

200

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

IMPACTO DE LA MODIFICACIÓN DEL ESQUEMA EMPÍRICO PARA TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL DE ADQUISICIÓN NOSOCOMIAL EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES.

Handwritten signature and stamp: DE... GRADO

IMPRESO CON FALLA DE ORIGEN

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE: ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA PRESENTA: DR. LEONCIO PEREGRINO BEJARANO



TUTOR: DRA. MARIA GUADALUPE MIRANDA NOVALES

MEXICO, D.F. M. S. S. C. M. N. HOSPITAL DE PEDIATRIA

MAYO 20 2003
D. T. T. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

Handwritten signature and date: MAYO 2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

DEDICATORIA.

A mis padres, por su amor y apoyo incondicional en todo momento de mi vida, más aún por la paciencia, momentos de alegría, tristeza y cariño que logran mantener su presencia, a pesar de la distancia.

A mis hermanos, por su cariño y confianza.

A la Dra. Lupita Miranda por su empeño y confianza.

A mis maestros: Dr. Díaz Ponce, Dra. Graciela Castañeda, Dr. Martín Penagos, Dra. Alejandra Aguilar y Dra. Herminia Benitez, por su ejemplo y enseñanzas.

A mis amigos, Tere por nuestra eterna amistad; Edna, amiga incondicional; Alfredo y Héctor, por estar siempre.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	13
MATERIAL Y METODOS	14
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	21
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	40

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

Las infecciones nosocomiales por *Staphylococcus* spp. han ido incrementado en los últimos años, las áreas más afectadas son las unidades de cuidado intensivo. A la par de la frecuencia, la resistencia a los antimicrobianos es cada vez mayor. *Staphylococcus* coagulasa negativa (SCN) es el agente etiológico más frecuentemente encontrado en unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN). En el Hospital de Pediatría fue necesario modificar el esquema dicloxacilina/amikacina debido a la elevada resistencia de *Staphylococcus* spp. Se decidió sustituir por cefalotina, y efectuar un estudio para evaluar el impacto de esta modificación. Objetivos: Evaluar el impacto de la introducción del esquema terapéutico cefalotina/amikacina mediante la comparación del número de infecciones nosocomiales causadas por *Staphylococcus* spp., y los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana, así como la tasa global de infecciones nosocomiales por 1000 días/paciente antes (mayo-diciembre 00) y después (enero-agosto 01) de la introducción del esquema.

Material y métodos: Diseño: prospectivo de cohortes no concurrentes. Se efectuó en la UCIN del Hospital de Pediatría, de mayo 00 a agosto 01, se incluyeron para análisis todas las cepas de *Staphylococcus* spp., aisladas de pacientes con infección nosocomial, se excluyeron las que se consideraron como contaminantes. Se realizó identificación de las especies de SCN y perfiles de susceptibilidad antimicrobiana a oxacilina, dicloxacilina, cefalotina, amikacina y vancomicina. Se corroboró la existencia del gene *mec A* mediante PCR. Se registraron las infecciones nosocomiales de los pacientes en ambos periodos, se comparó la tasa por 1000 días/paciente de exposición, para cada una de las que se identificaron mediante hemocultivo, y para las que no tuvieron germen aislado. Análisis estadístico: estadística descriptiva, chi-cuadrada para comparar las tasas de ambos periodos.

Resultados: durante el primer periodo (mayo-diciembre 00) se registraron 42 episodios de infección nosocomial por *Staphylococcus* spp. en 40 pacientes, 35 por SCN y siete por *S. aureus*. En el segundo periodo se incluyeron 25 episodios en 23 pacientes, 24 por SCN y uno por *S. aureus*. La especie de SCN más frecuente en ambos periodos fue *S. epidermidis*. Las concentraciones mínimas inhibitorias y los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana fueron similares en ambos periodos. La resistencia a oxacilina, dicloxacilina y amikacina fue mayor al 80% para todas las cepas, la resistencia a cefalotina fue de 30.3% en el primer periodo y 36.3% en el segundo. No se encontraron cepas resistentes a vancomicina. La tasa de infecciones nosocomiales por 1000 días/paciente disminuyó significativamente ($p > 0.001$) para SCN, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Candida* spp., que fueron los más frecuentemente identificados. También disminuyó el global de las infecciones nosocomiales en la unidad.

Conclusiones: la sustitución de dicloxacilina por cefalotina en combinación con amikacina para terapia empírica de infecciones nosocomiales en UCIN repercutió sobre el número de infecciones por *Staphylococcus* spp., con disminución significativa de las tasas de infección nosocomial por 1000 días/paciente. No hubo cambios en los perfiles de resistencia antes y después de la introducción de cefalotina. La rotación de los esquemas empíricos pudiera ser de utilidad como adyuvante en el control de las infecciones nosocomiales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

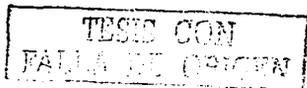
ABSTRACT

Nosocomial infections due to *Staphylococcus* spp. have been increasing in the last years, specially in intensive care units. Besides the high frequency, antimicrobial resistance is also a major problem. Coagulase-negative *Staphylococci* (CNS) is the most frequent etiologic agent in neonatal intensive care units (NICU). In Hospital de Pediatría it was necessary to modify the regimen dicloxacillin/amikacin due to the high resistance of *Staphylococcus* spp. The decision was to substitute dicloxacillin for cephalotin and perform a study to evaluate the impact of the modification. Objectives: To evaluate the impact of the introduction of cephalotin/amikacina by comparing the number of nosocomial infections due to *Staphylococcus* spp., and the susceptibility patterns, as well as the rate of nosocomial infections per 1000 patient/days during two period before (May-December 00) and after (January -August 01) the introduction of the regimen.

Material and methods: Design: prospective, non-concurrent cohorts study. It was performed in the NICU of the Hospital de Pediatría, from May 00 to August 01. *Staphylococcus* spp., strains isolated from patients with nosocomial infections, were included for analysis. Strains considered as contaminants were excluded. CNS strains were identified, and susceptibility were evaluated to oxacillin, dicloxacillin, cephalotin, amikacin and vancomycin. Gene *mec A* were detected by PCR. Nosocomial infections during both periods were registered. Rate of infections per 1000 patient/days were registered and compared, for each specific pathogen and for clinical documented infection. Statistical analysis: descriptive statistics, square-chi for comparing rates of infection.

Results: during the first period (May-December 00) 42 episodes of nosocomial *Staphylococcus* spp. Infection were detected in 40 patients, 35 with CNS and seven with *S. aureus*. During the second period 25 episodes were registered in 23 patients, 24 SCN and one *S. aureus*. Most frequent CNS was *S. epidermidis*. Minimal inhibitory concentrations and susceptibility patterns were similar in both periods. Oxacillin, dicloxacillin and amikacin resistance was higher than 80% for all strains. Cephalotin resistance was 30.3% in the first period and 36.3% in the second one. All strains were vancomycin susceptible. Rate of nosocomial infections per 1000 patient/days decreased statistically significant 0 ($p < 0.001$) for CNS, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Candida* spp., the more frequent etiologic agents isolated in blood cultures. The global rate of nosocomial infection also decreased in the unit.

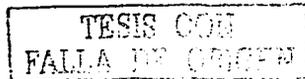
Conclusions: substitution of dicloxacillin for cephalotin in combination with amikacin for empiric therapy in nosocomial infections in a NICU decreased the number of infections due to *Staphylococcus* spp., with statistical significance for the rates of nosocomial infection per 1000 patient/days. Susceptibility patterns remained similar in both periods. Rotation of empiric antimicrobial regimens, based on susceptibility results, can be of help in controlling nosocomial infections.



