que son "sensibles" a la concentración de antibiótico contenida en una placa de agar determinada, no producen un botón de desarrollo en el sitio de inoculación, mientras que los que son "resistentes" aparecen como colonias circulares. (1,14)

También mediante este método es posible establecer valores de la MIC, por observación de un "punto de ruptura". Es decir que aquella placa en donde ya no exista crecimiento bacteriano corresponderá al "punto de ruptura" y la concentración de antibiótico de esta placa será la "concentración inhibitoria mínima" (MIC). (1,14)

Al igual que el método de dilución en caldo, la técnica de dilución en placa no es recomendable para los laboratorios con gran cantidad de trabajo. (1)

PRUEBA DE SENSIBILIDAD POR DIFUSION CON DISCOS DE PAPEL

A finales de 1950 las determinaciones de sensibilidad a los antimicrobianos en los laboratorios de microbiología de todo el mundo se efectuaban en medio del caos general, debido a la falta de un método estándar aceptable. Con el objeto de resolver este problema la Organización Mundial de la Salud propuso la técnica de Bauer-Kirby como método estandarizado para evaluar la sensibilidad a los antimicrobianos "in vitro" . (1,10)

Prueba de sensibilidad de Bauer-Kirby:

Fundamento de la prueba: Esta determinación se basa en que al colocar un disco impregnado con determinada concentración de antimicrobiano, sobre un medio sólido inoculado con bacterias, El antimicrobiano difundirá, formandose un gradiente de concentración, el cual inhibirá o permitirá el crecimiento bacteriano.

Método:

- 1.- Con una asa estéril se tocan 4 o 5 colonias aisladas del mismo tipo morfológico, aisladas en el medio de cultivo primario.
- 2.- Se deposita el inóculo en un tubo con 3 ml. de medio de cultivo, que puede ser--caldo Mueller-Hinton o caldo soya-tripticosa.
- 3.- El medio líquido ya inoculado se incuba a 35 °C. hasta que aparece una turbidez ligera (generalmente entre 2 o 3 horas).
- 4.- La turbidez del medio de cultivo líquido se ajusta con solución salina estéril o caldo estéril, hasta obtener una turbidez comparable con un estándar de sulfato de bario (estándar No. 0.5 de Mc Farland). Lo cual equivale a una concentración de aproximadamente 10^8 microorganismos/ml.
- 5.- Una vez ajustada la turbidez, se sumerge un hisopo estéril en la suspensión bacteriana, el exceso de caldo se elimina presionando y girando el hisopo sobre la pared interna del tubo arriba del nivel del caldo.
- 6.- Con el hisopo se inocula la superficie de una placa de agar Mueller-Hinton. Esto se hace estriando el medio en tres direcciones sobre la totalidad de la superficie.
- 7.- Cuando el inóculo se ha secado (de 3 a 5 minutos) se procede a colocar los discos con antibiótico.
- 8.- Los discos se toman con pinza estéril y se colocan en el medio en un tiempo no mayor de 15 minutos después de haber inoculado la placa. Los discos deben presionarse ligeramente para asegurar su contacto con la superficie del agar.

9.- Después de 15 minutos de haber colocado los discos, se invierte la caja de Petri y se incuba a 35°C. sin agregar CO₂. El tiempo de incubación es de 16 a 18 horas. En situaciones de urgencia clínica se pueden efectuar lecturas preliminares a las 5 o 6 horas de incubación, pero deberán ser reincubadas hasta completar -- las 18 horas estipuladas.

10.- La medida de los halos de inhibición se hace con compases de calibración, regla o plantilla diseñada para éste propósito. El punto final de todos los sistemas de lectura será una completa inhibición del crecimiento determinado visualmente, ignorando colonias tenues o muy pequeñas. Las colonias grandes que aparecen entre la zona clara de inhibición pueden ser variantes resistentes o bien un inóculo mezclado, para esto se recomienda verificar la pureza del cultivo con un fro-tis teñido.

Interpretación de los resultados:

Las capas se clasifican en "resistentes", "intermedias" y "sensibles", dependiendo del halo de inhibición (incluyendo el disco).

