

11219

4



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

"SENSIBILIDAD A PENICILINA Y A VANCOMICINA DE DOS ESPECIES DE *Staphylococci* EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO EN EL AÑO 2000".

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE ESTUDIOS
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

ESIS UNIVERSITARIA

PARA OBTENER EL TITULO DE:



I N F E C T O L O G A

R E S E N T A :

DRA. MIRIAM LORENA LIRA LEAÑO

DIRECCION DE ENSEÑANZA

PROFESOR TITULAR: DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA

HGM

200895



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TUTORES DE TESIS:

Vo Bo Hilda Hidalgo

DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y
JEFA DE SERVICIO DE INFECTOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

[Signature]

DR. CARLOS JAVIER SÁNCHEZ
MEDICO ADSCRITO
SERVICIO DE INFECTOLOGIA



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

DEDICATORIA:

A mis padres, que me han aceptado

con todo el respeto que un ser humano merece.

Al Doctor Francisco Higuera Ramírez, por sus finas atenciones.

A la Doctora Hilda Hidalgo Loperena, por su asistencia, comprensión y ejemplo.

A mis profesores, que me han impulsado a seguir adelante.

A mis hijos, que son parte fundamental de mi vida.

A mis amigos que me entienden.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Francisco Higuera Ramírez, por sus atenciones a mis dudas, temores y las facilidades y apoyo para la realización del presente trabajo.

Dra. Hilda Hidalgo Loperena, por su justicia, ejemplo y confianza en mi, por las correcciones que hizo al manuscrito.

Lic. en Química: Maricela Flores, por las facilidades que me brindó al trabajar en el Laboratorio de Bacteriología.

Dr. Carlos Javier Sánchez, por sus comentarios siempre favorables.

Dra. Martha Celaya, Jefe de Laboratorio de Bacteriología por la facilidad para trabajar en el Laboratorio a su cargo.

Dr. Ariel Estrada Aguilera, por sus consejos siempre oportunos.

Dr. Gerardo Martín Hernández Oliva, por su ejemplo, tiempo y consejos.

Compañeros de trabajo del laboratorio de Bacteriología, por compartir sus conocimientos conmigo y dedicarme su valioso tiempo al revisar mis datos.

Aprendí y decidí

- Y así, después de esperar tanto, un día como cualquier otro decidí triunfar...
- Decidí no esperar a las oportunidades, sino yo mismo buscarlas,
- Decidí ver cada problema como una oportunidad de encontrar una solución,
- Decidí cada día ver como una oportunidad de ser feliz,
- Aquel día, descubrí que mi único rival no eran mas que mis propias debilidades y que en éstas está la única y mejor forma de superarnos, aquel día dejé de temer a perder,
- Descubrí que no era yo el mejor, y que quizá nunca lo fui,
- Me dejó de importar quien ganara o perdiera,
- Ahora me importa simplemente saberme mejor que ayer,
- Aprendí que lo difícil no es llegar a la cima, sino jamás dejar de subir.

INDICE

Hoja frontal.....	i
Tutores de Tesis	ii
Dedicatoria.....	iii
Agradecimiento.....	iv
Aprendí y decidí.....	v
Índice.....	vi
Resumen	1
Abstract.....	2
Antecedentes.....	3
Planteamiento.....	13
Justificación.....	14
Objetivo.....	15
Materiales y Métodos.....	16
Hipótesis.....	19
Resultados.....	20
Grafica 1.....	
Grafica 2.....	
Grafica 3.....	
Grafica 4.....	
Discusión.....	21
Conclusiones.....	22
Referencias Bibliográficas.....	23

RESUMEN

Debido a la gran trascendencia en la salud de los enfermos y el alto costo que implica el inadecuado uso de fármacos, en especial de antibióticos, en esta ocasión se trata de Penicilina y Vancomicina, han presentado cambios en sus niveles de sensibilidad, siendo necesario tener base científica para seguir utilizándolos o no, en infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*.

HIPÓTESIS:

Tienen las especies de *S. aureus* y *S. epidermidis* adecuada sensibilidad a Penicilina y a Vancomicina?

OBJETIVO:

Determinar los niveles de sensibilidad a Penicilina y a Vancomicina en las especies *S. aureus* y *S. epidermidis*.

DISEÑO:

Retrospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo.

MATERIAL Y METODOS:

El estudio se elaboró en el Servicio de Infectología y en el Laboratorio de Bacteriología, analizando los reportes de cultivos y seleccionando los que resultaron positivos a *S. aureus* y a *S. epidermidis*, para comparar su sensibilidad a Penicilina y a Vancomicina durante ese período. Las muestras cultivadas se analizaron en el sistema semiautomatizado de microdilución Micro Scan (Dade Behring, USA); utilizando medios de transporte, medios de cultivo, siembra e identificación de especies, con normas de control externo aprobadas por: Programa Externo de Control de Laboratorios del Instituto Politécnico Nacional.

Análisis estadístico se realizó utilizando medidas descriptivas de tendencia central

POBLACIÓN Y MUESTRAS:

Muestras clínicas y bacteriológicas de pacientes hospitalizados en el HGM, OD durante el año 2000: que incluyeron: hemocultivo, urocultivo, mielocultivo, cultivo de secreción, líquido cefalorraquídeo, piel, heridas, heridas quirúrgicas, cánulas, catéteres, lavado bronquial y esputo.

VARIABLES POR ANALIZAR:

Variable independiente: reportes de cultivos positivos para *S. aureus* y *S. epidermidis*.

Variable dependiente: Concentración mínima inhibitoria de reportes positivos

PROCEDIMIENTO:

Seleccionar los reportes de cultivos positivos para *S. aureus* y para *S. epidermidis* de muestras clínicas registradas en el banco de datos del laboratorio de Bacteriología, seleccionar origen y tipo de muestras analizar la concentración mínima inhibitoria de cada reporte.