ANTECEDENTES.

En 1883 Sir Alexander Ogston hace las primeras descripciones de cocos gram positivos agrupados en cadena (*Streptococcus*) y en racimo (*Staphylococcus*), correlacionando cada uno de ellos con diferentes entidades clínicas ¹. La taxonomía actual de *Staphylococcus* se basa en el trabajo de Kloos y Shleifer publicado en 1975, donde se establece que *Staphylococcus* pertenece a la familia *Micrococcaceae*, junto con *Micrococcus*, *Stomatococcus* y *Planococcus*.²

El género *Staphylococcus* está compuesto por cocos gram positivos agrupados en tetradas, pares, cadenas cortas o racimo: son inmóviles, no forman esporas y son anaerobios facultativos y catalasa positivos. El género se compone actualmente de 35 especies, de ellas, *S. aureus* es la primera especie reconocida como patógena para el humano y se caracteriza por su capacidad para coagular el plasma. ² Las especies que no coagulan el plasma se conocen en conjunto como coagulasa negativas (SCN), e inicialmente fueron consideradas como no patógenas,³⁻⁴ las diferentes especies se identifican mediante pruebas bioquímicas (fermentación de carbohidratos, producción de ureasa, descarboxilación de ornitina, reducción de nitratos, entre otras). Se han encontrado hasta el momento 34 especies de *Staphylococcus* coagulasa negativa (SCN), que en su mayoría son habitantes normales de la piel humana y mucosas. *S. epidermidis* es la especie que se encuentra con mayor frecuencia en procesos infecciosos. La colonización de la piel por SCN es universal y puede detectarse en casi todos los recién



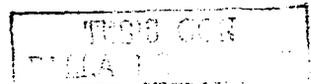
nacidos desde el 7º día de estancia en unidades de cuidados intensivos neonatales.⁵ En la población adulta, la colonización nasal es hasta de 80% en personal de hospitales. ⁶ Inicialmente la capacidad de SCN para causar enfermedad fue cuestionada, precisamente por la elevada frecuencia de colonización, y por ser el germen contaminante que se identifica con mayor frecuencia en laboratorios clínicos en muestras enviadas para cultivo.⁷

A pesar de la evidencia presentada por Waddell en 1948,⁴ quien describe varios casos de recién nacidos con sepsis, en los que aisló repetidamente en hemocultivo SCN (*Staphylococcus albus* en ese entonces); pasaron casi 20 años para que fuera reconocido ampliamente como patógeno. ⁸ Los primeros casos se reportaron en pacientes con dispositivos intravasculares, prótesis valvulares, sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo, e inmunocompromiso. ⁹ Desde ese entonces, en todos los países se ha observado un incremento en el número de infecciones nosocomiales por SCN. De acuerdo a un programa vigilancia antimicrobiana en América del Norte, SCN ocupó el tercer lugar en frecuencia de aislamientos en hemocultivos en países de América Latina, en algunas instituciones de Estados Unidos, y en Canadá durante 1997.¹⁰ La mortalidad asociada a bacteremia nosocomial por estos agentes es más elevada en el grupo de recién nacidos y mayores de 50 años.¹¹

S. epidermidis es el principal causante de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos neonatales en todo el mundo ¹²⁻¹⁵. La piel de los neonatos se coloniza rápidamente en los siguientes días después del nacimiento. Los pacientes más afectados

TRABAJOS CON
FALLA DE ORIGEN

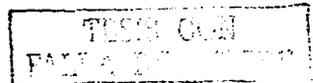
son los prematuros de muy bajo peso al nacimiento, hospitalizados por periodos prolongados, que requieren de un mayor número de procedimientos invasivos y varios esquemas antimicrobianos, lo cual condiciona un incremento en el número de infecciones de origen nosocomial y la adquisición de cepas resistentes.^{16,17} La resistencia a meticilina es el marcador universal de resistencia a beta-lactámicos y en *SCN*, al igual que en *S. aureus*, se debe a la producción de una PBP 2a (proteína fijadora de penicilina) que no está presente en los estafilococos sensibles (que solamente producen cinco PBP's (1, 2, 3, 3', y 4)).¹⁸ El gene que codifica para esta resistencia se denomina *meCA*, tiene 2.1 kilobases de ADN en la región llamada *meC*, que está ubicada en el cromosoma. En teoría la producción de PBP2a permitiría a la bacteria ser resistente a penicilinas resistentes a penicilinasas como dicloxacilina, meticilina, nafcilina y oxacilina.¹⁹ El estándar de oro para la confirmación de la resistencia a meticilina es la detección del gene *meCA* mediante técnicas de biología molecular, de las cuales la más utilizada es la de PCR (reacción de polimerasa en cadena). Si el resultado demuestra que la cepa es resistente, se recomienda iniciar tratamiento con vancomicina. El uso generalizado de vancomicina a partir de la década de los 70's en los países desarrollados, ha llevado a la aparición de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina, para los cuales, hasta hace algunos años, no había tratamiento antimicrobiano disponible.²⁰ Este problema, aunado en los últimos 4 años a la descripción de cepas de *Staphylococcus* spp. resistentes o tolerantes a vancomicina, ha modificado esta recomendación, instando a toda la comunidad médica al uso prudente y racional de la vancomicina.²¹



Existen recomendaciones específicas para disminuir el número de infecciones por *Staphylococcus* resistentes^{22,23} entre ellas se encuentran la educación continua al personal sobre el manejo de pacientes infectados y/o colonizados por estos gérmenes, uso adecuado de antimicrobianos, vigilancia activa para detectar oportunamente la existencia de brotes, entre otras. A pesar del cumplimiento de estas recomendaciones, las infecciones por *Staphylococcus* resistentes a meticilina continúan siendo un grave problema en muchos hospitales.

Una estrategia que se ha utilizado recientemente para disminuir o eliminar las cepas resistentes es ciclar los esquemas antimicrobianos que se usan habitualmente en los hospitales, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos, donde se tienen los mayores problemas con cepas resistentes.²⁴ La intención de ciclar los esquemas es que los gérmenes estén expuestos a diferentes fármacos y que a pesar de tener genéticamente la información de resistencia, fenotípicamente no la expresen al no estar sometidos a la presión selectiva. No existe una recomendación específica sobre el tiempo en que deben cambiar los esquemas, diferentes estudios han encontrado diferencias en tiempos de 3 a 6 meses.^{25,26} En algunos casos los resultados han mostrado una reducción dramática en el número de infecciones, sin embargo, los esquemas utilizados han incluido fármacos de mayor espectro y no se puede predecir la repercusión sobre la resistencia antimicrobiana a un plazo mayor.²⁷