Limitaciones de la técnica de Bauer-Kirby:

Si bien la prueba de Bauer-Kirby se ha aceptado como la técnica estándar para la realización de antibiogramas, proporcionando información útil en la mayoría de los casos, presenta algunas limitaciones obvias:

1.- Las técnicas de difusión no son aplicables a microorganismos de desarrollo lento. Si se requiere una incubación prolongada para lograr suficiente desarrollo y obtener una zona de inhibición detectable, el antimicrobiano puede llegar a descomponerse.

2.- Los métodos de difusión no son aplicables a la determinación de susceptibilidad de los anaerobios. El largo periodo de incubación necesario para la recuperación de muchos de estos gérmenes ha hecho difícil establecer esquemas interpretativos con fiables.

3. Para los antimicrobianos que difunden lentamente en el agar, se deben producir cambios bastante grandes en los valores de la MIC antes de que se puedan observar variaciones significativas medibles en las zonas de inhibición.

Pese a estas limitaciones la técnica de Bauer-Kirby es un avance, ya que próbee - resultados comparables entre los distintos laboratorios y es una técnica accesible - para todos estos.

MÉTODOS AUTOMATIZADOS PARA LA DETERMINACION DE SENSIBILIDAD

Los métodos automatizados más comunes se basan en la técnica de dilución seriada - en placa. Estos métodos cuentan con unas placas divididas en secciones, cada sección contiene agar con una concentración diferente de antibiótico (concentraciones seria-das). Todas las secciones de la placa se inoculan simultaneamente con una serie de - cabezas inoculadoras que contienen en sus puntas una suspensión bacteriana de concentración constante. Aquella placa en donde ya no exista crecimiento bacteriano corresponderá al "punto de ruptura" y la concentración de antimicrobiano de esta sección - será la concentración inhibitoria mínima (MIC). La desventaja de este método es su - alto costo. (1, 14)

FUNDAMENTACION DEL TEMA:

Los adelantos en la atención hospitalaria implican aumento de la afluencia del público a los hospitales, mayor rotación de enfermos, aumento de pacientes externos e incremento de interconsultas. Estos factores que denotan el progreso científico y administrativo de la medicina han contribuido paradójicamente al aumento de las infecciones hospitalarias.

Las infecciones de herida quirúrgica son las infecciones hospitalarias más frecuentes y representan una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad - actualm^{en}te.

A pesar de la magnitud del problema, el tema de las infecciones hospitalarias de herida quirúrgica ha sido tratado por los médicos con gran reserva, posiblemente por temor a lesionar el prestigio de cirujanos y personal involucrado en el acto quirúrgico. Por lo tanto, es de gran importancia abordar el tema desde el punto de vista - del laboratorio de bacteriología, ya que es la sección que cuenta con los recursos - necesarios para determinar las causas de este problema.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Las infecciones hospitalarias de heridas quirúrgicas de cirugías de abdomen son las más frecuentes en el Hospital General de Zona No. 29. El problema es grande, ya que además de contribuir al incremento del costo de hospitalización disminuye la posibilidad de internamiento de otros pacientes. Surge entonces la necesidad de detectar la infección, aislar e identificar los gérmenes causales.

Otro problema que se presenta actualmente con suma frecuencia es la resistencia de los microorganismos patógenos a los antimicrobianos tradicionales. Esto lleva a la necesidad de conocer el patrón de susceptibilidad de las cepas aisladas en los casos clínicos frente a los nuevos antimicrobianos (Ceftazidima, Pefloxacina y Cefoperazona), teniendo en consideración que tal patrón varía ampliamente dependiendo del género, la especie y aún del sitio de donde se aísla el microorganismo.

OBJETIVOS:

- 1.- Aislar e identificar los microorganismos causantes de infecciones hospitalarias de heridas quirúrgicas de cirugías de abdomen, en pacientes operados en este hospital.
- 2.- Empleando la técnica de Bauer-Kirby, determinar la actividad antimicrobiana de la ceftazidima, cefoperazona y pefloxacina sobre los gérmenes causantes de infecciones hospitalarias de heridas quirúrgicas de cirugías de abdomen.
- 3.- Determinar la incidencia de microorganismos resistentes a estos nuevos antimicrobianos.
- 4.- Comparar la actividad de estos nuevos antimicrobianos con la de los antimicrobianos tradicionales.