ANÁLISIS DE RESULTADOS:

Calculo de medidas de tendencia central

RESULTADOS. El estudio demostró 0% sensibilidad a Penicilina en ambas especies, y 89.5% a Vancomicina en *S. aureus* y 91.7% en *S. epidermidis* en el promedio mismo periodo de tiempo.

ABSTRACT

PENICILLIN AND VANCOMICIN SUSCEPTIBILITY IN TWO STAPHYLOCOCCI SPECIES AT HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DURING YEAR 2000.

OBJECTIVE: To present *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) and *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) susceptibility to penicillin and to vancomycin from clinical samples of hospitalized patients during year 2000.

MATERIAL AND METHODS: This is a retrospective, observational and longitudinal research of all clinical and bacteriological samples of hospitalized patients during year 2000 at Hospital General de Mexico, which is a tertiary care hospital. All clinical reports positive for *S. aureus* and *S. epidermidis* were analyzed, these included: blood, urine, cerebrospinal fluid, skin, wounds, surgical wounds, catheter, bronchial lavage, and sputum, and compared their susceptibility to penicillin and vancomycin. The isolated samples were analyzed in semiautomatic microdilution system, (Prompt Inoculation System-D; St. Paul MN, USA). All samples were taken, transported, incubated and analyzed as specified by standard procedures, also supervised with control measures by External Program for Laboratory Control from Instituto Politécnico Nacional (National Polytechnical Institute, School of Microbiology). The statistical analysis was done with standard deviation and central deviation measures.

RESULTS: The study showed 0% penicillin susceptibility in both species of staphylococci: *aureus* and *epidermidis* during year 2000, regarding vancomycin *S. aureus* has 89.5% susceptibility and *s. epidermidis* has 91.7% during same year.

DISCUSSION: The maximum restriction in vancomycin utilization, has allowed us to keep low levels of minimum inhibitory concentration (MIC), and thus utilize it only in cases of multiple resistance species. However, we noticed 0% penicillin susceptibility in samples from hospitalized patients, this *S. aureus* and *S. epidermidis* have a similar susceptibility as in other hospitals. We are not sure how this resistance were acquired, either by plasmids or any change in penicillin binding proteins. Prospective studies will be done in order to specify the resistance mechanism. We will definitely keep our maximum restriction on vancomycin utilization, with main objective to control and prevent emerging resistance in this species.

ANTECEDENTES

Staphylococcus aureus es una bacteria Gram positiva, que comúnmente se encuentra en la piel, glándulas anexas a la piel, y en membranas mucosas, tanto de humanos como de otros mamíferos y aves en relación simbiótica, que puede tornarse patológica al romperse las barreras del huésped. Las características más importantes que la distinguen del resto de las 32 especies de *Staphylococcus* son: crecimiento aerobio y anaerobio, coagulasa positivo, factor de aglutinación positivo, catalasa positivo, termonucleasa positivo, hemolisinas positivo, fosfatasa alcalina positivo, utiliza arginina y reduce nitrato, es naturalmente resistente a la polimixina, produce: enterotoxina, Toxina del Síndrome de Shock Tóxico, además de ser productor de Penicilinasas, en ocasiones puede ser Meticilino-resistente, haciendo que su patogenicidad sea mayor que el resto de su género, y cause problemas nosocomiales muy serios (1-3), que requieren de la utilización de antibióticos de la familia de los glucopeptidos: Vancomicina en especial. (4).

Se sabe que el *S. aureus* es una bacteria muy resistente, capaz de sobrevivir ambientes adversos, por ello que no debe sorprender su capacidad para producir resistencia a medicamentos generalmente buenos. No son suficientes las medidas de control hospitalario una vez presentada la resistencia. De todo esto se deduce la importancia de vigilarlo estrechamente; el hecho de medir su sensibilidad a antibióticos útiles es una forma que nos permitirá tomar decisiones trascendentes para su adecuado manejo (1-4).

Respecto al *Staphylococcus epidermidis* sabemos que forma parte del grupo coagulasa negativo que constituye flora normal del humano. Se ha documentado como patógeno en casos de bacteremia, endocarditis con válvula nativa o protésica, heridas quirúrgicas, infecciones de tracto urinario, en LCR, líquido peritoneal de diálisis, e infecciones relacionadas con catéteres debiendo diferenciar los casos en los que se considere contaminación, esto es: cuando se reportan cultivos con mezcla de especies, (1,3,5). Las características que lo identifican incluyen: crecimiento aeróbico y anaeróbico, catalasa positivo, coagulasa negativo, fosfatasa alcalina positivo, ureasa positivo, produce acetoina y reduce nitrato, también es resistente a polimixina B, muy similar a *S. aureus*, pero la característica más significativa es la presencia de polisacáridos de adhesión que forman una película o capa en los sitios infectados, especialmente los relacionados con equipo médico intravascular que actúa como cuerpo extraño, esta capa llamada biopelícula, hace más difícil la penetración de antibiótico y su erradicación. (4-5).

Se le considera habitante natural de la piel en humanos, y desde hace dos décadas, como causante de infecciones, no solo contaminante, así mismo, se encontró la presencia de plásmidos de DNA en todas las especies de *Staphylococcus coagulasa negativo* que le codifican resistencia a varios antibióticos, como a: penicilina, trimetoprim, mupirocina y pueden movilizar la transferencia de otros plásmidos que codifican resistencia a macrólidos, lincosamidas y cloranfenicol, con un rápido incremento en la resistencia entre las cepas de *S. epidermidis* aisladas de muestras clínicas de pacientes hospitalizados. (1,3,5).

Los antibióticos que mas se utilizan para tratar las infecciones causadas por *S. epidermidis* y otras especies coagulasa negativo incluyen Vancomicina, Rifampicina, y Ciprofloxacina, encontrando también, disminución a la sensibilidad a Vancomicina en años recientes. (1,3,5).

La Penicilina fue descubierta en 1928 por Fleming, producto de la fermentación del hongo *Penicillium chrysogenum*, en 1939 se aísla y estudian las propiedades y estructura del compuesto, llevada a su aplicación clínica en 1941, se encontró que curaba infecciones por estafilococos, rápidamente, durante la Segunda Guerra Mundial, su uso se extendió, a finales de los años 40' s se encontraba disponible en forma general en USA. Su estructura química incluye un anillo betalactámico, con una cadena lateral que le confiere diferentes propiedades a los compuestos, entre ellos la absorción por vía oral y actividad específica contra cierto tipo de bacterias. (6,7,9).

El mecanismo de acción de Penicilina, está en la última parte de la formación de la pared bacteriana peptidoglicana, inhibiendo la transpeptidación del penúltimo aminoácido de los 5 que forman el puente que permitiría la unión de una unidad de ácido murámico recién formada, con el resto de la pared bacteriana. Las bacterias una vez sensibles a Penicilina, han desarrollado mecanismos que limitan la acción del fármaco; en los años 50' s ya se encontraban cepas de

organismos productores de beta-lactamasas, que al hidrolizar el anillo beta-lactámico impedían la acción de Penicilina, creándose entonces, productos semisintéticos, el primero de ellos la metilcilina, específicamente activo contra los estafilococos productores de beta-lactamasas, en 1961 se obtuvo el primer reporte de estafilococos metilcilino-resistentes, desde entonces, múltiples brotes de ésta especie han ocurrido y orillado a los clínicos a utilizar otras alternativas de antibióticos. (6,7,9).

Las penicilinas se dividen convenientemente, tomando en cuenta su estructura química o propiedades farmacológicas, que le confieren facilidad para ser administrado por una vía u otra, mejor absorción y efecto sobre ciertos organismos, siendo mas activos contra bacterias Gram positivos no productoras de beta-lactamasas, anaerobios y algunos Gram negativos. Penicilina G no se absorbe por vía oral, por ser lábil en pH ácido, se ministra preferentemente por vía parenteral. Tiene diferentes rangos de unión a proteínas séricas, en promedio 55%, se distribuyen bien en la mayoría de áreas del cuerpo, y en presencia de inflamación se encuentra en ojo, cerebro, líquido cefalorraquídeo y próstata.

Su vía de eliminación es renal, por excreción tubular, dándole por lo tanto, una vida media muy corta de 30 minutos a 72 horas según el porcentaje de función renal o la presencia de drogas que interfieren en su eliminación. Presenta reacciones adversas que varían desde un rash y anemia hemolítica, hasta anafilaxia inmediata.

La dosis para adultos varía según el tipo de presentación, es en general de 600,000 UI intramuscular si va mezclado con procaína para retardar su eliminación y prolongar su vida media, si es cristalina pueden ministrarse de 25,000 a 50,000 UI/kg/día, y dependerá del agente patógeno, la duración del tratamiento. (6,7,9).

Los organismos susceptibles de la acción de Penicilina, son preferentemente los cocos Gram positivos no productores de beta-lactamasas, también llamadas penicilinasas por ser dirigidas específicamente contra la penicilina, y se presentan en la tabla 1 a manera de resumen,

Tabla 1: Organismos susceptibles preferentemente no productores de beta-lactamasas, Concentración Mínima Inhibitoria en cada caso. (6,10).

ORGANISMO	CONCENTRACIÓN MINIMA INHIBITORIA microgramos/ ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.01
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.005
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.005
<i>Streptococcus viridans</i>	0.01
<i>Enterococcus faecalis</i>	3.0
<i>Peptostreptococcus</i>	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i> Penicilinasa positivo	0.02
<i>Staphylococcus aureus</i> Penicilinasa positivo	>25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.02
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.01
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.05

Vancomicina es un antibiótico bactericida, producto de *Streptomyces orientalis*, introducido en 1956 por su efectividad en contra de estafilococos resistentes a Penicilina, pero debido a sus efectos colaterales posiblemente causados por la falta de pureza del compuesto, no fue utilizado en forma extensa, dejándolo como segunda elección en infecciones causadas por gérmenes Gram positivos. Su principal mecanismo de acción es formar complejos con las D-alanina-D-alanina, 4° y 5° aminoácidos de la cadena de pentapeptidos del ácido murámico que se requiere para la formación de la pared peptidoglicana, impidiendo su transglicosilación, y posterior ensamblaje, también impide la síntesis de RNA y daña protoplastos al alterar la permeabilidad de su membrana citoplasmática.(6,8,10).

Se excreta en un 80 a 90% por filtración glomerular, vida media de 6 a 8 horas, se distribuye uniformemente en líquidos y fluidos del cuerpo, penetra al líquido cefalorraquídeo solo en casos de que las meninges estén inflamadas, produciendo niveles bactericidas solo en algunos pacientes y se une del 10 al 55% a proteínas del suero. Vía de administración parenteral intravenosa lenta y diluida en solución salina al 0.9% o glucosada al 5% durante por lo menos una hora, puesto que intramuscular produce gran dolor, y por vía oral tiene mínima absorción.

Es utilizado en pacientes hospitalizados con infecciones severas causadas por gérmenes Gram positivos, inclusive los metilcilino-resistentes. Las dosis varían de 500mg cada 6 horas a 1 gr. IV cada 12 horas, se puede utilizar por vía peritoneal en pacientes con Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria con peritonitis y se logran niveles bactericidas durante varios días hasta una semana. Su administración oral queda limitada a dosis de 125 a 500 mg. cada seis horas. En la tabla 2 se resumen las indicaciones terapéuticas mas frecuentes de Vancomicina.

Tabla 2: Indicaciones Clínicas de Vancomicina.

Indicaciones clínicas:	Tipos:
Infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i>	Septicemia Endocarditis bacteriana Neumonía
Infecciones por <i>S. epidermidis</i>	Por cuerpo extraño: marcapasos, catéteres permanentes, válvulas protésicas, prótesis articulares. Peritonitis en DPCA, Endocarditis bacteriana
Infecciones por <i>Clostridium difficile</i>	Colitis pseudomembranosa

Se han logrado acuerdos para considerar un organismo susceptible o resistente a los antibióticos y la tabla 3 presenta las concentraciones mínimas inhibitorias de los dos antibióticos referidos, según estándares del Comité Nacional de

Estándares de Laboratorios Clínicos (NCCLS por sus siglas en inglés), por el método de dilución, que mas frecuentemente se está utilizando en nuestros laboratorios. (10,11).

Tabla 3: Concentración Mínima Inhibitoria de Penicilina y de Vancomicina.

ANTIBIÓTICO y organismo.	CONCENTRACIÓN MINIMA INHIBITORIA microgramos/ mililitro		
	Sensible	Intermedio	Resistente
Penicilina Staphylococci Enterococci	≤ 0.12 ≤ 8		≥ 0.25 ≥ 16
Vancomicina Staphylococci Enterococci	≤ 4 ≤ 4	8-16 8-16	≥ 32 ≥ 32

Dado que la Penicilina fue el primer antibiótico beta-lactámico, se han evidenciado los mecanismos de resistencia que las bacterias han desarrollado, muy pronto después de su uso generalizado, las enzimas a las que se unen éste tipo de antibióticos son llamadas Penicillin-Binding-Proteins, PBP por sus siglas en

inglés y se traducen como: proteínas ligadoras de penicilinas, que son necesarias para la formación de la peptidoglicana, sin embargo, la resistencia es producida por enzimas beta-lactamasas que destruyen el anillo lactámico también llamadas penicilinasas, o por la presencia de proteínas ligadoras de penicilina alteradas, que limitan su unión y consiguientemente bloquean su función. (12). De allí la importancia de desarrollo de nuevos medicamentos que logren funcionar a pesar de éstos mecanismos de resistencia, como es el caso de la metilcilina, que inicialmente fue empleada para tratar infecciones causadas por *S. aureus* productores de penicilinasas, muy pronto se desarrollaron cepas resistentes a éste antibiótico, primer reporte en 1961 y oficialmente brotes desde finales de los años 70's, (13), empleándose desde entonces Vancomicina, para infecciones severas producidas por *S. aureus* Meticilino-Resistente, (8, 14).

En 1997, por primera ocasión, se reportó disminución en la sensibilidad del *S. aureus* a Vancomicina, en un caso en Japón, (15), y posterior a éste, otros casos mas en USA, llamando a las cepas que presentaban éste fenómeno: GISA que por sus siglas significa: Staphylococcus aureus glicopeptido intermedio, (o Vancomycin Intermediate Resistent Staphylococcus Aureus, dando siglas: VIRSA), basando esta denominación en la disminución de la Concentración Mínima Inhibitoria a Vancomicina establecida por el Comité Nacional para la Estandarización de Laboratorios Clínicos, (NCCLS por sus siglas en Inglés), de Estados Unidos, y especifica: de 4 a 8 microgramos por mililitro = susceptible; de 8 a 16 intermedio y mayor o igual a 32 microgramos por mililitro = resistentes. (4).

Se han revisado los casos publicados y con métodos de electroforesis de campos pulsados se ha detectado que las cepas GISA tienen como común denominador provenir de MRSA, (Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus) expuestas a tratamiento con Vancomicina, también se han demostrado alteraciones en la pared celular de las GISA, posiblemente por la incorporación de Vancomicina en la formación de la peptidoglicana que bloquea el acceso de otras moléculas de Vancomicina a la pared celular en formación. (16). Además se ha demostrado disminución en la actividad de coagulasa y aumento en la resistencia a la lisostatina, así como aumento en la producción de proteína ligadora de penicilina (PBP 2), que podrían competir por los precursores de peptidoglicana más efectivamente que los glucopeptidos (17).

No se ha demostrado que medidas de control más efectivas sean costo-efectivas para disminuir las epidemias de Enterococo resistente a Vancomicina (VRE),(18), aunado a esto el inadecuado uso de antibióticos en América Latina, (19), hace que el surgimiento en México de S. aureus con sensibilidad intermedia a Vancomicina sea preocupante.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido al rápido desarrollo de resistencias en las diferentes especies de bacterias, consideramos imperativo estudiar la sensibilidad de *Staphylococcus*, ya que son muy comunes en forma saprofita y posteriormente patológica, la sensibilidad a antibiótico es el primer indicador de la presencia de resistencias, estudiaremos en especial la sensibilidad a Penicilina, por ser el más comúnmente empleado y que ha presentado sensibilidad del 0% en otros nosocomios, haciendo inútil su utilización. Desconocemos la sensibilidad que a este fármaco presentan las especies de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* de las muestras clínicas de pacientes hospitalizados en el Hospital General de México. El otro fármaco igualmente importante es Vancomicina, puesto que es un recurso indispensable cuando se encuentran resistencias a otros antibióticos, debemos vigilar los niveles de Concentración Mínima Inhibitoria, que nos darán la pauta para hacer su control más estrecho. Ya se han encontrado niveles intermedios de sensibilidad, en forma relativamente reciente, y no se han esclarecido las causas de éstos cambios. Posteriormente, en otro estudio, se deberán investigar las causas de ésta disminución en la sensibilidad que no se han determinado aún.

JUSTIFICACIÓN

Debido a la gran trascendencia en la salud de los enfermos y el alto costo que implica el inadecuado uso de fármacos, en especial de antibióticos, en esta ocasión se trata de Penicilina y Vancomicina, han presentado cambios en sus niveles de sensibilidad, siendo necesario tener base científica para seguir utilizándolos o no, en infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*.

OBJETIVOS

La finalidad del estudio es conocer la sensibilidad a Penicilina y Vancomicina de dos especies de *Staphylococcus* en las muestras clínicas de pacientes hospitalizados en el Hospital General de México. Se determinará mediante el análisis de los reportes de sensibilidad de las muestras clínicas de pacientes hospitalizados durante el año 2000. Solo se estudian éstas dos especies por ser las más frecuentes, por ser las que comúnmente se encuentran como saprofitas y pueden causar infecciones agregadas y/o nosocomiales muy serias.

MATERIALES Y METODOS

De la base de datos del Laboratorio de Bacteriología del Hospital General de México se revisaron todos los reportes de cultivos de enero a diciembre del año 2000. A 17,010 pacientes que estuvieron hospitalizados durante ése período se les solicitaron estudios bacteriológicos, y en total 20, 627 muestras clínicas fueron estudiadas, se seleccionaron solo los reportes de cultivos positivos para *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*, para analizar los niveles de sensibilidad que reportaron para Penicilina y Vancomicina durante ese año.

En el sistema de estudio bacteriológico de muestras clínicas del Hospital General de México, cada espécimen clínico es recolectado por personal de los servicios a cargo de los pacientes, transportado en medios adecuados, de tipo: Culturette, frascos estériles, con especialmente diseñados para toma de hemocultivo, entregados al laboratorio por el mismo personal, y posteriormente procesados en el que se utiliza el método de inoculación Prompt Inoculation System-D, for use with microdilution susceptibility tests y el sistema de cultivo semiautomatizado de microdilución Micro Scan (Dade Behring, USA), que consiste en un panel con miniaturizaciones de los caldos de cultivo para pruebas de sensibilidad por método de microdilución y que han sido deshidratados, varios agentes antimicrobianos se diluyen en caldo Mueller-Hinton adicionado con calcio y magnesio, o el medio de cultivo se complementa según los requerimientos de interés clínico.

Después de inoculación y rehidratación, con una suspensión estandarizada de organismos en estudio, e incubación a 35 grados centígrados durante 16 horas, la Concentración Mínima Inhibitoria o sensibilidad cuantitativa (sensible, intermedio y resistente) se le determina al organismo en prueba, al observar la mas baja concentración de antimicrobiano que muestra inhibición del crecimiento. La identificación se hace en base a cambios en pH, utilización de sustrato, y crecimiento en presencia de agentes antimicrobianos después de 16 a 44 horas, a 35 grados centígrados. La adecuada determinación de resistencia requiere de tiempos de incubación mas prolongados, para enterococos/ Vancomicina y estafilococos/ oxacilina.

Para el Control de Calidad Externo, el personal del laboratorio de Bacteriología se somete a los exámenes del Programa Externo de Control de Laboratorios del Instituto Politécnico Nacional. No contamos con cepario completo para comparar los resultados con cepas de la colección americana de tipo de cultivo: ATCC (por sus siglas en Inglés: American Type Culture Collection).

Se reportan los datos en sistema computarizado y se entregan al servicio solicitante, previo registro en libreta de control. Analizamos ésta base de datos computarizada. Específicamente la variable independiente fueron los reportes de cultivo positivo para *S. aureus* y *S. epidermidis*, variables dependientes: nivel de sensibilidad a Penicilina y a Vancomicina. Del total de muestras esperamos encontrar niveles de sensibilidad a Penicilina por lo menos del 10% y niveles de sensibilidad a Vancomicina del 100% en ambas especies de Staphylococci en

estudio. La presente revisión de niveles de sensibilidad se utilizará para normar pautas en uso de antimicrobianos, para mayor control de antibióticos y posterior estudio de mecanismos de resistencia a Vancomicina en caso de encontrarlos.

Los datos se presentan en porcentajes de sensibilidad, en graficas de tipo barra comparando las variaciones mensuales si las hay. No se analizan los datos demográficos de los pacientes porque no se registran en los formatos de solicitud de cultivo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Análisis descriptivo, medidas de tendencia central, porcentaje de sensibilidad de cada especie a cada antibiótico señalado.

DISEÑO Y DURACIÓN:

Retrospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo, de duración aproximada ocho semanas.

HIPÓTESIS

¿Tienen las especies de *S. aureus* y *S. epidermidis* adecuada sensibilidad a Penicilina y a Vancomicina?

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

RESULTADOS

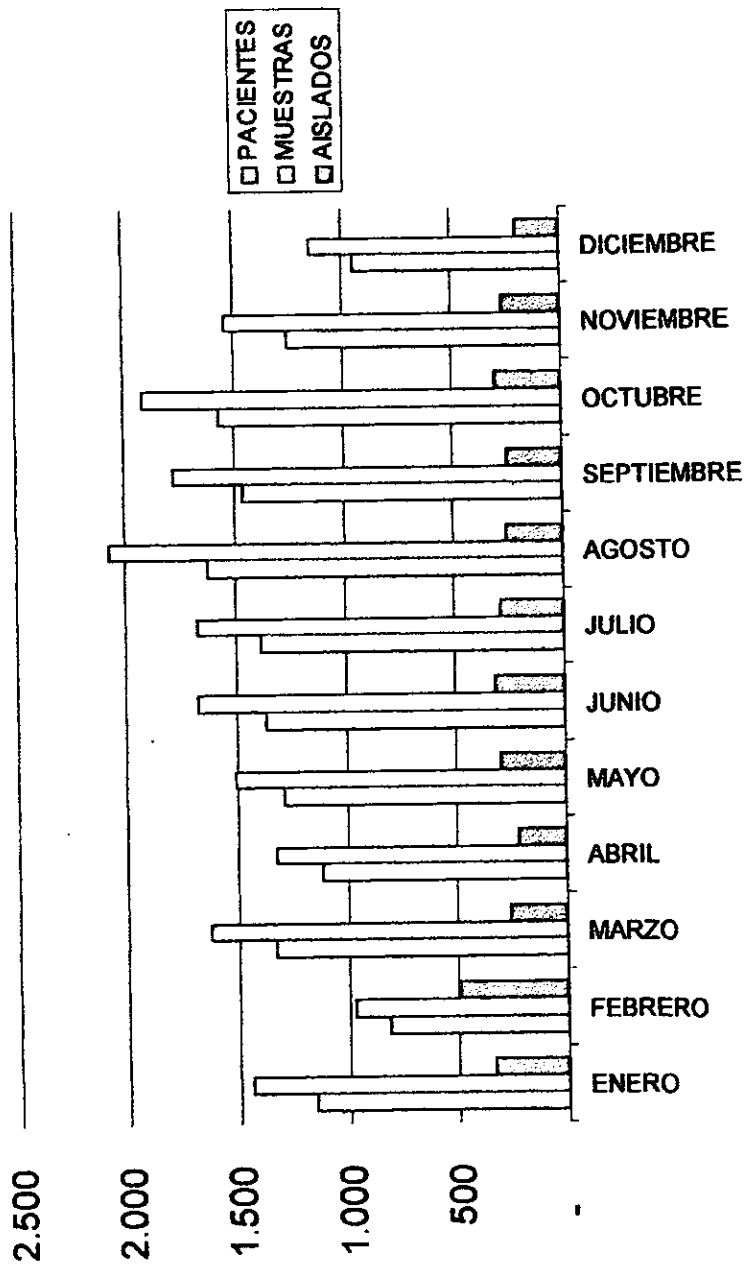
El estudio mostró que la sensibilidad a Penicilina fue del 0 % tanto en las especies de *S. aureus* como en las especies de *S. epidermidis* en el año 2000. Respecto a la sensibilidad a Vancomicina, *S. aureus*, tiene 89.5 % y *S. epidermidis* tiene 91.7 % en el mismo año.

Nuestro universo de estudio comprendió todos los cultivos solicitados de pacientes hospitalizados en el período de enero a diciembre del año 2000, haciendo un total de 20 627, de los cuales, 249 fueron positivos para *S. aureus*, y 399 a *S. epidermidis*. Datos que se muestran en la grafica 1.

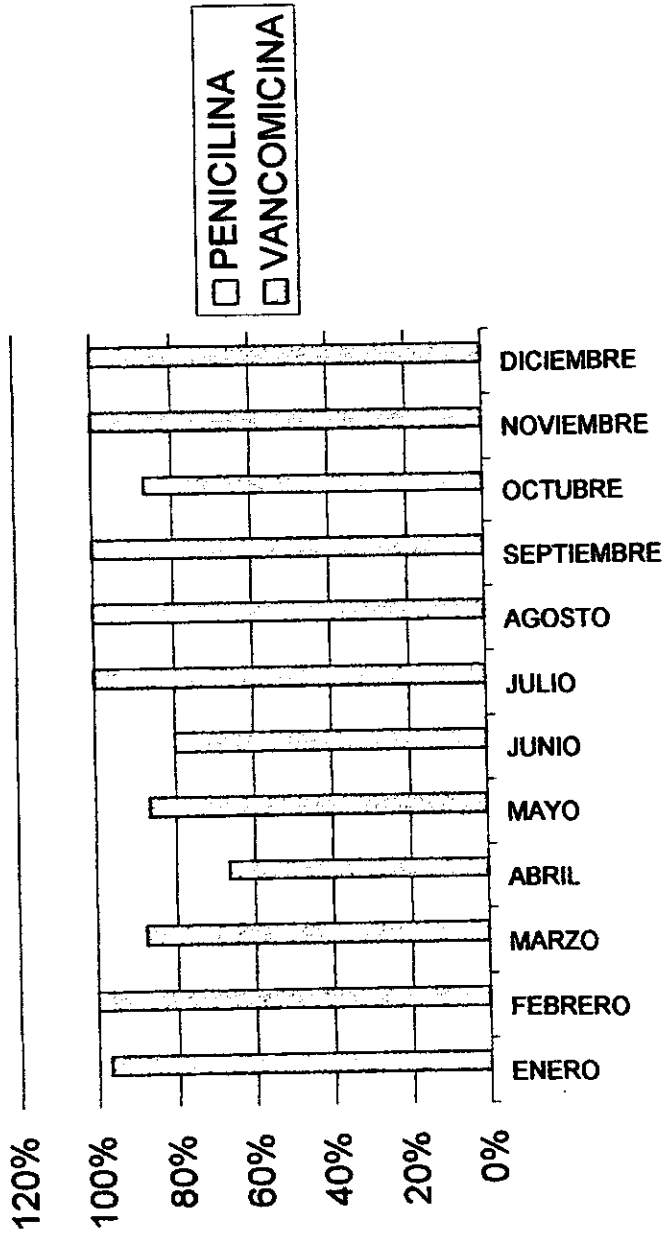
Los niveles de sensibilidad a Vancomicina tuvieron una tendencia irregular, mostrando variaciones en diferentes meses del año, se muestra en la grafica 2 las variaciones que presentaron las cepas de *S. aureus* y en la grafica 3 las que presentaron las cepas de *S. epidermidis*.

En la grafica 4 se muestra la comparación entre los reportes de crecimientos de ambas cepas, demostrando mayor número de cultivos positivos para *S. epidermidis* en todos los meses y durante todo el año, no sabemos si fueron colonizaciones o agentes causantes de infección.

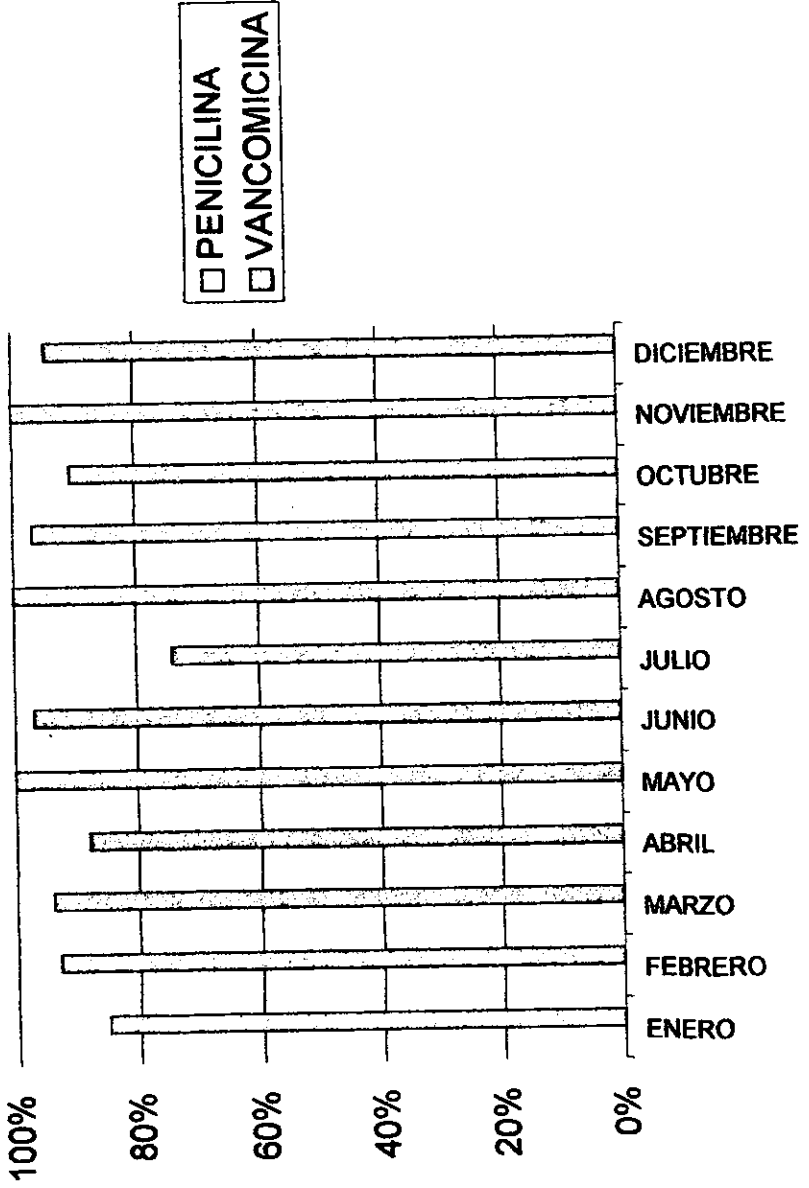
GRAFICA 1: UNIVERSO DE ESTUDIO.



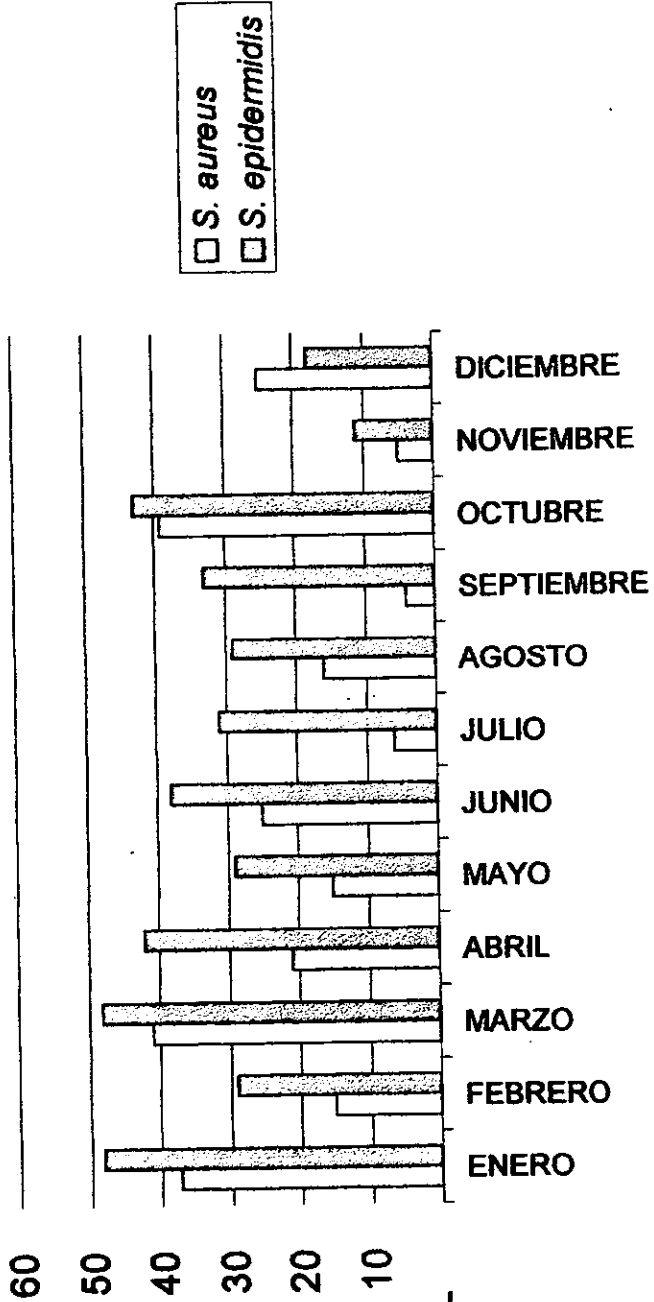
GRAFICA 2: Variaciones de sensibilidad de S. Aureus



GRAFICA 3: Variaciones de sensibilidad de S. Epidermidis



GRAFICA 4: Staphylococcus aureus y Staphylococcus epidermidis durante el año 2000 en el HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DISCUSIÓN

Debido a la disminución de la sensibilidad a Vancomicina reportada en Japón en 1997 (15), y otros reportes similares, nos dimos a la tarea de analizar los niveles de Concentración Mínima Inhibitoria de Vancomicina, que para las especies de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* se reportan en los cultivos de muestras clínicas de pacientes hospitalizados en el Hospital General de México. Además se sabe que el inadecuado uso de los antimicrobianos en América Latina (18), puede favorecer la aparición de cepas resistentes a cualquier fármaco, en especial, nos ocupamos de Vancomicina porque es uno de los mejores recursos que tenemos para tratamientos de infecciones nosocomiales severas causadas por gérmenes Gram positivos (8, 10).

Una vez determinada la sensibilidad de las especies *S. aureus* y *S. epidermidis*, podrán tomarse medidas de acuerdo a los resultados, por ejemplo, si la sensibilidad de ambas especies a Penicilina ha disminuido considerablemente, deberá suspenderse su utilización como fármaco de primera elección, ya que retardaría la curación del paciente; en caso de disminución de la sensibilidad a Vancomicina, su control deberá ser mas estrecho, limitando su utilización solo a casos estrictamente indispensables, además de que se deberá estudiar la causa de dicha disminución en la sensibilidad (16-18).

CONCLUSIONES

La restricción máxima en el uso de Vancomicina, ha permitido mantener niveles de Concentración Mínima Inhibitoria bajos que nos permiten seguir utilizándola en casos de cepas multirresistentes. Sin embargo, notamos que la sensibilidad a Penicilina del 0%, y que intrahospitalariamente, las cepas de *S.aureus* y *S. epidermidis* tienen comportamiento semejante al de otros nosocomios. Desconocemos como se ha obtenido ésta resistencia ya sea por plásmidos, o por cambios en las proteínas ligadoras de penicilina. Se realizarán estudios prospectivos para precisar éste mecanismo de resistencia. Se seguirán observando las normas limitando la utilización de Vancomicina, con el principal objetivo de controlar la emergencia de cepas resistentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kloos WE, Bannerman TL, "*Staphylococcus and Micrococcus*" en: Manual of Clinical Microbiology, Patrick R. Murray, 7th Edition, 1999, American Society of Microbiology, USA, pag. 264/282.
2. Waldvogel FA, "*Staphylococcus aureus*"; en: Mandel, Principles and Practice of Infectious Diseases" 5th Edition, 2000, Churchill-Livingston, pags. 2069-2092.
3. Verhoef J, Schmitz FJ, "*Staphylococci and other Micrococcaceae*", en: Infectious Diseases, Donald Armstrong, 1st Edition, 1999, Mosby, USA, Section 8, chapter 13, pag. 1/12.
4. Swenson JM, Hindler JA, Peterson LR; "*Special phenotypic methods for detecting antibacterial resistance*" en: Manual of Clinical Microbiology, Patrick R. Murray, 7th Edition, 1999, USA, pags. 1563/1577.

5. Archer GL, "Staphylococcus epidermidis and other coagulase-negative staphylococci" Ibid, pag. 2092-2100.

6. Yao JDC, Moellering RC, "Antibacterial Agents" en: Manual of Clinical Microbiology, Patrick R. Murray, 7th Edition, 1999, USA, pag. 1474/1504.

7. Kendler JS, Hertman BJ, "Beta-Lactam Antibiotics"; en: Infectious Diseases, Donald Armstrong, 1st Edition, 1999, Mosby, USA, Secction 7, Chapter 5, pag.1/14.

8. Rahman H, Smith L, "Glycopeptides" en : Infectious Diseases, Donald Armstrong, 1st Edition, 1999, Mosby, USA, Secction 7, Chapter 10, pag. 1/6.

9. Chambers HF, "Penicillins" en: Mandel Principles and Practice of Infectious Diseases" " 5th Edition, 2000, Churchil-Livingston, pags- 261/274.

10. Fekey R, "Vancomycin, Teicoplanin, and the Streptogramins: Quintupristin and Dalfopristin" en: Mandel, Principles and Practice of Infectious Diseases" 5th Edition, 2000, Churchil-Livingston, pags 382/392.

11. Jorgensen JH, Turnidge JD, Washington JA. "Antibacterial susceptibility test: dilution and disk diffusion methods", en: **Manual of Clinical Microbiology**, Patrick R. Murray, 7th Edition, 1999, USA, pag.1526-1543.

12. Schmitz FJ, Fluit AC, "Mechanisms of Resistance" en: **Infectious Diseases**, Donald Armstrong, 1st Edition, 1999, Mosby, USA, Secction 7, Chapter 2, pag. 1/14.

13. Romero-Vivas J, Rubio M, FERNANDEZ c, Picazo JJ, "Mortality associated with Nosocomial Bactermia due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*" **Clinical Infectious Diseases** 1995; 21:1417-23.

14. Low DE, "Resistance issues and treatment implications: pneumococcus, *Staphylococcus aureus*, and Gram-negative rods" **Infectious Disease Clinics of North America**, Sept.1998; 12(3):613-630.

15. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuda K, Oguri T, Tenover FC. 1997. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin suscepibility. **J.antimicrob.Chemother.** 40:132-136.

16. Hunstand DA, ST.Geme JW, "Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to glycopeptide antibiotics" concise Reviews of Pediatric Infectious Diseases, Nov. 2000, 1093/4.

17. Moreira B, Boyle-Vavra S, De Jonge B, Daum DR, "Increased production of Penicillin-Binding Protein 2, Increased detection of other Penicillin-Binding proteins, and decreased coagulase activity associated with glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*" Antimicrobial Agents and Chemotherapy Aug. 1997, 41(8): 1788/1793.

18. Lai KK, Kelley AL, Melvin ZS, et al, "Failure to Erradicate Vancomycin-Resistant Enterococci in a University Hospital and the cost of Barrier precautions" Inf. Control and Hosp. Epidemiology Sept. 1998, 19(9): 647/652.

19. Wolff MJ, "Use and misuse of Antibiotics in Latin America" Clinical Infectious Diseases 1993; 17(Suppl 2):S346-51.