En el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, SCN son responsables de un 20-30% de las bacteremias nosocomiales. La tasa de bacteremias es de 6.5 por 100



egresos. En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) es la causa más frecuente de sepsis. En México son pocos los estudios donde se ha informado sobre el problema de resistencia a meticilina,²⁸⁻³¹ los porcentajes varían del 0 al 60%, de acuerdo al tipo de hospital y pacientes incluidos. En particular hace 13 años en la UCIN del Instituto Nacional de Perinatología se encontró 0% de resistencia de SCN a dicloxacilina, cefalotina, amikacina y vancomicina.³² En el Hospital de Pediatría en 1990 la resistencia a dicloxacilina era de 12%, 2.4% amikacina y 0% a vancomicina,³³ pero en 1993, en este hospital, se encontró 45% de resistencia a meticilina por el método de dilución en agar.³⁴ A partir de 1998, la resistencia se incrementó, y a principios del año 2000 la resistencia a meticilina fue de 70%, y cuando se analizaron cepas aisladas en la UCIN el 100% fueron resistentes. Se efectuó un primer estudio en el Hospital de Pediatría, evaluando todos los pacientes con infección sistémica por *Staphylococcus* spp. de adquisición nosocomial, encontrándose una elevada frecuencia de falla terapéutica al esquema dicloxacilina/amikacina, utilizado desde principios de 1990, la mayor parte de los casos correspondían a pacientes con infección por SCN en la UCIN, con los porcentajes más elevados de resistencia para oxacilina, dicloxacilina y amikacina. Para evitar el incremento en el uso de vancomicina, se buscó una alternativa terapéutica entre otros fármacos disponibles, eligiéndose a la cefalosporina de primera generación cefalotina para sustituir a dicloxacilina. Esta decisión se fundamentó en reportes recientes donde se informa de cepas sensibles a cefalotina a pesar de la resistencia a meticilina en países de Europa,³⁵ a un estudio clínico de eficacia en recién nacidos con infección por *Staphylococcus* spp.

TEXTE COM
FALLA DE GRADO

resistentes,³⁶ a su mayor estabilidad en comparación con otras cefalosporinas de primera generación,³⁷ y sobre todo a una resistencia más baja que se encontró cuando se efectuaron las pruebas de susceptibilidad a este fármaco en las cepas de SCN aisladas de pacientes de UCIN (27%). Siendo una alternativa para controlar la población de microorganismos resistentes, el modificar los esquemas empíricos, con la finalidad de disminuir la presión selectiva, y en teoría, reducir el predominio de cepas resistentes y la morbilidad asociada, se diseñó este estudio para evaluar el cambio de la sustitución de dicloxacilina por cefalotina en combinación con amikacina como esquema empírico para sepsis neonatal de adquisición intrahospitalaria.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los SCN han ocupado el primer lugar en frecuencia de aislamiento en hemocultivos en el hospital de Pediatría durante 9 años. La tasa de infecciones nosocomiales documentadas por hemocultivo en la UCIN es de 15-19 x 1,000días/paciente, y la tasa global para infección nosocomial de 40-50 x 100 egresos.

El esquema empírico para sepsis nosocomial en el hospital era dicloxacilina/amikacina, sin embargo debido a la resistencia a meticilina de SCN, que incrementó de 45% a 100% en los últimos 8 años y a un elevado número de fallas terapéuticas con este esquema (46%) fue necesario modificar el esquema terapéutico, para lo cual se eligió la combinación cefalotina/amikacina. Para determinar el impacto sobre el número de infecciones por *Staphylococcus* spp., la existencia de cepas multirresistentes y el número de infecciones nosocomiales en la UCIN, se plantearon las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál fue el impacto de la introducción del esquema terapéutico cefalotina/amikacina en el número de infecciones nosocomiales causadas por *Staphylococcus* spp., y en los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de estos microorganismos?
2. ¿Cuál fue el comportamiento de las infecciones nosocomiales en la UCIN posterior a la modificación en el esquema empírico inicial, sustituyendo dicloxacilina por cefalotina en la UCIN?

THIS COPY
FALLS DE ORIGIN

HIPÓTESIS

1. La tasa de infecciones *Staphylococcus* spp. disminuirá un 50% después de la introducción del esquema cefalotina/amikacina.
2. La tasa de infecciones nosocomiales en UCIN disminuirá un 30% después de la modificación del esquema empírico inicial.

OBJETIVOS.

1. Comparar la tasa de infecciones nosocomiales por *Staphylococcus* spp., y los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana antes (mayo-diciembre 2000), y después del cambio de esquema terapéutico a cefalotina/ mikacina (enero-agosto 2001).
2. Comparar la tasa de infecciones nosocomiales en UCIN antes (mayo-diciembre 2000) y después (enero-agosto 2001) del cambio del esquema empírico inicial

TIENE CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS.

El estudio se efectuó en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Laboratorio Clínico, Departamento de Infectología, y Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria). Corresponde a la primera fase del proyecto "Caracterización fenotípica y molecular de cepas de *Staphylococcus* coagulasa negativa causantes de sepsis nosocomial en una unidad de cuidados intensivos neonatales, antes y después de la introducción del esquema cefalotina/amikacina" aprobado por el Comité Local de Investigación (No. 2001/718/011), y por la Comisión Nacional de Investigación Científica (No. 2001/718/0048).

Tipo de estudio: prospectivo de cohortes no concurrentes.

UNIVERSO DE ESTUDIO.

- Todos los pacientes hospitalizados en UCIN del Hospital de Pediatría, C.M.N., Siglo XXI, I.M.S.S. que desarrollaron sepsis nosocomial, en el periodo de mayo 2000 a agosto de 2001.
- Cepas de *Staphylococcus* spp., obtenidas de hemocultivos y líquidos habitualmente estériles de pacientes con sepsis de adquisición nosocomial (hospitalizados por más de 48 h en la UCIN del Hospital de Pediatría en el periodo de mayo 2000 a agosto de 2001.

TEJES CON
FALSA DE ORIGEN

CRITERIOS DE INCLUSION.

PARA EL OBJETIVO 1.

- a. Recién nacidos con datos clínicos y/o laboratorio de sepsis y aislamiento de *Staphylococcus spp.* obtenidas mediante hemocultivos (al menos dos para SCN).
- b. o por cultivo de líquidos biológicos habitualmente estériles (en caso de líquido cefalorraquídeo (LCR) aislamiento simultáneo en sangre de SCN corroborando misma especie y susceptibilidad antimicrobiana).

PARA EL OBJETIVO 2.

1. Pacientes con infección de adquisición nosocomial en la UCIN del Hospital de Pediatría, certificada por el médico tratante de UCIN y el infectólogo interconsultante del caso.

TIMEN CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

PARA EL OBJETIVO 1.

1. Cepas de SCN que sean consideradas como contaminantes, (obtenidas de pacientes sin datos clínicos y/o de laboratorio, en un solo hemocultivo periférico, solo en LCR, y que no hayan recibido tratamiento antimicrobiano a consecuencia de este aislamiento).
2. Cepas de *Staphylococcus* spp., de adquisición en otra unidad hospitalaria (aisladas en las primeras 48 h del ingreso del paciente).

PARA EL OBJETIVO 2.

1. Pacientes en los que no se corrobore la infección nosocomial, exista evidencia clínica y/o de laboratorio no concluyente, y con mejoría clínica no atribuida al inicio del esquema antimicrobiano.

DEFINICION DE VARIABLES.

Infección nosocomial: aquella adquirida durante la estancia hospitalaria del paciente, que no se encontraba presente, ni en periodo de incubación a su ingreso, y que se presenta posterior a las 48 h de la admisión hospitalaria.

Tipo de variable: cualitativa. Escala de medición: nominal. Indicador: presente, ausente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sepsis nosocomial por Staphylococcus coagulasa negativa (SCN): infección sistémica adquirida durante la estancia hospitalaria, con aislamiento de SCN en sangre (al menos dos hemocultivos tomados simultáneamente, en sitios diferentes), en LCR (con aislamiento simultáneo en sangre de SCN de la misma especie y perfil de susceptibilidad antimicrobiana), o en líquido pleural, sinovial y/o peritoneal.

Tipo de variable: cualitativa. Escala de medición: nominal. Indicador: presente, ausente.