HIPOTESIS:

El aislamiento y la identificación de los gérmenes causantes de infecciones de heridas quirúrgicas de cirugías de abdomen así como la determinación de su sensibilidad a los nuevos antimicrobianos, ayudará a mejorar el pronóstico de estas infecciones y como consecuencia se obtendrán datos acerca del espectro de acción de estos -- nuevos antibióticos.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Este estudio se realizó con pacientes que presentaron infección hospitalaria de herida quirúrgica abdominal, sin importar sexo ni edad, en el Hospital General de -- Zona No. 29 Aragón.

Las infecciones que se considerarán como hospitalarias fueron determinadas por la Sección de Control de Infecciones Hospitalarias de esta institución. Las infecciones que no se consideraron hospitalarias fueron descartadas.

MATERIAL Y EQUIPO:

1.- EQUIPO:

- Incubadora.
- Microscopio.
- Jarra de anaerobiosis.
- Mechero.
- Asa bacteriológica.
- Pinzas.
- Hisopos y gasas estériles.

2.- MATERIAL DE VIDRIO:

- Cajas de Petri.
- Tubos de ensayo.
- Portaobjetos.
- Cubreobjetos.

3.- MEDIOS DE CULTIVO:

- Agar sangre de carnero.
- Agar sal y manitol.
- Agar de eosina y azul de metileno (EMB)
- Agar de Mueller-Hinton.
- Medio de transporte de Stuart.
- Medio líquido de tioglicolato.
- Caldo soya-tríptica.
- Caldo nutritivo.

4.- PRUEBAS BIOQUIMICAS:

- Agar de hierro de Kligler.
- Agar de hierro y lisina.
- Agar de fenilalanina.
- Citrato de Simmons.
- Medio MIO.
- Caldo sacarosa y urea (Surraco).
- Caldo malonato.
- Caldo RM-VP.
- Caldo lactosa con rojo de fenol.
- Caldo trehalosa con rojo de fenol.
- Caldo manitol con rojo de fenol.
- Caldo sorbitol con rojo de fenol.

5.-REACTIVOS:

- Alfa-naftilamina.
- Acido sulfanilico.
- Cloruro férrico.
- Hidróxido de potasio.
- Peróxido de hidrógeno.
- Reactivo de Kovac.
- Rojo de metilo.
- Suero y plasma humanos.
- Solución salina.

6.-SENSIDISCOS:

- Sensidiscos de los antimicrobianos a probar

| | |
|--------------|---------|
| Ceftazidima | 30 mcg. |
| Cefoperazona | 75 mcg. |
| Pefloxacina | 5 mcg. |

- Sensidiscos para Gram-negativos

| | |
|-------------|---------|
| Ampicilina | 10 mcg. |
| Amikacina | 30 mcg. |
| Cefotaxima | 30 mcg. |
| Gentamicina | 10 mcg. |

- Sensidiscos para Gram-positivos

| | |
|---------------|---------|
| Penicilina G. | 10 U |
| Dicloxacilina | 1 mcg. |
| Tetraciclina | 30 mcg. |
| Cefalorina | 30 mcg. |
| Cefotaxima | 30 mcg. |
| Lincomicina | 2 mcg. |

METODO:

- 1.- Toma de muestra: Antes de tomar la muestra se limpi6 la parte superficial de la herida con un algod6n empapado con soluci6n salina est6ril. En la mayorfa de los casos la muestra fue tomada por hisopado profundo. En algunos casos fue necesario el retiro de los puntos y el drenaje precoz de la herida infectada.
- 2.- El hisopo con la muestra se deposit6 en un tubo con medio de transporte de Stuart y se traslad6 inmediatamente al laboratorio de bacteriologfa.
- 3.- La muestra se descarg6 en los medios de cultivo: Se sembraron dos placas de agar sangre, una de EMB, una de agar sal y manitol y un tubo de medio liquido de tioglicolato.
- 4.- Con el mismo hisopo se prepar6 un frotis directo te6ido con la t6cnica de Gram y se examin6 al microscopio con el fin de verificar la presencia de microorganismos infectantes.
- 5.- Las placas de agar ya inoculadas se estiraron con el asa bacteriol6gica y se incubaron a 37°C. de 24 a 48 horas de la siguiente manera: Una placa de agar sangre y el tubo con tioglicolato se incubaron en anaerobiosis y el resto de las placas en aerobiosis.
- 6.- Al transcurrir el tiempo de incubaci6n se revis6 el crecimiento microbiano en cada medio de cultivo (morfologfa colonial, efectos del microorganismo sobre el medio o ausencia de crecimiento). En el tubo con tioglicolato se revis6 la presencia de turbidez en el fondo, con el objeto de verificar el crecimiento de microorganismos anserobios.
- 7.- Se prepar6 un frotis te6ido (t6cnica de Gram) de cada colonia desarrollada en los diferentes medios de cultivo para verificar la pureza de estas y la morfologfa microsc6pica de los microorganismos.
- 8.- Tomando como base el desarrollo bacteriano (como lo marcan los puntos 6 y 7) se procedi6 a identificar el (los) microorganismo (s) desarrollado (s) en los cultivos, empleando las pruebas bioqufmicas convenientes (ver anexo).