Bacteremia por Staphylococcus spp. asociada a catéter: identificación en hemocultivo tomado a través del catéter y periférico de la misma especie de *Staphylococcus* spp.

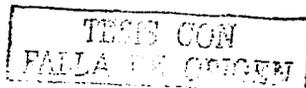
Tipo de variable: cualitativa. Escala de medición: nominal. Indicador: presente, ausente.

Staphylococcus resistente a meticilina/oxacilina: cepa del microorganismo la cual crece en agar a una concentración ≥ 0.5 mg/L de oxacilina y por difusión en disco cuando el halo de inhibición sea ≤ 17 mm.

Tipo de variable: cualitativa. Escala de medición: nominal (resistente, sensible).

CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CMI): es la menor concentración del antibiótico que se requiere para inhibir el crecimiento visible, in vitro, de una cepa bacteriana.

CMI₅₀: concentración mínima del antibiótico a la cual se inhibe el 50% de la población bacteriana.



CM₉₀: concentración mínima del antibiótico a la cual se inhibe en 90% de la población bacteriana.

Cepa de SCN contaminante: microorganismo aislado solamente en uno de dos hemocultivos periféricos tomados del mismo paciente en forma simultánea (intervalo 20-60 min entre una muestra y otra), en LCR sin aislamiento en hemocultivo, en pacientes que no reciban tratamiento antimicrobiano en consecuencia de este aislamiento.

Tipo de variable: cualitativa. Escala de medición: nominal.

Gene mec-A: fragmento ADN de 37 a 40 kb que codifica para la proteína fijadora de penicilina PBP 2a, responsable de la resistencia a meticilina.²² Se considerará como positiva cuando se detecte una banda de 531 bp, amplificando el material genético mediante iniciadores específicos por PCR, y al presentar la banda en el gel después de tinción con bromuro de etidio.

Tipo de variable: cualitativa. Escala de medición: nominal (presente, ausente).

Perfil de resistencia antimicrobiana: resistencia a oxacilina, dicloxacilina, cefalotina, amikacina y vancomicina, de acuerdo a los valores establecidos internacionalmente.³⁸

Tipo de variable: cualitativa. Escala de medición: nominal (resistente, sensible).

TEXAS COM
FALLA DE ORIGEN

Cepa multirresistente: bacteria con resistencia a beta-lactámicos (oxacilina, dicloxacilina, cefalotina) y un aminoglucósido (amikacina).

Tipo de variable: cualitativa. **Escala de medición:** nominal (multirresistente, no multirresistente).

Tasa: número de infecciones nosocomiales por cada 1000 días/paciente de exposición en UCIN: se obtendrá dividiendo el número total de infecciones nosocomiales entre el número total de días de hospitalización de todos los pacientes en UCIN durante ambos periodos de estudio multiplicado por 1000.

Tipo de variable: cuantitativa discreta. **Escala de medición:** razón.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TAMAÑO DE MUESTRA.

Se incluirán todos los pacientes hospitalizados de mayo-diciembre 2000 y de enero a agosto 01 (8 meses). No existe un tamaño de muestra mínimo para evaluar las intervenciones de modificación de tratamiento antimicrobiano, pero la mayoría recomienda un mínimo de 3 a 6 meses para evaluar el posible impacto, ya que se tenía la información de los 8 meses anteriores, se decidió comparar con un periodo igual.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se elaboró una base de datos en Microsoft Excel.

Para la descripción de todas las variables se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con la escala de medición de cada variable. En las variables cualitativas, se calcularon números absolutos y porcentajes.

Estadística inferencial: para determinar el impacto del cambio del esquema antimicrobiano con respecto al número de infecciones por SCN, y número de infecciones nosocomiales por 1000 días/ paciente, se comparó la diferencia entre las tasas antes y después de la modificación del esquema mediante chi-cuadrada.

TESTS CON
FALLA DE RESPON

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Diariamente se revisaron los pacientes ingresados a la UCIN del Hospital de Pediatría, se detectó el momento en que se diagnosticó infección nosocomial. Se evaluaron diariamente aquellos que tuvieron desarrollo de *Staphylococcus* spp. en los cultivos enviados al laboratorio, se anotaron las características generales de los pacientes, el tipo de infección, y la evolución posterior al inicio de tratamiento específico en una hoja diseñada para recolección de datos. El diagnóstico definitivo de infección fue el anotado por el médico neonatólogo tratante en colaboración con el médico infectólogo. Se comentaron los resultados de susceptibilidad antimicrobiana para decidir cambios oportunos en su tratamiento. Se registró el número de infecciones nosocomiales en los otros pacientes que tuvieron aislamiento de otros gérmenes, y en los que no se identificó germen. El número de egresos y los días de estancia hospitalaria de los pacientes en UCIN fue tomado del informe mensual del Hospital de Pediatría.

Métodos microbiológicos.

Todas las cepas de *Staphylococcus* siguieron su proceso habitual de identificación y determinación de susceptibilidad antimicrobiana mediante dilución en agar en la sección de Microbiología (para dicloxacilina, amikacina, y vancomicina). Estas mismas cepas se analizaron en el laboratorio de la Unidad de Epidemiología Hospitalaria, donde se realizó la identificación de la especie de los SCN por medio de API-Staph (Biomerieux). Se efectuó

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la determinación de susceptibilidad a oxacilina mediante dilución en agar y confirmando con microdilución en caldo, de acuerdo a las recomendaciones de la NCCLS (agar Mueller-Hinton suplementado con NaCl 4%), se tomó como valor de corte para sensibilidad ≤ 0.25 mg/L y para resistencia ≥ 0.5 mg/L.³⁸

Se realizó detección del gen *mecA* mediante PCR de acuerdo a protocolos publicados.

^{39,40} Se utilizó como control positivo una cepa ATCC *S. aureus* 29247 y como control negativo la cepa ATCC *S. aureus* 25923. Después de la extracción del ADN, se realizó la amplificación en un termociclador, cada una de las muestras amplificadas se analizó por electroforesis horizontal en un gel de agarosa al 1%, se dará como positiva la visualización de una banda de 531 bp después de la tinción del gel con bromuro de etidio.

El presente protocolo no fue diseñado para evaluar la eficacia y/o seguridad del esquema cefalotina/amikacina, por tanto, los pacientes que se describen en este trabajo siguieron el tratamiento seleccionado por su médico tratante de UCIN, el informe sobre la sensibilidad fue utilizado junto con los datos clínicos para determinar si existía falla terapéutica. El investigador principal corroboró personalmente mes con mes los resultados de la susceptibilidad antimicrobiana a cefalotina, para detectar un incremento sustancial que llevara nuevamente a la modificación del esquema, en este caso, se tenía planeado utilizar vancomicina, ya que no había otras opciones disponibles en el cuadro básico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

EPISODIOS DE INFECCIÓN POR *Staphylococcus* spp.

Se realizó la comparación del número de episodios de infección en ambos periodos. En total fueron incluidos 67 episodios de infección nosocomial por *Staphylococcus* spp., de ellos, 42 correspondieron al periodo de mayo-diciembre 00, y 25 al periodo de enero-agosto 01.

La distribución de los episodios de acuerdo a las especies identificadas en ambos periodos se observa en la tabla 1 y las características generales de los pacientes en la tabla 2.

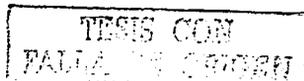
Durante el primer periodo los 42 episodios de infección se identificaron en 40 pacientes, dos pacientes presentaron dos episodios cada uno. El tiempo promedio de estancia de los neonatos antes de desarrollar la infección fue de 17 días (intervalo 6-65 días). Las condiciones subyacentes más frecuentes en estos pacientes fueron: prematurez y hemorragia intraventricular en 25%, malformación de tubo digestivo, enterocolitis necrosante estadio III y cardiopatía congénita en 12.5% cada una y el resto con diagnósticos diversos (gastrosquisis, enfermedad de Hirschprung, parálisis diafragmática, síndrome de aspiración de meconio, asfixia severa, osteoartritis, prematurez y displasia broncopulmonar, prematurez y traqueomalacia, prematurez y síndrome de dificultad respiratoria). Todos los pacientes tuvieron aislamiento en dos hemocultivos, (en el 52% se documentó bacteremia asociada a catéter venoso central), en tres pacientes además se

TRABAJOS CON
FALLA DE CALIDAD

identificó en LCR (dos pacientes con hidrocefalia post-hemorragia intraventricular que desarrollaron ependimitis y un paciente con meningitis) y en uno en líquido articular. En 2 de los 20 pacientes (10%) con bacteremia asociada a catéter no se efectuó retiro del mismo debido a la condición crítica del paciente y la falta de otros accesos venosos.

De estos pacientes, en 23 episodios se indicó dicloxacilina/ amikacina como tratamiento inicial, el cambio de esquema se efectuó en 47.8% de los casos (4 *Staphylococcus aureus*, 7 con SCN). En cuatro, por considerar que no hubo mejoría con el esquema inicial y en siete hubo condiciones asociadas que determinaron la elección de un sistema más amplio (por ej. Sepsis abdominal, infecciones sobreagregadas, infección polimicrobiana). En los pacientes con aislamiento en LCR además de sangre, se indicó vancomicina como esquema inicial. En los 16 pacientes restantes el esquema inicial fue vancomicina, debido al antecedente de haber recibido recientemente un esquema con dicloxacilina/amikacina (10 pacientes), y en los demás por elección del médico neonatólogo que efectuó el diagnóstico de la infección. Cinco pacientes fallecieron, en tres el diagnóstico de defunción fue choque séptico (uno con perforación intestinal), y en dos choque cardiogénico.

En el segundo periodo los 25 episodios fueron diagnosticados en 23 pacientes. Dos pacientes tuvieron dos episodios. El tiempo promedio de estancia previo a la infección fue de 21 días (Intervalo 5-70 días). Las condiciones subyacentes más frecuentes de los pacientes fueron malformación de tubo digestivo en 30% (7/23), cardiopatía congénita en



26% (6/23), prematuridad y SDR en 21.7% (5/23), prematuridad y displasia broncopulmonar en 17% (4/23), y otros diagnósticos como prematuridad y hemorragia intraventricular, riñones poliquísticos y asfixia severa en los restantes. Todos tuvieron dos aislamientos en hemocultivo, uno además en LCR (paciente con meningitis), uno en líquido pleural y uno en líquido peritoneal. En 66% se aisló simultáneamente en cultivo tomado a través de catéter venoso central. Solamente en un paciente con bacteremia asociada a catéter central se continuó utilizando este acceso.

En 18 episodios se inició tratamiento con cefalotina/amikacina, en cinco vancomicina (uno por infección en SNC y cuatro por haber recibido esquema empírico previo con cefalotina/amikacina). En dos se indicó un esquema de mayor cobertura por sepsis abdominal. En tres pacientes con cefalotina/amikacina el esquema se modificó debido a falta de mejoría clínica posterior a 72 h de inicio del esquema (16.6%). En una paciente se modificó sin justificación cuando se informó por el laboratorio que la cepa era resistente a dicloxacilina y amikacina. En un paciente con infección por *S. haemolyticus*, hubo falla con el esquema cefalotina/amikacina y con vancomicina, recuperándose el germen en hemocultivo a 7 días del cambio a vancomicina. La paciente curó con ciprofloxacina más trimetoprim/sulfametoxazol. Tres pacientes fallecieron, dos con diagnóstico de choque séptico secundario a sepsis intraabdominal, contribuyendo a la causa de muerte la bacteremia por SCN, y en uno la causa fue choque cardiogénico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PERFILES DE RESISTENCIA.

Se analizó la concentración mínima inhibitoria requerida por las cepas aisladas en los diferentes periodos (Tabla 3). Se encontró disminución en la CMI50 para dicloxacilina en el periodo posterior a la introducción de cefalotina, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Asimismo, la CMI50 para esta última se incrementó. Para vancomicina tanto la CMI 50 como CMI 90 disminuyeron.

En consecuencia al comparar los perfiles de resistencia en ambos periodos la variación fue mínima con disminución de la resistencia a dicloxacilina en 12.4% y un incremento para cefalotina en 6% con respecto al periodo uno (Tabla 4).

No se hicieron comparaciones de las CMI y los perfiles de resistencia para *S. aureus*, ya que en el segundo periodo solamente se identificó en un paciente. Del primer periodo, el porcentaje de resistencia para este germen fue de 66% para oxacilina, 50% para dicloxacilina, 16% para cefalotina, 50% para amikacina y 0% para vancomicina. El *S. aureus* aislado en el segundo periodo era resistente a amikacina y sensible a oxacilina, dicloxacilina y cefalotina. El número de cepas multirresistentes en el primer y segundo periodo fue el mismo (nueve).

En las cepas resistentes a oxacilina, al efectuar la amplificación del material genético para la búsqueda del gene *mec A*, se detectó la banda correspondiente en todas menos una cepa. En las cepas sensibles la prueba fue negativa.

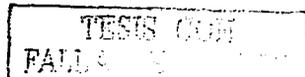
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INFECCIONES NOSOCOMIALES POR OTROS GERMENES.

Los agentes identificados con mayor frecuencia en hemocultivos en la UCIN después de *Staphylococcus* spp. son las enterobacterias y en años recientes, *Candida* spp. Comparando el número de infecciones en ambos periodos se observa un decremento de ambos, el número de episodios de bacteremia producido por otros gérmenes fue similar (tabla 5).

Durante los periodos de estudio ingresaron a UCIN 251 y 260 pacientes respectivamente, la estancia promedio de los pacientes incrementó casi al doble en el segundo periodo, (18.87 vs 34.2 días). La tasa de infecciones nosocomiales detectada por hemocultivo por 1000 días/paciente fue significativamente menor en el segundo periodo, siendo más evidente para SCN y *S. aureus* ($p < 0.001$, gráfica 1).

La tasa para todas las infecciones nosocomiales registradas durante ambos periodos también disminuyó significativamente, de 23.6 X 1000 días/paciente a 10.14 por 1000 días/ paciente ($p < 0.001$). La mortalidad en el primer periodo fue de 33.4% y en el segundo de 18.4 %.



DISCUSIÓN.

Las infecciones nosocomiales por *Staphylococcus* spp. son un problema que ha ido en incremento en todos los países del mundo. Gracias a la secuenciación del genoma completo de *S. aureus* metilicilino-resistente,⁴¹ ha sido posible identificar la existencia de regiones específicas que funcionan como "Islas de resistencia", donde se le ha atribuido a varios genes la capacidad de codificar para diferentes mecanismos de resistencia. Al informarse a la comunidad médica sobre la aparición de cepas de SCN y más tarde de *S. aureus* con resistencia a vancomicina,^{42,43} se puso la alerta sobre la gran capacidad de respuesta a la presión ejercida por el uso de antimicrobianos en estos microorganismos, así como la necesidad de establecer lineamientos especiales para su control y prevención.