- 9.- Al mismo tiempo se le practico a cada microorganismo la prueba de sensibilidad a los antimicrobianos, mediante la técnica de Bauer-Kirby (ver pag. 23).
- 10.- Tanto los resultados de identificación bacteriana como los de sensibilidad a los antimicrobianos fueron registrados para su posterior análisis.
- 11.- Al inicio del trabajo experimental se eligieron dos cepas control, una de --- Escherichia coli y otra de Klebsiella oxytoca cuya sensibilidad ya estaba previamente determinada. Con estas cepas durante todo el trabajo experimental se controló que la concentración de los sensibilizadores fuera constante.

RESULTADOS:

En el periodo comprendido entre el 1 de junio al 7 de septiembre de 1990 se detectaron 31 casos de cirugías de abdomen infectadas (infecciones hospitalarias), de las cuales 20 fueron apendicectomías, 9 colecistectomías y 2 hernioplastias, como se aprecia en el cuadro No. 1.

| HERIDA QUIRURGICA INFECTADA | NUMERO DE CASOS |
|-----------------------------|-----------------|
| APENDISECTOMIAS | 20 |
| COLECISTECTOMIAS | 9 |
| HERNIOPLASTIAS | 2 |

Cuadro No. 1

En el cuadro No. 2 se muestran los microorganismos aislados y el número de casos en que estos se presentaron. En 21 casos se halló involucrado un solo microorganismo y en los 10 restantes se encontraron dos microorganismos diferentes. Así mismo, se puede apreciar la frecuencia con que los gérmenes se presentaron, siendo Escherichia coli el que más predominó (19 casos), seguido de Staphylococcus aureus (14 casos), - los géneros Proteus y Klebsiella se presentaron en 6 y 2 casos respectivamente.

| No. DE CASOS | MICROORGANISMO(S) AISLADO(S) |
|--------------|--|
| 12 | <u>Escherichia coli</u> |
| 8 | <u>Staphylococcus aureus</u> |
| 4 | <u>Escherichia coli</u> y <u>Staphylococcus aureus</u> |
| 2 | <u>Escherichia coli</u> y <u>Proteus mirabilis</u> |
| 1 | <u>Escherichia coli</u> y <u>Proteus morganii</u> |
| 1 | <u>Staphylococcus aureus</u> y <u>Proteus mirabilis</u> |
| 1 | <u>Staphylococcus aureus</u> y <u>Klebsiella ozaenae</u> |
| 1 | <u>Klebsiella ozaenae</u> y <u>Proteus mirabilis</u> |
| 1 | <u>Proteus vulgaris</u> |

Cuadro No. 2

En el cuadro No. 3 se muestran los porcentajes de sensibilidad de los tres antimicrobianos nuevos y cuatro antimicrobianos tradicionales, frente a los gérmenes Gram-negativos aislados.

Puede apreciarse que la ceftazidima fué efectiva en todos los casos, la pefloxacina conservó índices de sensibilidad bastante aceptables, mientras que con la cefoprazona se observan considerables índices de resistencia.

Con los antimicrobianos tradicionales se observan índices de resistencia aún mayores, como en el caso de la ampicilina cuya actividad fué (como se ha venido observando tiempo atrás) muy pobre ante todas las cepas.

En el cuadro No. 4 se muestran los porcentajes de sensibilidad de los tres antimicrobianos nuevos y seis antimicrobianos tradicionales, frente al único germen Gram-positivo aislado, Staphylococcus aureus. La actividad de todos los antibióticos probados se vió disminuída ante este germen.