Una de las áreas más afectadas son las unidades de cuidados intensivos neonatales: en años recientes, aunado al problema de resistencia en SCN, se ha reportado la existencia de clonas que pueden persistir en estas unidades, incrementando la morbilidad.⁴⁴⁻⁴⁷ El avance en el cuidado neonatal y perinatal permite una mayor sobrevivencia de pacientes prematuros, cuyo cuidado generalmente se acompaña de estancia hospitalaria prolongada, instalación de catéteres intravasculares y casi siempre, el uso de antimicrobianos de amplio espectro. Los factores de riesgo para infecciones por SCN han sido ampliamente descritos y son consistentes.^{15,33,46}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la UCIN del Hospital de Pediatría de C.M.N. se da atención a recién nacidos con diagnósticos y tiempos de estancia similares a otras unidades de atención neonatal, ^{4*} sin embargo, una de las características especiales es que los pacientes son referidos de diferentes hospitales, y en la mayor parte de los casos, han recibido tratamiento antimicrobiano de amplio espectro. Cada ambiente hospitalario, el personal y la naturaleza de los pacientes contribuyen a un balance completo entre la infección nosocomial (epidémica como endémica) y su prevención. Durante 1997 y 98 el número total de bacteremias nosocomiales por SCN en UCIN había sido de 29 y 16 respectivamente y por *S. aureus* de 4 y 2. En 1999 y 2000 ascendió a 66 y 51 para SCN y 14 y 13 para *S. aureus*. Si bien hubo un incremento en el número de camas en este servicio, el número de bacteremias rebasó el canal endémico para lo observado en años anteriores. A principios del año 2000 se realizó el primer estudio sobre infecciones nosocomiales por *Staphylococcus* spp. en el hospital. El porcentaje elevado de resistencia en SCN para los dos fármacos utilizados como esquema empírico (y específico al tener la identificación) para infección nosocomial en el hospital, llevó a la necesidad de modificarlo, pero a la par, efectuar un estudio que permitiera evaluar el impacto de esta modificación, y vigilar estrechamente la aparición de cepas resistentes a cefalotina. La modificación del esquema fue discutido y aprobado por los servicios de Neonatología e Infectología, y a pesar de haberse propuesto el mes de noviembre para el cambio, se requirieron dos meses para estandarizar la conducta en la UCIN.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El número de infecciones por *S. aureus* disminuyó notablemente en el segundo periodo. Es difícil, desde el punto de vista biológico, sustentar que la sustitución de dicloxacilina por cefalotina es la responsable de este decremento, sin embargo, tomando en cuenta el número de aislamientos en los dos años anteriores, queda en duda si de verdad, esta simple maniobra pueda tener una repercusión tan clara. Igualmente el número de infecciones por SCN es menor. Las características de los pacientes en ambos periodos de estudio, los diagnósticos subyacentes y días de estancia previos a la infección fueron similares. En vista del número de factores que están involucrados en la respuesta clínica en un recién nacido con infección, se decidió no evaluar la respuesta terapéutica como un objetivo específico en este estudio, ya que se requeriría de un seguimiento mucho mayor para completar un tamaño de muestra suficiente. Por tanto solamente se incluye el número de pacientes que recibió cada esquema, la existencia de falla clínica (por el médico tratante), y si se indicó un segundo tratamiento y el resultado (curación o fallecimiento). Aparentemente en este periodo de evaluación la respuesta a cefalotina/amikacina es adecuada, al igual que en otro estudio llevado a cabo en Europa,³⁷ donde los autores demuestran que el tratamiento con cefalotina/gentamicina es tan eficaz como vancomicina para tratamiento de sepsis neonatal por SCN, aún en cepas con resistencia a meticilina y positivas para el gene *mecA*. Otra de las condiciones que se ha relacionado con falla al tratamiento es la bacteremia relacionada a catéter, a este respecto una publicación reciente⁴⁹ indica que no existe evidencia suficiente que permita decidir sobre este punto. La recomendación actual es dar terapia local manteniendo el catéter

TRABAJO CON
FALLA DE ORIGEN

ocluido, si se decide mantenerlo. Esto no es aplicable en pacientes pediátricos, ya que si se decide mantener, es debido a que no existe otro acceso venoso en el paciente. La recomendación actual en el Hospital es el retiro de todo catéter temporal colonizado, siempre y cuando las condiciones del paciente lo permitan. En la UCIN, habitualmente se recomienda instalar un catéter periférico, retirar el catéter colonizado, y después de 72 h, en aquellos pacientes que lo requieren instalar un nuevo catéter. Como se puede observar por los resultados en este estudio, en casi todos los pacientes, se cumple la recomendación.

En los dos periodos de estudio incluidos el comportamiento de las cepas en cuanto a susceptibilidad antimicrobiana fue similar, confirmando la elevada resistencia a oxacilina, dicloxacilina y amikacina. La resistencia a cefalotina es menor, y si bien se incrementó en el segundo periodo, aún se mantiene en porcentajes aceptables. Una propuesta realizada por otros autores, pero no corroborada en los estudios, es que la sinergia existente del beta-lactámico con aminoglucósido es lo que permite seguir utilizando fármacos que aparentemente tienen resistencia *in vitro*. A algunas cepas se les efectuó sinergia corroborando la interacción adecuada entre cefalotina y amikacina, con disminución de la CMI basal para cefalotina hasta en 10 veces. A pesar de esta evidencia, el juicio, evaluación clínica y condiciones subyacentes, son los que determinan fundamentalmente los cambios de tratamiento antimicrobiano. En varios pacientes el esquema se modificó debido a la existencia de infección en otro sitio (sepsis abdominal).

TECE CON
FALLA DE ORIGEN

El uso de vancomicina se reservó para pacientes con infección en sistema nervioso central, esquemas previos con cefalotina/amikacina y falla clínica y microbiológica con esta combinación. Un solo paciente tuvo falla con vancomicina, la cepa era sensible.

La correlación de la resistencia fenotípica a beta-lactámicos y la genotípica, debida en este estudio a la presencia del gene *mecA* en las cepas resistentes fue del 100% para oxacilina y dicloxacilina en el primer periodo, pero es menor para dicloxacilina en el segundo. Esto estaría a favor, de que a pesar de que no es posible aún modificar sustancialmente la resistencia a dicloxacilina en esta cepas, el discontinuar este fármaco en la UCIN, se refleja en el comportamiento de menor número de cepas que expresan resistencia, si bien todas tienen la información genética para expresarla en cualquier momento. El mecanismo de regulación es muy complejo,³⁰ más aún cuando se observan los porcentajes de resistencia a cefalotina. En la segunda parte del protocolo original se hará la caracterización de algunos de los mecanismos de resistencia que se piensa pueden estar involucrados en esta diferencia.

Con respecto a la tasa de infecciones nosocomiales por 1000 días/paciente, se observó un decremento estadísticamente significativo para SCN, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida* spp. Aún cuando ambos periodos tienen un número similar de pacientes (si bien se compara un mes menos en el segundo periodo), el tiempo de exposición en el segundo periodo fue mayor, reflejado en una mayor estancia promedio de los pacientes, con lo cual, esta reducción es aún más importante. Decidimos comparar solamente el número

TEMA CON
FALLA DE ORIGEN

de episodios de infección detectadas por hemocultivo, ya que indudablemente, estos pacientes, con identificación de un patógeno en sangre, aunado a los datos clínicos, cursaban con una infección sistémica. Siendo difícil el diagnóstico clínico de sepsis en pacientes en los cuales no se identifica el agente etiológico, no esperábamos el mismo resultado para el resto de infecciones nosocomiales. En forma paralela las infecciones nosocomiales disminuyeron en el segundo periodo, se infiere que la vigilancia estrecha del uso de antimicrobianos y el reforzamiento de las medidas de control, destacando la importancia del lavado de manos, repercute en la conducta del personal en la unidad. Durante este periodo no se realizaron maniobras educativas extras o diferentes a las que habitualmente lleva a cabo el comité para el control de antimicrobianos del hospital, el cual, periódicamente (cada 6 meses aproximadamente o en caso de ingreso de personal nuevo) refuerza con el personal médico y de enfermería las recomendaciones para prevención de infecciones nosocomiales. Estamos concientes que la insistencia en el cumplimiento del uso adecuado de los esquemas terapéuticos, puede influir en acciones posteriores por parte de los que laboran en la UCIN.

La dificultad para generalizar las conductas sobre la rotación de antimicrobianos surge de la heterogeneidad de los estudios publicados, aún no es posible proponer una recomendación específica. Lamentablemente, las otras estrategias que pueden utilizarse actualmente para disminuir el problema de la resistencia bacteriana, implican mayor costo (detección de pacientes colonizados mediante cultivos, al ingreso al hospital y

TESIS CON
FALLA DE CORTINA

periódicamente, aislamiento de pacientes infectados con cepas resistentes, evaluación de colonización en personal médico, entre otros).⁵¹ Lo más importante es que cada estrategia debe ser estrechamente evaluada con objetivos planteados desde el inicio de estudio. Un sinnúmero de variables pueden estar implicadas en la evolución del paciente durante su estancia en una unidad de cuidados intensivos. El definir en forma clara y precisa el punto donde se espera el resultado de la maniobra, permitiría tal vez, tener resultados susceptibles de comparación en los diferentes estudios diseñados para este fin.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES.

- La modificación del esquema empírico utilizado en la UCIN para infección nosocomial (cefalotina en vez de dicloxacilina en combinación con amikacina) permitió reducir el número de infecciones nosocomiales por *Staphylococcus* spp., siendo mayor la disminución para *S.aureus*.
- No hubo variaciones significativas en las concentraciones mínimas inhibitorias de las cepas de *Staphylococcus* spp. en los dos periodos. Existe discreta disminución en los porcentajes de resistencia a dicloxacilina. La resistencia a cefalotina incrementó un 6% con respecto a la encontrada en el primer periodo. Las concentraciones de vancomicina disminuyeron discretamente.
- Hubo disminución en un 61% en la tasa de infecciones nosocomiales por SCN por 1000 días/paciente y un 92% en la tasa por *S. aureus* en el segundo periodo.
- La tasa de infecciones nosocomiales en UCIN por 1000 días/paciente disminuyó a la mitad en el segundo periodo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 1. DISTRIBUCION DE LAS ESPECIES DE *Staphylococcus* spp.
EN LOS DOS PERIODOS.

Especie de <i>Staphylococcus</i>	Mayo-diciembre	Enero-agosto
	2000	2001
<i>S. aureus</i>	7	1
<i>S. epidermidis</i>	28	18
<i>S. haemolyticus</i>	4	2
<i>S. hominis</i>	2	4
<i>S. xylosus</i>	1	0
TOTAL	42	25

TESIS CON
FALDA DE ORIGEN

TABLA 2. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR
Staphylococcus spp.

CARACTERISTICA	1ER PERIODO	2DO. PERIODO
Sexo		
Masculino	36%	43%
Femenino	64%	57%
Edad gestacional	33 SDG (28-36)	34 SDG (28-37)
Peso (promedio)	2,300 g (900-3050 g)	2,400 g (950-2900 g)
Días de estancia previos al diagnóstico de infección	17	21
Infección asociada a CVC*	52%	66%
Sepsis y meningitis	7%	2%
Sepsis y osteoartritis	2%	-
Sepsis y neumonía con derrame	-	2%
Sepsis y peritonitis	-	2%

CVC* = catéter venoso central.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 3. SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE *STAPHYLOCOCCUS COAGULASA NEGATIVA* EN LOS DOS PERIODOS.

mg/L	N	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64	*CMI50	CMI90	
OXACILINA																
ANTES	35			2									30	3	64	>64
DESPUES	24			2								4	12	6	64	>64
Mg/L																
	<													> 51		
DICLOXACILINA																
ANTES	1	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	2	*CMI50	CMI90	
DESPUES	3			1						3	6	4	7	256	>512	
AMIKACINA																
ANTES	1		2	1		1		3	3	19	3	2	256	512		
DESPUES	1				1	2		4	11	3	2	256	512			
CEFALOTINA																
ANTES	1	3	4	4	3	5	5	3	3	2	1	1		8	128	
DESPUES	1		1	6		2	4	3	2	3	1	1		16	128	
VANCOMICINA																
ANTES		6	16	10	3									1	2	
DESPUES	8	3	10	2	1									0.5	1	

- *CMI= concentración mínima inhibitoria.
- Las áreas sombreadas corresponden al valor de corte para resistencia.

TESIS CON
FALLA EN EL EXAMEN

TABLA 4. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE
STAPHYLOCOCCUS COAGULASA NEGATIVA

ANTIMICROBIANO	ANTES*	DESPUÉS
	N= 35	N= 24
OXACILINA	94.2%	95.4%
DICLOXACILINA	94.2%	81.8%
CEFALOTINA	30.3%	36.3%
AMIKACINA	85.7%	81.8%

* $p > 0.05$

TABLA 5. NUMERO DE BACTEREMIAS POR OTROS GERMENES EN AMBOS PERIODOS.

Microorganismo	No. de episodios	
	Primer periodo	Segundo Periodo
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	10
<i>Candida spp.</i>	10	8
Otras enterobacterias*	10	12
<i>Enterococcus spp.</i>	2	1
BGNMF**	1	5
Total	33	36

- * incluye : *Klebsiella oxytoca*, *K. ozonae*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*
- ** incluye : *Pseudomonas spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN
ESTA TESIS NO SALIÓ
DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ogston A. *Micrococcus* poisoning. J Anat Physiol 1883;17:317-24.
2. Kloos WE, Bannerman. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). Manual of clinical microbiology, 6th ed. ASM Press, Washington D.C. 1995. pp 282-98.
3. Archer GL. Coagulase negative staphylococci in blood cultures: a clinicians' dilemma. Infect Control 1985;6:477-8.
4. Waddell WW, Balsley RE, Grossmann W. The significance of positive blood cultures in newborn infants. J Pediatrics 1948;33:426-43.
5. D'Angio CT, McCowan KL, Baumgart S et al. Surface colonization with coagulase-negative staphylococci in premature neonates. J Pediatr 1989;114:1029-31.
6. John JF, Crieshop TJ, Atkins LM, et al. Widespread colonization of personnel at a veterans affair medical center by methicillin-resistant, coagulase-negative *Staphylococcus*. Clin Infect Dis 1993;17:380-2.
7. St Geme JW, Bell LM, Baumgart S, D'Angio CT, Harris MC. Distinguishing sepsis from blood culture contamination in young infants with blood cultures growing coagulase-negative Staphylococci. Pediatrics 1990;86:157-62.
8. Fidalgo S, Vázquez F, Mendoza MC, Pérez F, Méndez FJ. Bacteremia due to *Staphylococcus epidermidis*: microbiologic, epidemiologic, clinical and prognostic features. Rev Infec Dis 1990;12:520-28.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1989;110:9-16.
10. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz J and SENTRY participants group. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency and occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe and the Western Pacific Region for the SENTRY antimicrobial resistance surveillance program 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32:146-55.
11. Ponce de Leon S, Wenzel R. Hospital acquired bloodstream infections with *Staphylococcus epidermidis*. Review of 100 cases. *Am J Med* 1984;77:639-44.
12. Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Goldmann DA. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia among very low birth weight infants: relation to admission illness severity, resource use and outcome. *Pediatrics* 1995;95:225-30.
13. Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1110-16.
14. Marshall, R J, Davies AJ, Kirk R, Reeves D S. The laboratory interpretation of coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in neonates. *J Hosp Infect* 1988;12: 295-299.
15. Carlos CC, Ringertz S, Rylander M et al. Nosocomial *Staphylococcus epidermidis* septicemia among very low birth weight neonates in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 1991;19:201-207.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