Entre los antimicrobianos nuevos, la pefloxacina fué el fármaco que demostró la mayor actividad ante este microorganismo. La actividad de la ceftazidima y la cefoprazona se vió disminuída y muy similar para ambas.

En cuanto a los antimicrobianos tradicionales, la tetraciclina mostró la mayor actividad. La lincomicina, cefalotina y cefotaxima presentaron una actividad más disminuída. La penicilina G y la dicloxacilina mostraron una actividad nula.

NOTA. para los cuadros No.3 y No.4 la clasificación de las cepas como "sensibles", "intermedias" o "resistentes" se realizó tomando como base los datos que se presentan en el anexo (pag.44), los cuales a su vez fueron determinados por el método de dilución en caldo y adaptados a la técnica de Bauer-Kirby.

| ANTIMICROBIANO | INTERPRETACION DEL HALO DE INHIBICION | <u>Escherichia coli</u> (19 CASOS) | <u>Proteus</u> (6 CASOS) | <u>Klebsiella</u> (2 CASOS) |
|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| CEFTAZIDINA | SENSIBLE | 100% | 100% | 100% |
| | INTERMEDIO | 0% | 0% | 0% |
| | RESISTENTE | 0% | 0% | 0% |
| PEFLOXACINA | SENSIBLE | 84% | 50% | 50% |
| | INTERMEDIO | 10% | 17% | 50% |
| | RESISTENTE | 6% | 33% | 0% |
| CEFOPERAZONA | SENSIBLE | 79% | 0% | 0% |
| | INTERMEDIO | 0% | 0% | 0% |
| | RESISTENTE | 21% | 100% | 100% |
| AMPICILINA | SENSIBLE | 0% | 0% | 0% |
| | INTERMEDIO | 21% | 0% | 0% |
| | RESISTENTE | 79% | 100% | 100% |
| GENTAMICINA | SENSIBLE | 47% | 17% | 0% |
| | INTERMEDIO | 52% | 33% | 50% |
| | RESISTENTE | 1% | 50% | 50% |
| AMIKACINA | SENSIBLE | 44% | 75% | 0% |
| | INTERMEDIO | 33% | 25% | 50% |
| | RESISTENTE | 23% | 0% | 50% |
| CEFOTAXIMA | SENSIBLE | 6% | 75% | 50% |
| | INTERMEDIO | 44% | 0% | 50% |
| | RESISTENTE | 50% | 25% | 0% |

Cuadro No. 3

| ANTIMICROBIANO | INTERPRETACION DEL HALO DE INHIBICION | <u>Staphylococcus aureus</u> (14 CASOS) |
|----------------|---------------------------------------|--|
| CEFTAZIDIMA | SENSIBLE | 21% |
| | INTERMEDIO | 50% |
| | RESISTENTE | 29% |
| PEFLOXACINA | SENSIBLE | 64% |
| | INTERMEDIO | 21% |
| | RESISTENTE | 15% |
| CEFOPERAZONA | SENSIBLE | 21% |
| | INTERMEDIO | 64% |
| | RESISTENTE | 15% |
| PENICILINA G | SENSIBLE | 0% |
| | INTERMEDIO | 0% |
| | RESISTENTE | 100% |
| DICLOXACILINA | SENSIBLE | 0% |
| | INTERMEDIO | 0% |
| | RESISTENTE | 100% |
| TETRACICLINA | SENSIBLE | 50% |
| | INTERMEDIO | 0% |
| | RESISTENTE | 50% |
| CEFALOTINA | SENSIBLE | 21% |
| | INTERMEDIO | 21% |
| | RESISTENTE | 58% |
| CEFOTAXIMA | SENSIBLE | 20% |
| | INTERMEDIO | 30% |
| | RESISTENTE | 50% |
| LINCOMICINA | SENSIBLE | 40% |
| | INTERMEDIO | 0% |
| | RESISTENTE | 60% |

Cuadro No. 4

En el cuadro No. 5 se muestra la actividad global de los tres antimicrobianos nuevos. Es decir, se indica el número de casos en que el espectro de actividad de cada fármaco cubrió a todos los gérmenes implicados en la infección. Cabe recordar que en algunas infecciones estaban implicados hasta dos microorganismos (cuadro No. 2). Para elaborar este cuadro se tomaron medidas estrictas, ya que se consideraron únicamente aquellos halos de inhibición reportados como "sensible" y se descartaron los halos de "sensibilidad intermedia". De esta forma se puede observar en el cuadro que el antimicrobiano más efectivo fué la ceftazidima (eficaz en 21 casos), seguida por la pefloxacina (eficaz en 17 casos) y finalmente la cefoperazona (eficaz en 6 casos).

| ANTIMICROBIANO | CASOS EN QUE EL ANTIMICROBIANO FUE EFICAZ CONTRA TODOS LOS GERMESES IMPLICADOS EN LA INFECCION. |
|----------------|---|
| CEFTAZIDIMA | 21 CASOS |
| PEFLOXACINA | 17 CASOS |
| CEFOPERAZONA | 6 CASOS |

Cuadro No. 5

DISCUSION DE LOS RESULTADOS:

Los resultados obtenidos indican que se detectaron 31 casos de infecciones hospitalarias de cirugías abdominales en tres meses. Las más frecuentes resultaron ser: - En primer lugar las apendisectomías, en segundo lugar las colecistectomías y en tercer lugar las hernioplastias. Estos resultados fueron útiles para nuestro trabajo, - sin embargo, no son suficientes para establecer si la incidencia de estas infecciones es alta o baja, ya que para ello se requiere un estudio más amplio que incluya - el recuento de todas las cirugías tanto infectadas como "limpias", para así establecer un porcentaje entre ambas, incluso sería necesario comparar estos datos con los de otros hospitales de referencia.

Los gérmenes infectantes identificados en éste estudio, resultaron ser enterobacterias y Staphylococcus aureus. Esto confirmó lo reportado en la literatura y en los estudios rutinarios realizados en éste laboratorio (Sección de Control de Infecciones Hospitalarias).

Al probar cada uno de los diferentes antimicrobianos se obtuvieron resultados bastante concretos, ya que la técnica de Bauer-Kirby se presta a ello por ser una técnica cualitativa y de fácil interpretación. En los cuadros No. 3 y No. 4 se reportaron los resultados en porcentajes de cepas "sensibles", "intermedias" y "resistentes", - para Gram-negativos y Gram-positivos respectivamente. El análisis de estos resultados pone en evidencia la gran variación de sensibilidad que presentan los microorganismos ante los diferentes antimicrobianos.

Frete a los gérmenes Gram-negativos (enterobacterias) la ceftazidima resultó ser el antimicrobiano con mayor actividad, superando a la pefloxacina, a la cefoperazona e incluso a los antimicrobianos tradicionales (cefotaxima, gentamicina, amikacina y ampicilina). Es notable la resistencia que presentan los géneros Klebsiella y Proteus ante la cefoperazona y la ampicilina.

Ante Staphylococcus aureus la actividad de todos los antimicrobianos se vió disminuída. La pefloxacina fué el antimicrobiano que mostró mayor actividad (64% de cepas sensibles). En el caso de la ceftazidima y la cefoperazona el porcentaje de cepas -- sensibles fué bajo, sin embargo aún mantubieron un buen porcentaje de actividad intermedia, lo cual indica que siguen siendo una alternativa en la antibioterapia contra éste gérmen. En cuanto a los antimicrobianos tradicionales se puede apreciar que mantubieron un buen porcentaje de cepas sensibles (por ejemplo la tetraciclina con un 50% de cepas sensibles), pero al mismo tiempo se presentan porcentajes altos de cepas resistentes, es decir, que no se presentan terminos medios (cepas "medianamente sensibles").

Finalmente, al evaluar la actividad global de cada nuevo antimicrobiano (cuadro No. 5) se puede apreciar que el espectro de actividad de la ceftazidima cubrió a todos los gérmenes causales de la infección en 21 de los casos, la pefloxacina y la cefoperazona lo lograron en 17 y 6 casos respectivamente. Estos resultados nos indican el número de casos en que el antimicrobiano posee un espectro de actividad lo suficientemente amplio para ser usado como único fármaco en el tratamiento de este tipo de infecciones, ya que se sabe que la antibioterapia ideal es aquella que erradica la infección empleando un solo antimicrobiano.

Es importante aclarar que esta investigación es simplemente un estudio microbiológico "in vitro", por lo tanto los resultados no dicen nada acerca de otras propiedades de los tres antibióticos estudiados.

Los resultados de los estudios de sensibilidad "in vitro" no implican necesariamente una correlación directa con la eficacia terapéutica del fármaco. Para la elección de una adecuada antibioterapia es necesario tomar en cuenta una gran cantidad de factores que incluyen propiedades no solo microbiológicas, sino también farmacocinéticas y toxicológicas de los antimicrobianos.

CONCLUSIONES:

Los planteamientos de la hipótesis de trabajo fueron validados mediante esta investigación y son de gran importancia para el hospital, ya que proporcionan información acerca de las cepas predominantes que se encuentran más frecuentemente involucradas en las infecciones hospitalarias (específicamente de cirugías abdominales), además se obtuvieron datos acerca de la incidencia de microorganismos resistentes a los antimicrobianos tradicionales y nuevos que comunmente se emplean en el sector salud. Las conclusiones que a continuación se dan son consecuencia de este trabajo experimental:

- (1). Entre las cirugías abdominales infectadas ocuparon el primer lugar las apendicectomías, el segundo lugar las colestectomías y el tercer lugar las hernioplastias.
- (2). Los gérmenes Gram-negativos involucrados en estas infecciones resultaron ser enterobacterias, predominando entre ellas Escherichia coli.
- (3). Staphylococcus aureus fué el único germen Gram-positivo implicado en estas infecciones.
- (4). La ceftazidima fué el antimicrobiano que presentó la mayor actividad ante las enterobacterias, incluso fué mejor que la cefotaxima y la gentamicina.
- (5). Ante Staphylococcus aureus la actividad de los tres antimicrobianos se vió disminuída, la pefloxacina fué el fármaco que mayor actividad presentó ante este germen. Sin embargo, la ceftazidima y la cefoperazona mantuvieron niveles intermedios de actividad.

(6). La ceftazidima resultó ser el antimicrobiano de elección en 21 de los 31 casos estudiados, superando a la pefloxacina y a la cefoperazona que lo lograron en 17 y 6 casos respectivamente.

PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES:

Por lo general los médicos no esperan el resultado del cultivo y la sensibilidad "in vitro" para administrar antibióticos en los casos de heridas quirúrgicas infectadas, sobre todo en los procesos graves en donde se corre el riesgo de complicaciones sistémicas. Sin embargo, estos estudios son importantes, ya que proporcionan datos acerca de las cepas que predominan en el medio hospitalario, la incidencia de gérmenes resistentes a los diferentes antimicrobianos y el espectro de actividad de los mismos. Por lo tanto, a partir de estos estudios el médico puede hacer inferencias y aplicar antibioterapia apoyada en los estudios "in vitro" realizados en casos similares de infecciones hospitalarias. De esta manera la terapia antimicrobiana se vuelve menos empírica y se establece una verdadera participación entre el laboratorio de bacteriología y el personal médico, para lograr la salud del individuo hospitalizado.

ANEXO

INTERPRETACION DE LOS HALOS DE INHIBICION DE LOS ANTIMICROBIANOS:

| | | ANTIMICROBIANO | CONCENTRACION | RESISTENTE ≤ (mm.) | INTERMEDIO (mm.) | SENSIBLE ≥ (mm.) | |
|--|---|----------------|---------------|-----------------------|---------------------|---------------------|----|
| ANTIMICROBIANOS TRADICIONALES PARA GRAM POSITIVOS | | Penicilina G. | 10 UI | 28 | | 29 | |
| | | Dicloxacilina | 1 mcg | 10 | 11-12 | 13 | |
| | | Tetraciclina | 30 mcg | 14 | 15-18 | 19 | |
| | | Cefalotina | 30 mcg | 14 | 15-17 | 18 | |
| | | Cefotaxima | 30 mcg | 14 | 15-22 | 23 | |
| | | Lincomicina | 2 mcg | 14 | 15-16 | 17 | |
| | ANTIMICROBIANOS TRADICIONALES PARA GRAM NEGATIVOS. | | Ampicilina | 10 mcg | 11 | 12-13 | 14 |
| | | | Amikacina | 30 mcg | 14 | 15-16 | 17 |
| | | | Cefotaxima | 30 mcg | 14 | 15-22 | 23 |
| | | | Gentamicina | 10 mcg | 12 | 13-14 | 15 |
| ANTIMICROBIANOS EN ESTUDIO. | | Cefoperazona | 75 mcg | 15 | 16-20 | 21 | |
| | | Ceftazidima | 30 mcg | 14 | 15-17 | 18 | |
| | | Pefloxacina | 5 mcg | 15 | 15-17 | 22 | |

PRUEBAS BIOQUIMICAS PARA LAS ENTEROBACTERIAS INVOLUCRADAS EN LAS INFECCIONES DE CIRUGIAS ABDOMINALES ESTUDIADAS EN ESTE TRABAJO.

| | INDOL | ROJO DE METILO | VOCES PROSKAUER | CITRATO DE SIMMONS | SULFURO DE HIDROGENO | GAS (EN TSI) | UREASA | MOVILIDAD | ORNITINA DESCARBOXILASA | LISINA DESCARBOXILASA | FENILALANINA DESAMINASA | MACONATO | LACTOSA | SACAROSA |
|---------------------------|-------|----------------|-----------------|--------------------|----------------------|--------------|--------|-----------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|----------|---------|----------|
| <u>Proteus vulgaris</u> | + | + | - | d | + | + | + | + | + | - | + | - | - | + |
| <u>Proteus mirabilis</u> | - | + | v | v | + | + | + | - | - | - | - | - | - | d |
| <u>Proteusmorganii</u> | + | + | - | - | - | + | + | + | + | - | + | - | - | - |
| <u>Klebsiella ozaenae</u> | - | - | + | + | - | v | - | - | - | + | - | - | + | + |
| <u>Escherichia coli</u> | + | + | - | - | - | + | - | + | d | d | - | - | + | d |

v = variable
d = tardia

| MICROORGANISMO | CATALASA | COAGULASA | DESOXIRRIBONUCLEASA |
|------------------------------|----------|-----------|---------------------|
| <u>Staphylococcus aureus</u> | + | + | + |

PRUEBAS BIOQUIMICAS PARA Staphylococcus aureus.

- 1.- Koneman, W. Elmer; Allen, D.; Dowell, y Sommers, M.; Diagnóstico Microbiológico pp 15-17, 380-412; Edit. Médica Panamericana; México 1989.
- 2.- Curtis, P. Arts y Hardy, D. James; Complicaciones en Cirugía y su Tratamiento; - pp 586-598; 2ª ed.; Edit. Interamericana; México 1978.
- 3.- Coello, R. y Palan, E.; Infecciones Hospitalarias; Tribuna Médica; 635; --- pp 586- 598; 1987.
- 4.- Villarroel, Gonzalez P.; Infecciones Intraabdominales; Tribuna Médica; 635; -- pp 50-62; 1987.
- 5.- Redacción de tribuna Médica; Antibióticos: Actualización; Tribuna Médica; 635; - pp 9-21; 1987.
- 6.- Calderon, J. Ernesto; Quinolonas en el Medio Hospitalario; Infectología Hospitalaria (XIV Congreso Internacional de Infectología); pp 1-4; 1990.
- 7.- Laboratorios Glaxo; "Fortum"; Monografía Técnica; pp 19-27; 1989.
- 8.- Pfizer, División Farmacéutica; "Cefobid"; Monografía Técnica; pp 35-70; 1989.
- 9.- Echeverría, J.; Xochihua, J. y Salas, A.; Utilidad de la Ceftazidima en la Sepsis Intraabdominal; Publicación del Hospital 20 de Noviembre (ISSSTE); pp 1-6; 1990.
- 10.- Peterson, P. y Verhoef, J.; The Antimicrobial Agents Annual; pp 79-154, 77-411; Edit. Elsevier Science Publisher; New York; 1986.
- 11.- Pratt, Williams; Quimioterapia de la Infección; pp 22-23, 50-52, 60-75; Edit. -- Fondo Educativo Interamericano; México 1981.

- 12.-Bowman, W. C. y Rand, M. J.; *Farmacología, Bases Bioquímicas y Patológicas, Aplicaciones Clínicas*; Cap. 34; pp 301-345; 2^a ed.; Edit. Interamericana; México -- 1985.
- 13.- Wolff, Manfred; *Burger's Medicinal Chemistry*; Cap. 13-16; pp 899-1102; 4^a ed.; Edit. John Wiley & Sons; New York 1979.
- 14.-Lennette, H. Edwin; *Manual of Clinical Microbiology*; Cap.11; pp 959-1021; 4^a ed. Edit. American Society for Microbiology, Washington, D. C. 1985.