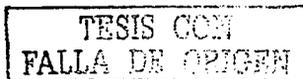
16. Christensen GD, Bisno AL, Parisi JT, McLaughlin B, Hester M, Luther W. Nosocomial septicemia due to multiply antibiotic resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Ann Intern Med* 1982;96:1-10.
17. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. *Epidemiology, molecular mechanisms and clinical relevance*. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:813-849.
18. Hackbarth CJ, Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci: genetics and mechanisms of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:991-4.
19. Chambers HF, Hartman BJ, Tomasz A. Coagulase-negative staphylococci resistant to beta-lactam antibiotics in vivo produce penicillin-binding protein 2a. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1919-24.
20. Uttley AHC, George RC, Naidoo J. High level vancomycin resistant enterococci causing hospital infections. *Epidemiol Infect* 1998;125:230-32.
21. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Morb Mortal Wkly Rep MMWR Sep 22, 1995;44(RR/12):1-13*.
22. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, Standiford HC, John JF, Korvick J, Kauffman C, Yu V. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993;94:313-28.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

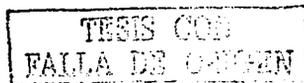
23. Shentag JJ. Antimicrobial management strategies for Gram-positive bacterial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29:100-7.
24. McGowan Jr J. Strategies for study of the role of cycling on antimicrobial use and resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:S36-S41.
25. Mitchell P. Antibiotic swings and roundabouts. *Lancet* 1998;325:1288.
26. Calil R, Marba ST, Von Nowakowski A, Tresoldi AT. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *Am J Infect Control* 2001;29:133-8.
27. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, Pruett TL, Sawyer RG. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29:125-140.
28. Alpuche-Aranda C, Avila-Figueroa C, Espinoza de los Monteros L, Gómez-Barreto D, Santos-Preciado JI. Patrón de sensibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* en un Hospital Pediátrico: prevalencia de resistencia a meticilina. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1989;46:700.
29. Urdez-Hernández E, Sifuentes-Osornio J, Calva JJ, Villalobos-Zapata M. Epidemiological and biological characteristics of methicillin-resistant staphylococcal infections in a Mexican Hospital. *Arch Med Res* 1999;30:325-31.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

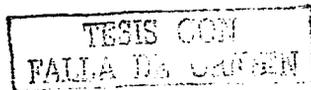
30. Giraud MC, Calva JJ, Huazano F, Ponce de León S, Ruiz-Palacios G. Patrones de susceptibilidad a 19 antimicrobianos de gérmenes aislados de hemocultivos en un hospital de referencia de la ciudad de México. *Rev Invest Clin* 1986;38:7-14.
31. Gutiérrez-Topete A, Guiscafré-Gallardo H, Zuñiga V, Muñoz-Hernández O. Análisis bacteriológico de las infecciones de origen comunitario e intrahospitalario en un hospital pediátrico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1986;43:269-73.
32. Calderón-Jalme E, Solórzano-Santos F, Conde-González C, Echániz-Aviles G, Arredondo-García JL, Reyes-Bollo JM. Septicemia neonatal por *Staphylococcus epidermidis*. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1987;44:511-20.
33. Solórzano-Santos F, Miranda-Navales MG, Leños-Miranda B, Fajardo-Gutiérrez A, Díaz-Ponce H. Factores de riesgo para sepsis en pacientes pediátricos con infección por *Staphylococcus coagulasa* negativa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994;51:384-388.
34. Vázquez Galván. Sensibilidad in-vitro de cepas del género *Staphylococcus* a meticilina y a dos combinaciones de antibióticos dicloxacilina/amikacina vs vancomicina/amikacina aisladas en el Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI. Tesis para obtener el título de Profesional Técnico Laboratorista Clínico. 1993.
35. Laverdiere M, Peterson PH, Verhoef J, Williams DN, Sabath LD. In vitro activity of cephalosporins against methicillin-resistant, coagulase negative staphylococci. *J Infect Dis* 1978;137:245-50.
36. Szewczyk EM, Piotrowski A, Rózalska M. Predominant staphylococci in the intensive care unit of a paediatric hospital. *J Hosp Infect* 2000;45:145-54.



37. Krediet TG, Jones ME, Gerards LJ, Fleer A. Clinical outcome of cephalotin versus vancomycin therapy in the treatment of coagulase-negative staphylococcal septicemia in neonates : relation to methicillin resistance and *mec A* gene carriage of blood isolates. *Pediatrics* 1999;103(3):e29.
38. NCCLS Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically; approved standard. Fifth edition. NCCLS document M7-A5. Pennsylvania USA, 2000.
39. Kohner F, Kolbert C, Persing D, Cockerill F. Comparison of susceptibility testing methods with *mec A* gene analysis for determining oxacillin (methicillin) resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* spp. *J Clin Microbiol* 1999;37:2952-61.
40. Tenover FC, Jones RN, Swenson JM, Zimmer B, McAllister S, Jorgensen JH for the NCCLS *Staphylococcus* working group. Methods for improved detection of oxacillin resistance in coagulase-negative staphylococci: results of a multicenter study. *J Clin Microbiol* 1999;37:4051-58.
41. Kuroda J, Ohta T, Uchiyama I et al. Whole sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;357:1225-40.
42. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med* 1987;316:927-30.



43. Centers for Disease Control and Prevention. Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin- United States, 1997. MMWR. Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:813-5.
44. Lyytikainen O, Saxen H, Ryhanen R, et al. Persistence of a multiresistant clone of *Staphylococcus epidermidis* in a neonatal intensive-care unit for a four-year period. Clin Infect Dis 1995;20:24-9.
45. Sloos JH, Dijkshoorn L, Trienekens TAM et al. Multiresistant *Staphylococcus epidermidis* in a neonatal care unit. Clin Microbiol Infect 1996;1:44-9.
46. Sung L, Ramotar K, Samson LM, Tøye B. Bacteremia due to persistent strains of coagulase-negative staphylococci in neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:349-51.
47. Huebner J, Pier B, Maslow JN, et al. Endemic nosocomial transmission of *Staphylococcus epidermidis* bacteremia isolates in a neonatal intensive care unit over 10 years. J Infect Dis 1994;169:526-531.
48. Vermont C, Hartwig N, Fleer A, de Man P, Verbrugh H, van den Arken J, de Groot R, van Belkum A. Persistence of clones of coagulase-negative staphylococci among premature neonates in neonatal intensive care units: two center study of bacterial genotyping and patient risk factors. J Clin Microbiol 1998;36:2485-90.
49. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JA, Craven DE. Guideline for the management of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2001;32:1249-72.



50. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1997;10:781-91.
51. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. Ann Intern Med 2001;134:298-314.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN