

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

PREVALENCIA DE LA RESISTENCIA DE ANTIBIÓTICOS DE BACILOS GRAM-NEGATIVOS Y COCOS GRAM-POSITIVOS POR SERVICIO EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PETRÓLEOS MEXICANOS

T E S I S

Q U E P R E S E N T A :

DRA. LILIANA ROMERO OCAMPO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

TUTOR: DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

ASESOR: DR. FREDDY RAFAEL DOMINGUEZ SOSA



PEMEX

MEXICO, D.F.

2005

11348374



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

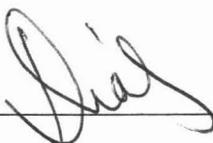
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

DEDICATORIA:

- ❖ *A mis padres que con su gran amor me han apoyado mis triunfos e infortunios.*
- ❖ *A mi familia que con su ternura y lucha, son el motivo de mi superación.*
- ❖ *A mis hermanos que han sido un ejemplo de estudio y de dedicación al ejercicio laboral.*
- ❖ *A mi compañero y amigo que con su paciencia permaneció siempre a mi lado.*
- ❖ *A mis compañeros residentes que participaron día a día en mi desarrollo académico y personal.*
- ❖ *A mis maestros que forjaron en mí mayor madurez para enfrentar la vida.*
- ❖ *Al Dr. Alejandro Arce por haber depositado su confianza en mí al inicio del curso de la especialidad, colaborando en mi formación como profesionalista durante toda mi residencia y permitirme llegar al final.*
- ❖ *Al Dr. Freddy Rafael Domínguez Sosa que siempre me apoyó durante mi residencia y fue mi asesor de mi tesis.*
- ❖ *Al Dr. Miguel Ángel Falcón Martínez, la Dra. María Elena Soto y la QFB Concepción de la Torre Zamora.*

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD



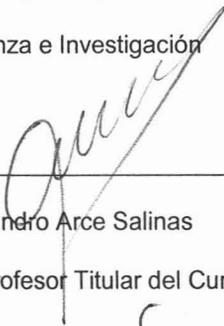
Dr. Carlos Fernando Díaz Aranda

Director



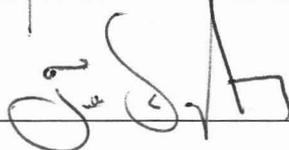
Dra. Judith López Zepeda

Jefa de Enseñanza e Investigación



Dr. César Alejandro Arce Salinas

Jefe de Servicio de Medicina Interna. Profesor Titular del Curso de Especialización



Dr. Freddy Rafael Domínguez Sosa

Adscrito al Servicio de Infectología

(Asesor de tesis)



INDICE

Introducción y marco de referencia	1
Planteamiento del problema	4
Justificación	4
Objetivo	5
Metodología	5
Método	5
Definición de variables	6
Técnica y procedimiento	6
Definición de mecanismos de resistencia bacteriana	7
Análisis de resultados	8
Discusión	23
Conclusión	26
Bibliografía	27

PREVALENCIA DE RESISTENCIA DE ANTIBIÓTICOS DE BACILOS GRAM NEGATIVOS Y COCOS GRAM POSITIVOS POR SERVICIO EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PETROLEOS MEXICANOS

Introducción y marco de referencia:

A partir de 1928, cuando Fleming descubrió la penicilina, comenzó la llamada época de los antibióticos y, desde esa fecha, en las décadas siguientes, se produjo un incremento de forma exponencial en la creación de nuevas clases de estos agentes, especialmente en países desarrollados.

El descubrimiento de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos surgió poco después de iniciado el uso de la penicilina. Ya en 1944 se reportaron cepas de *S. aureus* productora de betalactamasas que hidrolizaban la penicilina y la hacían inefectiva. Aunque inicialmente este tipo de resistencia sólo sucedía esporádicamente, rápidamente se propagó. En 1946 el 14% De los *Staphylococcus aureus* nosocomiales producían betalactamasas, en 1950 la cifra ascendía al 59%, y actualmente, en España, un reporte indica que el 95% de las cepas de *S. aureus* son productores de betalactamasas (1).

La industria farmacéutica desarrolló nuevos fármacos, derivados a partir de los iniciales, para obviar este problema: nuevas penicilinas, cefalosporinas, combinaciones con inhibidores de betalactamasas, y carbapenems. Sin embargo, la introducción de nuevos antibióticos da lugar a la selección de cepas resistentes principalmente en las unidades de cuidados intensivos en donde el uso indiscriminado de los mismos condiciona serios problemas. Ahora tenemos cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilcilina (MRSA) o resistentes a oxacilina (ORSA), que muestran resistencia a todos los derivados betalactámicos mencionados. Las primeras cepas de MRSA se describieron a principios de los años 60 pero no fue hasta fines de la década de los 70 y 80 cuando empezaron a causar serios problemas. Existen reportes de estas cepas en los EU, Japón, Europa, con los porcentajes más altos en Grecia (53%) y Japón (60%) (2,4).

Un problema aún más alarmante es la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a vancomicina. El primer aislamiento de una cepa de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA) tuvo lugar en Japón en 1996. Posteriormente se reportaron casos de

infecciones por VISA en EU, Francia, Reino Unido, Grecia, Alemania, Hong Kong y Corea; en algunos casos se refieren a cepas heterorresistentes a vancomicina es decir, cepas que presentan una subpoblación bacteriana que muestra concentración inhibitoria mínima (CMI) intermedias a vancomicina, pero al realizar las pruebas habituales de sensibilidad a toda la población bacteriana, muestra CMIs sensibles. En el Hospital de Juntedo, en Japón (donde se había descrito el primer caso) se encontró que el total de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina el 20% eran heterogéneamente resistentes a Vancomicina.

Otro organismo que está mostrando resistencia a la vancomicina es el *Enterococcus*. En EU, el NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance) reportó en 1989 un porcentaje de *Enterococcus* resistentes a Vancomicina (VRE) del 0.3%; pero ya en el 2000 esta cifra llegó al 14%; mientras que en España el porcentaje oscila entre 1 y 4% según las regiones. En Perú un estudio realizado en 1997 reporta 11% de *Enterococcus* resistentes a vancomicina. (3,12).

El fenómeno de la resistencia es muy dinámico, tiene múltiples causas donde la importancia ha sido mayor con el uso y abuso de los nuevos antibióticos; sin embargo el relajamiento en la práctica de control de infecciones, el aumento del uso de dispositivos y procedimientos médicos invasores y hospederos más susceptibles también han jugado un rol importante en el último tiempo. La consecuencia más importante de la resistencia bacteriana es el fracaso de la terapia antimicrobiana con el consiguiente aumento de la morbi-mortalidad y aumento en los costos. En los EU se calcula un gasto anual como consecuencia de la resistencia bacteriana de aproximadamente 4 billones de dólares. Por otra parte, para poder contener el problema y evitar las consecuencias, el uso prudente de los antibióticos y el adecuado control en las infecciones intrahospitalarias parecen ser las mejores herramientas de combate contra la diseminación de la resistencia (3,10, 13).

En cuanto a los microorganismos gram negativos, tenemos que las enterobacterias están desarrollando resistencia frente al astreonam y las cefalosporinas de tercera y cuarta generación mediante la producción de betalactamasas de espectro extendido. El primero de estos casos se reportó en Alemania en 1983. Luego este tipo de resistencia se fue difundiendo y actualmente *K. pneumoniae* y *E. coli* son los microorganismos más

frecuentemente asociados con producción de resistencia. La incidencia es variable; por ejemplo en un estudio en EU donde se encontró que el 9% de 906 aislados de enterobacterias eran cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido. Otros microorganismos que fácilmente desarrollan resistencia frente a cualquier antibiótico son *Pseudomonas* y *Acinetobacter* (5)

Desde el punto de vista clínico se considera que una bacteria es sensible a un antibacteriano cuando la concentración de este en el lugar de la infección es al menos 4 veces superior a la concentración inhibitoria mínima. Una concentración por debajo de CIM califica a la bacteria de resistente y los valores intermedios como de moderadamente sensibles. Los conceptos de sensibilidad y resistencia son absolutamente relativos y dependen tanto del valor de la localización de la infección como de la dosis y vías de administración de antibióticos (6,7)

En general todos los mecanismos de resistencia pre-existen o se modifican en la naturaleza ya sea por transferencia de genes de resistencia o por mutaciones, que pueden localizarse en el cromosoma bacteriano o plásmidos. Por esto se puede suponer que los nuevos agentes bacterianos tendrán actividad por un tiempo limitado, según la presión selectiva que este ejerza sobre la población bacteriana. La presión selectiva resulta de la administración de un nuevo agente antibacteriano que inhibe el crecimiento de microorganismos susceptibles pero selecciona cepas resistentes (8, 11, 14).

En la actualidad más del 40% de los pacientes hospitalizados recibe uno o más antibióticos; estos agentes se encuentran entre los medicamentos peor utilizados. Los primeros reportes de resistencia bacteriana a nivel mundial comienzan hace 40 años por lo que la OMS, crea un programa de Sistema Internacional de Vigilancia de la Resistencia en donde participan 53 países del mundo recomendando que al momento de elegir un antibiótico se debe tomar en cuenta varios factores, tales como la naturaleza de infección, farmacocinética y farmacodinamia de la droga y el tipo de microorganismo; conocer también los patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos de cada institución de salud. (9, 15).

Planteamiento del problema

En el caso de este hospital, es preocupante la multirresistencia de gérmenes aislados en pacientes hospitalizados ya que se han llegado a detectar cepas resistentes in vitro a absolutamente todos los antibióticos probados; por tanto el tener elaborado estadísticas actuales de la susceptibilidad y resistencia nos podría ayudar a crear programas de vigilancia en la administración de antibióticos de amplio espectro comparando cepas de estos mismos servicios y las publicadas en otros centros hospitalarios.

Justificación

La resistencia bacteriana es un fenómeno biológico natural, de modo que cada vez que se pone en uso un nuevo agente antimicrobiano en la práctica clínica, el laboratorio de microbiología detecta cepas resistentes.

La inquietud por este problema lo demuestra el examen de diversos aspectos del tema que se realizan en diferentes países expresando su preocupación por el uso excesivo e inadecuado de los antibióticos y la pérdida de su efectividad frente a múltiples microorganismos.

La rapidez con que surgen los microorganismos multirresistentes no es igual a la velocidad con que surgen nuevos antibióticos, por tanto, se concibe que pronto no habrá nuevos de estos agentes para tratar a pacientes con sepsis grave.

Para conocer cuáles son los antibióticos que no funcionan adecuadamente en el tratamiento de diversas infecciones hay que entender bien el problema de la resistencia bacteriana en cada hospital. Este problema es complejo ya que existe multitud de mecanismos mediante los cuales las bacterias se hacen resistentes a los diversos antibióticos, los cuales pueden presentarse simultáneamente en diversas cepas y traspasarse a otros microorganismos. La presencia de resistencia a diversos antibióticos se asocia con incremento a fracaso terapéutico, costo, estancia hospitalaria prolongada y alta mortalidad.

Es conocido que hay factores que contribuyen mayor mortalidad y resistencia como la edad mayor de 65 años, terapia con antibióticos en los últimos tres meses,

alcoholismo, enfermedad inmunosupresora, uso de corticoides, comorbilidad múltiple, estancia en UCI, ventilación mecánica, uso empírico de antibióticos inadecuados y uso de bloqueadores H2 entre otros.

Objetivos

1. Describir el comportamiento de resistencia bacteriana por servicio o piso de esta institución tomando en cuenta los cultivos positivos para gérmenes gram negativos y cocos positivos aislados por el laboratorio clínico.

Metodología

Diseño de Investigación

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo sobre la prevalencia de resistencia de antibióticos por área clínica en un período comprendido de 2002 al 2004.

Método

Criterios de inclusión

1. Se incluyeron a todos los microorganismos nosocomiales de bacilos gram-negativos y cocos gram-positivos aislados, reportados por el servicio de microbiología de este hospital, sin importar el servicio de procedencia.
2. Cultivos positivos que mostraron información completa para ser analizados.

Criterios de exclusión

1. Cultivos positivos de microorganismos extrahospitalarios.

2. Cultivos positivos repetidos aislados de un mismo sitio y sin modificación al patrón de resistencia a pesar de diferir en la fecha de toma de muestra. Cultivos positivos sin información completa para llevar a cabo su análisis.

Definición de variables

1. Germen aislado
2. Sensibilidad y resistencia del microorganismo de acuerdo con el desarrollo de bacilos negativos y cocos positivos
3. Cepas resistentes
4. Lugar de procedencia (piso o servicio)
5. Fuente de aislamiento: hemocultivo, cultivo de expectoración o secreción bronquial, herida quirúrgica, LCR, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido diálisis, líquido biliar, líquidos diversos, secreciones diversas, orina, cultivo de biopsia de tejido y mielocultivo.
6. Fecha de recolección de muestra
7. Ficha

Técnicas y procedimientos

Se recopilaron cultivos positivos nosocomiales de bacterias Gram-positivas y negativos en un período comprendido del 2002- 2004, reportados por bacteriología de este hospital y se dividieron por piso o servicio de procedencia y fuente de aislamiento obteniendo así la resistencia.

La información fue recopilada del Sistema Automatizado VYTEK BIOMEDICUX versión 2.0 instalado en el mismo lugar de procedencia y analizado por el sistema estadístico SPSS.

Definición de los Mecanismos de resistencia bacteriano

Las bacterias pueden llegar a ser resistentes a los antimicrobianos, por medio de uno o más de mecanismos: mutación, transducción, transformación y conjugación

Los tres primeros son relacionados principalmente, con la resistencia de cocos Gram. positivos como los *Staphylococcus* y los cuatro mecanismos son responsables de la resistencia en bacilos Gram. negativos (*E coli*.)

Mutación: es un fenómeno normal y espontáneo de las bacterias. Sin embargo , la administración de un fármaco y la presencia de mutantes resistentes, representa una multiplicación de los mismos, las cuales ya estaban presentes más que una atribución a la influencia mitogénica del antimicrobiano. La resistencia de las mutantes puede deberse a la elaboración de enzimas específicas que inactivan el fármaco, así como restricción para utilizar el medicamento.

Transducción: Proceso por medio del cual una bacteria se hace resistente con la intervención de bacteriófagos, los cuales transfieren la resistencia de una bacteria resistente a otra sensible.

Transformación: La célula bacteriana incorpora de su medio uno o más genes formados por otra bacteria.

Conjugación: Es uno de los más importantes mecanismos para adquirir resistencia antimicrobiana. Las bacterias se conjugan para pasar de una a otra, factores de resistencia simple o múltiple. Se necesita el contacto célula-célula, para el desarrollo de este proceso. Los factores R son generalmente citoplásmicos e independientes del cromosoma de la bacteria huésped. El factor RTF es un episoma que pasa por conjugación de una bacteria "macho" a una bacteria "hembra" a fin de transferirle resistencia antimicrobiana.

Los fragmentos de ADN, los cuales después de su penetración en la célula bacteriana receptora (F⁺) , se puede replicar independientemente del genoma de la bacteria huésped, o bien puede reproducirse integrado o no al cromosoma bacteriano. En este último caso se tiene un fragmento conocido como episoma. Los transposones, son residuos de ADN, los cuales se injertan en el ADN de la bacteria que los contiene. Esta acción es facilitada por un plásmido criptogénico. Por lo general este último es "tolerado" por la bacteria y no interviene en los mecanismos de resistencia bacteriana.

Los gérmenes donde puede presentarse con más frecuencia este fenómeno son : *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia*. Esto también puede efectuarse entre bacterias de la misma especie o entre otras más lejanas.

Análisis de resultados

De acuerdo al estudio realizado se describen 1180 cultivos positivos de microorganismos Gram-negativos y positivos tomados de pacientes exclusivamente hospitalizados de todas los servicios, reportados por el laboratorio de este hospital en un período comprendido del 2002 al 2004 encontrando los siguientes hallazgos:

Las Infecciones documentadas por tipo de aislamiento se obtuvieron con mayor frecuencia en Urocultivos 31.3%, seguido de Hemocultivo 16.7% y Cultivo de catéter 12.3%. (tabla 1).

Tabla 1. Tipo de aislamiento y frecuencia de cultivos positivos reportados en el laboratorio del 2002-2004

TIPO DE CULTIVO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Urocultivo	369	31.3
Hemocultivo	197	16.7
Cultivo catéter	145	12.3
Herida quirúrgica	135	11.2
Secreción diversa	83	7.0
Expectoración	62	5.3
Líquido peritoneal	58	4.9
Líquido diverso	45	3.8
LCR	32	2.7
Líquido biliar	27	2.3
Líquido pleural	14	1.2
Biopsia y tejido	11	0.8
Diálisis peritoneal	4	0.3
Mielocultivo	2	0.1
Total	1180	100

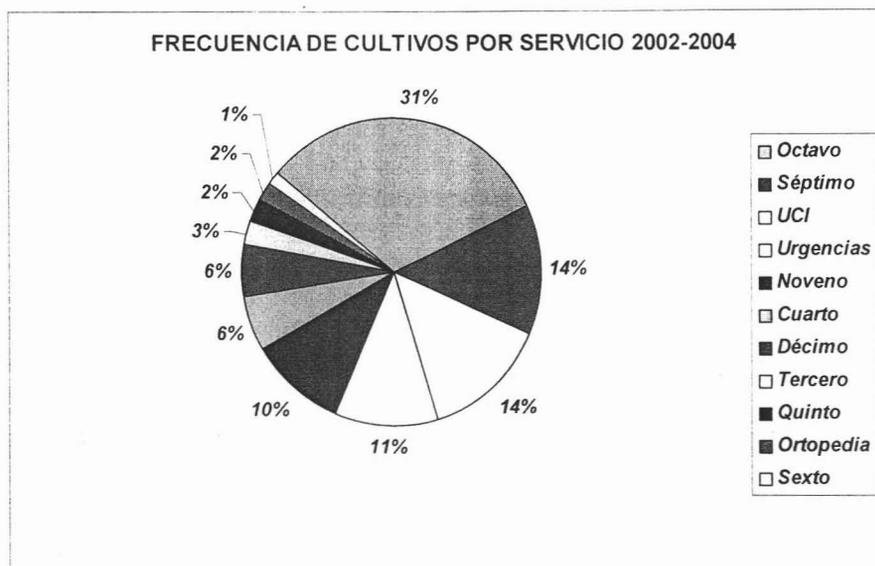
En los cultivos obtenidos existió una mayor frecuencia de aislamiento de bacterias Gram-negativas: *E. Coli* 32.4%, *P. aeruginosa* 17.1%, y menor presentación en cocos Gram-positivos *S. epidermidis* 10.3%, *Streptococcus spp* y otros Gram. negativos como *K. neumoniae* 5.5%, *Enterobacter cloacae* 5.5%. (Tabla 2)

Tabla 2. Descripción de la frecuencia de microorganismos que indica el porcentaje de aislamiento en el laboratorio 2002-2004

MICROORGANISMO	NUMERO DE CULTIVOS	PORCENTAJE
<i>Escherichia coli</i>	382	32.4
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	202	17.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	121	10.3
<i>Streptococcus spp</i>	95	8.1
<i>Enterobacter cloacae</i>	65	5.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	65	5.5
<i>Staphylococcus spp</i>	59	5.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	53	4.5
<i>Stenotrophomona maltophila</i>	33	2.8
<i>Proteus mirabilis</i>	24	2.0
<i>Morganella morganii</i>	18	1.5
<i>Citrobacter freundii</i>	16	1.4
<i>Klebsiella spp</i>	16	1.4
<i>Pseudomona spp</i>	11	0.9
<i>Serratia marcescens</i>	9	0.8
<i>Burkholderia cepacia</i>	3	0.2
<i>Proteus vulgaris</i>	2	0.2
<i>Enterobacter spp</i>	2	0.2
TOTAL	1180	100

El servicio con mayor cantidad de cultivos positivos fue el área de Medicina Interna 31.9% (8° piso), seguida Cirugía General 13.6% (7° piso) y la Unidad de Cuidados Intensivos 13.5% (2° Piso). Figura 1.

Figura 1. Frecuencia de toma de cultivos positivos por sala hospitalaria

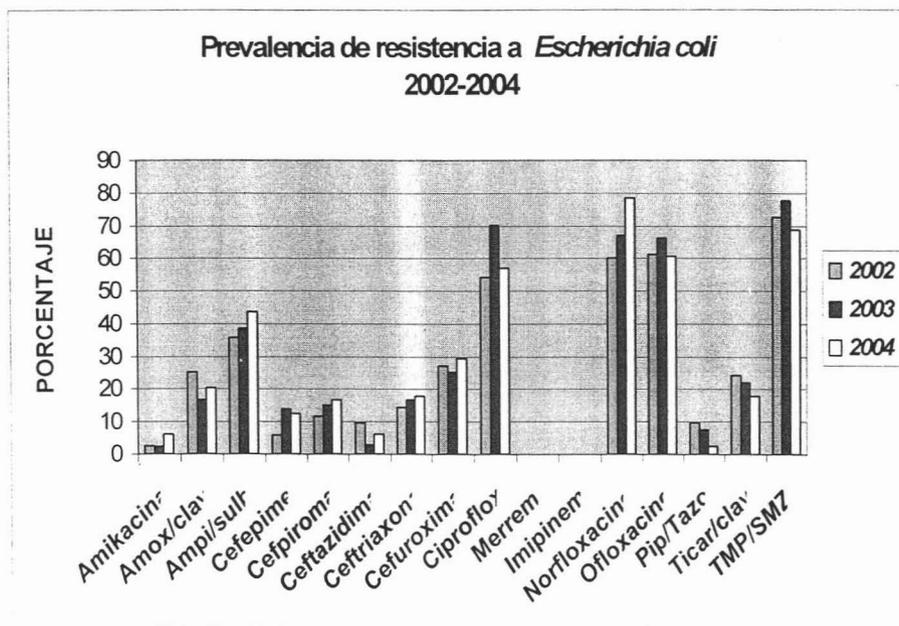


La resistencia de antibióticos a lo largo del tiempo para *E. Coli* es alta en el grupo de quinolonas, principalmente para ciprofloxacino con un incremento en el 2003 llegando a tener resistencia del 62% sin mostrar gran diferencia para el resto de estos antibióticos como ofloxacino. Las cefalosporinas en general mostraron incremento global del 2002 al 2004 considerando el pico de resistencia en 2003, tienen buen porcentaje de cobertura para Ceftazidima y Cefepime (12.5%, 6.2%, respectivamente) no así para ceftriaxona, cefuroxima y cefpiroma (17.8%, 29.4%, 16.9% respectivamente).

Para los derivados piperazínicos de la ampicilina el tiempo fue favorable , para la piperazilina- tazobactam la resistencia disminuyo del año 2002 (9.7%) al 2004; el grupo de los carbapenems mostro durante los tres años una adecuada cobertura sin encontrar resistencia significativa.

Una buena opción de tratamiento para esta son las combinaciones con inhibidores β -lactámicos como Amoxicilina-clavulanato con resistencia del 20% en el 2004, que incluso comparada con el 2002 disminuyó. Figura 2.

Figura 2. Comportamiento de resistencia de antibióticos en *Escherichia coli* reportada del 2002 al 2004.

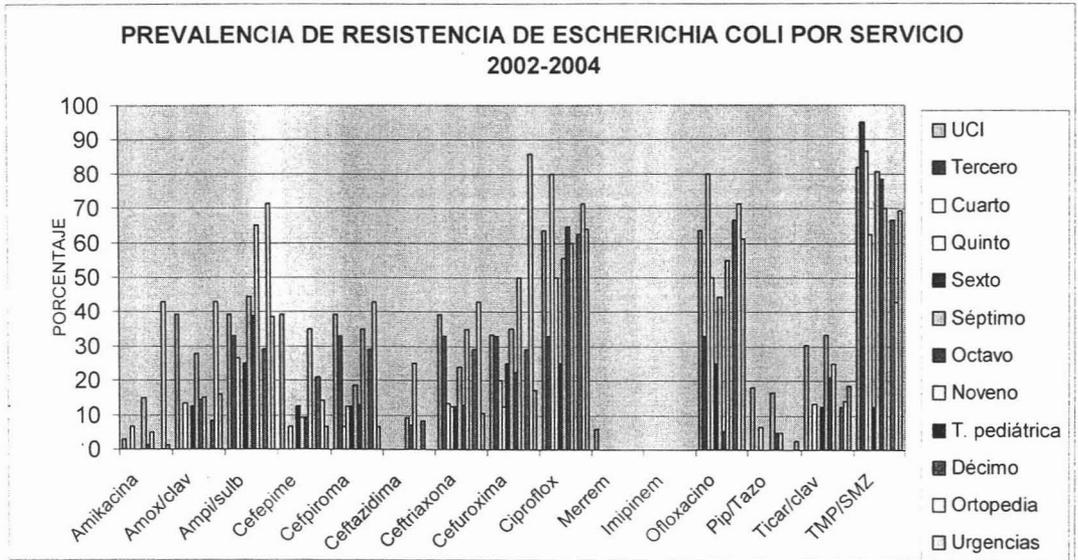


En *Escherichia coli* el comportamiento promedio de los 3 años en todos los servicios fue predominantemente resistente a quinolonas específicamente en ciprofloxacino sin encontrar gran diferencia con ofloxacino. Los servicios evidentes de este hecho fue en Ortopedia (71%), Medicina Interna correspondiente a 8° piso (64.7%) y Unidad de

Cuidados Intensivos (63.6%). En otros servicios como en Ginecología y Obstetricia o 6° piso y Cirugía plástica o 3° piso tienen baja resistencia por lo que siguen siendo buena opción de manejo (20%, 33% respectivamente). Las cefalosporinas de 2ª generación se reportaron altamente resistentes, cefuroxima en el servicio de Ortopedia (85.7%), en Pediatría y Cirugía general (50%.33% respectivamente), los pisos restantes tienen resistencia <30%. Las cefalosporinas de 3ª generación con resistencia baja en general, ceftazidima en la sala de Pediatría, Cirugía general y Oncología tuvieron 25%, 9.2% y 8.3% respectivamente. Mayor consideración para Ceftriaxona, resistente en Ortopedia 42.8%, Unidad de Cuidados Intensivos 39.3% y Pediatría 35%. Las cefalosporinas de 4ª generación como ceftiproma en Ortopedia 42.8%, Unidad de cuidados intensivos 39.3%, Cirugía plástica 33%. En carboxipenicilinas como ticarcilina-clavulanato la resistencia fue mayor en Cirugía General 33.3%, seguido de Unidad de Cuidados Intensivos 30.3% y Pediatría 25%. Piperacilina-tazobactam se comportó favorable en general con resistencia en UCI 18.1%, Cirugía general 16.6% y Neurocirugía 6.6%.

Respecto a aminoglucósidos como monoterapia no está indicado para ningún tipo de bacterias y debe ser considerado al utilizarlo como sinérgico. El reporte de resistencia fue mayor en Ortopedia 42.8%, Cirugía general 14.8% y Neurocirugía 6.6%. En carbapenems no se mostró resistente en los diferentes servicios. Figura 3

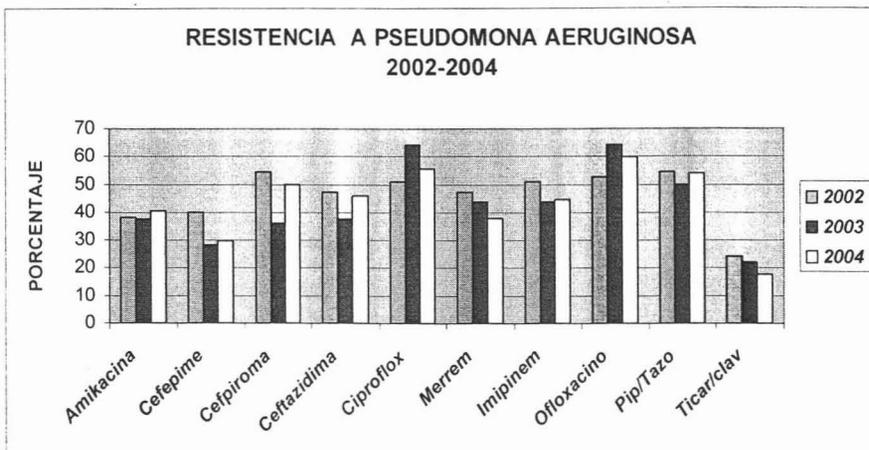
Figura 3. Muestra la resistencia de antibióticos para *Escherichia coli* en todos los servicios



La *Pseudomona aeruginosa* es el segundo microorganismo reportado en esta serie de cultivos; tiene alta resistencia para todos los antibióticos embargo tendió a disminuir. Respecto a las quinolonas mostró resistencia del 2002 al 2004 (55.4% y 50.9% respectivamente).En cefalosporinas de 4ª generación, cefpiroma presentó mejoría en resistencia de 2002 al 2004 54.5% vs 50%. Cefepime comparativamente también disminuyó de manera considerable 40% vs 29.7%. En carbapenems a pesar de tener resistencia alta en esta serie, muestra disminución del 47.2% al 37.8% respecto a meropenem sin gran diferencia para imipenem del 2002 al 2004. En Piperacilina-tazobactam se mantuvo persistentemente alta a lo largo del estudio sin modificación en el porcentaje de resistencia (54 %). En Ticarcilina- clavulanato obtuvo la mayor susceptibilidad , la resistencia comparativa en los tres años disminuyó de 24.2% a

17.8%. Los aminoglucósidos incrementaron su resistencia, específicamente amikacina de 38.1 a 40.5%. Figura 4.

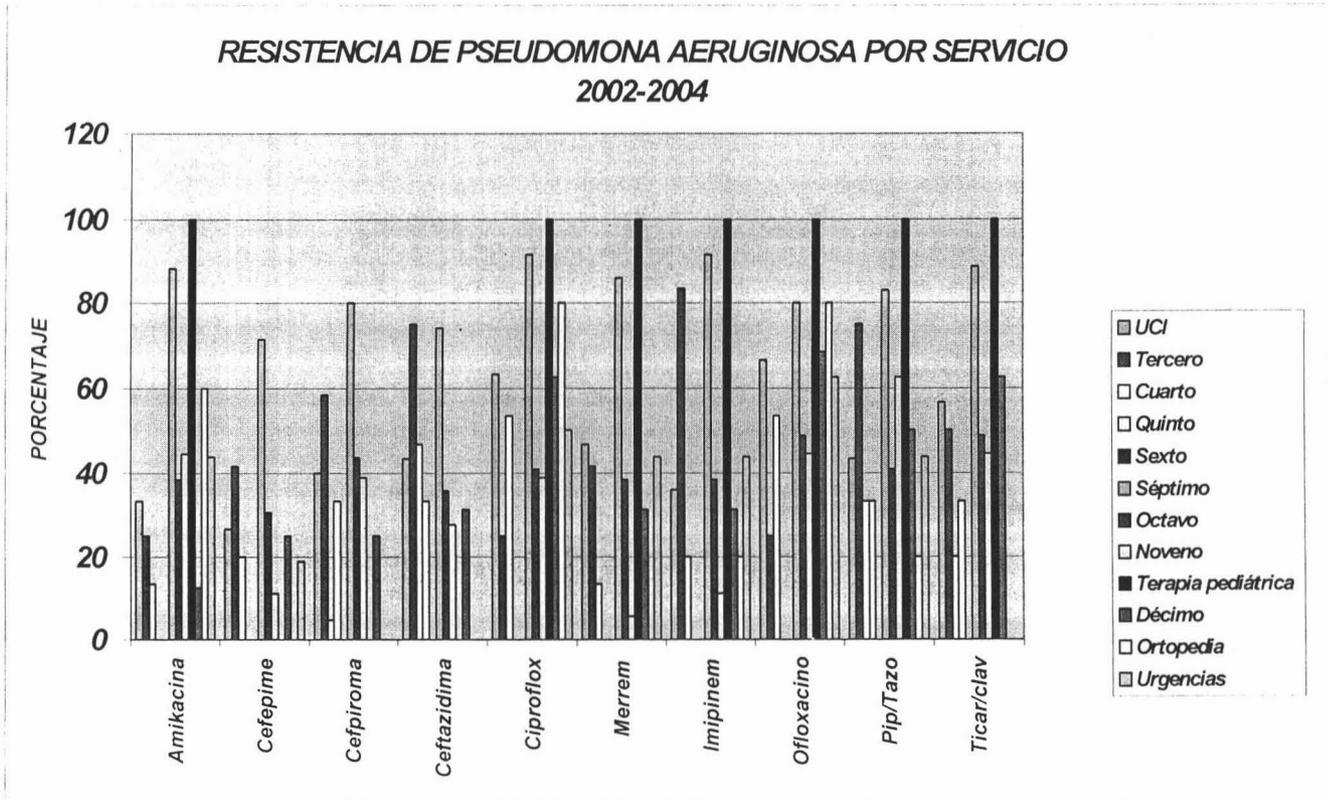
Figura 4. Resistencia de antibióticos de *Pseudomona aeruginosa* documentadas en el período 2002-2004



Pseudomona aeruginosa se mostró multiresistente para todos los servicios. en el grupo de quinolonas como el ciprofloxacino, en Cirugía general tuvo 91.4%, Ortopedia 80% y UCI 63.3%. En cefalosporinas de 3ª generación como ceftazidima, Cirugía plástica ocupó el 75% seguido de Cirugía general 74.2% y Neurocirugía 46.6%. En cefalosporinas de 4ª generación como cefpiroma, Cirugía general presentó el 80%, Cirugía plástica 58.3%. octavo piso 43.5%. Cefepime obtuvo en Cirugía general resistencia de 71.4% , Cirugía plástica 41.6% y Medicina Interna 30.7%. Carbapenems como meropenem el primer lugar lo ocupó Terapia pediátrica 99%, Cirugía general 85.7%. UCI 46.6%. En Piperacilina – tazobactam la resistencia para Terapia pediátrica 99%, Cirugía general y Ortopedia 80%. Cirugía plástica 75%. En carboxipenicilinas, Ticarcilina – clavulanato en Terapia pediátrica la resistencia fue de 99%. Cirugía general

88.5% y Oncología 62.5%. Aminoglucósidos fue altamente resistente en Terapia pediátrica, Cirugía general y Ortopedia (99%, 88%, 60% respectivamente). Figura 5

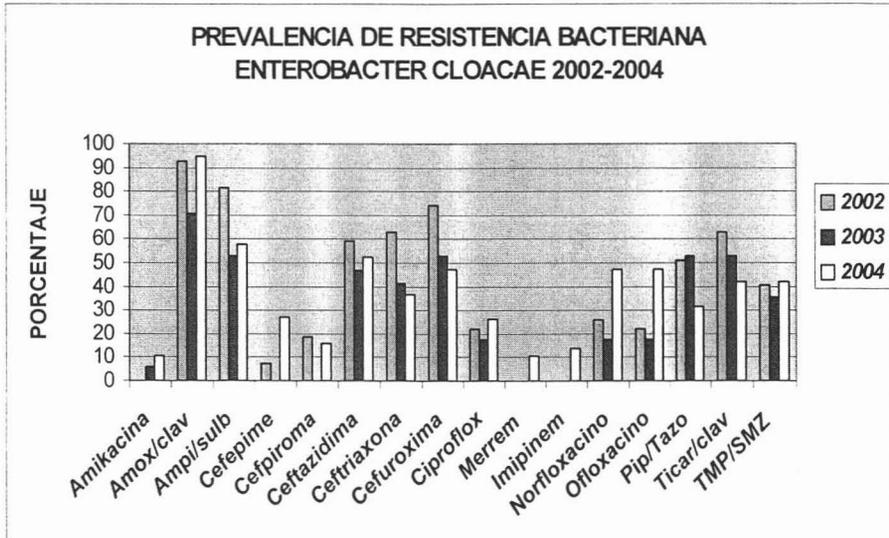
Figura 5. Muestra la resistencia de antibióticos a *Pseudomona aeruginosa* por cada área de Servicio hospitalario del 2002 al 2004



Las enterobacterias por su mecanismo de resistencia a los antibióticos inhibidores de β -lactamasas no se recomienda su empleo que como lo muestra la gráfica, tienen pobre susceptibilidad por tanto, la cobertura de antibióticos para este tipo de microorganismo debe ser con otros antibióticos.

Puntualmente en *Enterobacter cloacae*, las quinolonas presentaron resistencia en ciprofloxacino disminuida de 2002 vs 2004 (22.2% a 26%) comportandose semejante a ofloxacino, en esta serie continúan en consideración como buena opción terapéutica. Las cefalosporinas en el 2004 tuvieron mayor susceptibilidad. Las de 2ª generación como cefuroxima disminuyó del 2002 a 2004, 74% y 47.3 % respectivamente. Las de 3ª generación considerablemente mejoró los porcentajes en la resistencia; ceftriaxona obtuvo 62.9% vs 36.8 y ceftazidima de 59.2 a 52.6%. Las de 4ª generación como cefpiroma disminuyó de 18.5 a 15.7%, sin embargo dramático incremento en la resistencia en cefepime del 2002 al 2004 con 7.4 a 26.9%. Los carbapenems no mostraron resistencia en este tipo de bacteria. Figura 6

Figura 6. Resistencia de *Enterobacter cloacae* en cultivos de pacientes hospitalizados en 2002 a 2004.



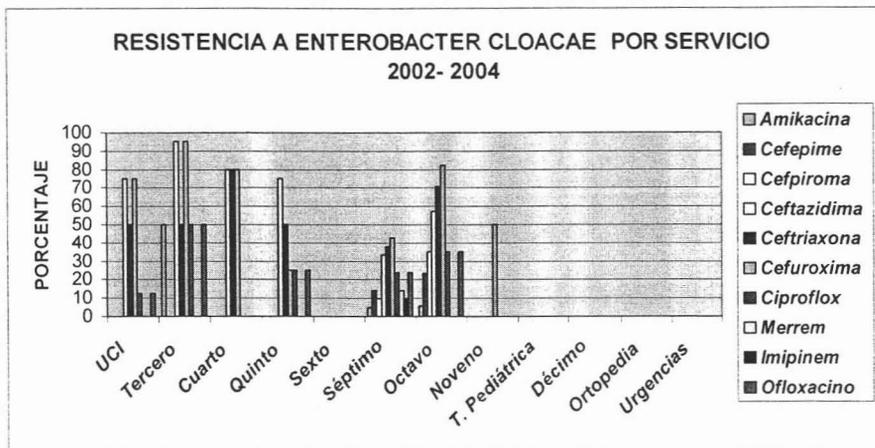
De acuerdo a los diferentes servicios la prevalencia de resistencia en *Enterobacter cloacae* tuvo gran diversidad, para quinolonas como ciprofloxacino fue más resistente en Cirugía plástica 50%, Medicina Interna 35%, Cardiología, Oftalmología y ORL 25%, estos últimos tres servicios pertenecen al área del 5° piso.

Las cefalosporinas de 2ª generación como cefuroxima tuvieron mayor resistencia en Cirugía plástica, Medicina Interna, Neurocirugía en 95%, 82.3%, 80% respectivamente.

En cefalosporinas de 3ª generación, ceftriaxona sucedió considerablemente en Neurocirugía 80%, Medicina Interna 70.5%, UCI, Cirugía plástica y Cardiología, Oftalmología y ORL en el 50% de los casos.

En el grupo de carbapenems el único piso que mostró resistencia fue Cirugía general en el 14.2% de los cultivos, en servicios restantes no se obtuvieron casos resistentes documentados.

Figura 7. Resistencia de *Enterobacter cloacae* en cultivos de pacientes hospitalizados en 2002 a 2004.



Respecto a las bacterias Gram. positivas, la frecuencia de resistencia en *Staphylococcus aureus* existe total resistencia para penicilina y ampicilina que se incremento del 80% a 100% en el período de seguimiento.

En macrólidos como la clindamicina la resistencia es baja sin embargo del 2002 al 2004 incremento del 10 al 20% respectivamente.

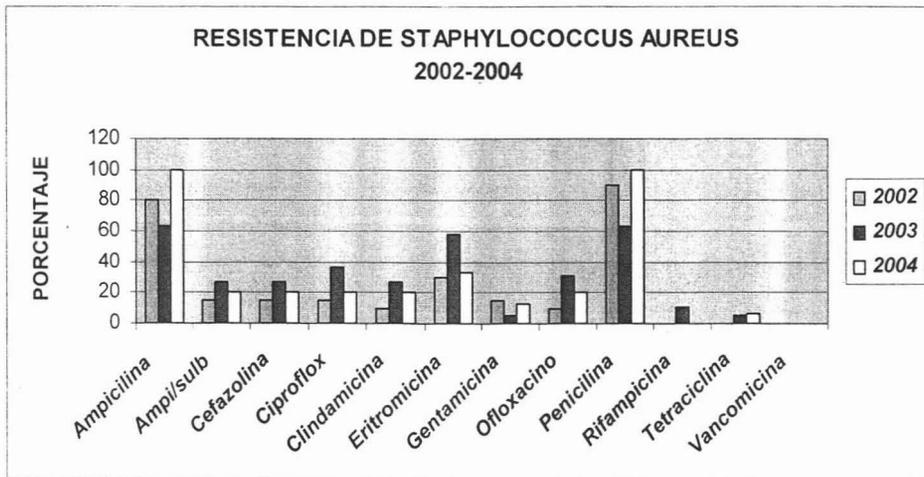
En los antibióticos macrocíclicos como la rifampicina a pesar de mostrarse como excelente candidato a empleo, su mecanismo en las bacterias es únicamente de inhibición de crecimiento por lo que su uso no es recomendado

Las tetraciclinas a pesar de ser consideradas como antibióticos de amplio espectro las indicaciones hospitalarias no son consideradas por su inaccesibilidad por vía parenteral, alta toxicidad y desarrollo de resistencia.

Lo más evidente de esta bacteria es la gran susceptibilidad para vancomicina en el estudio no se reportaron casos resistentes. Figura 8

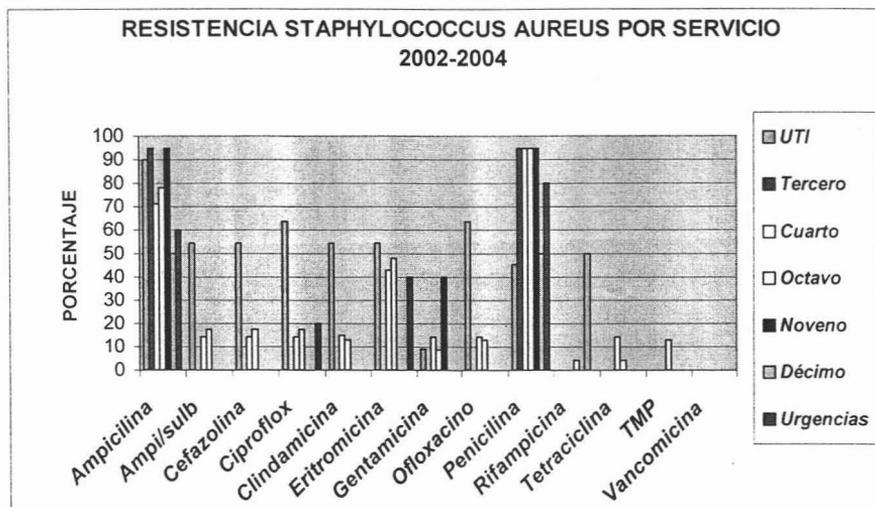
**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Figura 8. *Staphylococcus aureus* no muestra resistencia a vancomicina en el periodo de 2002-2004.



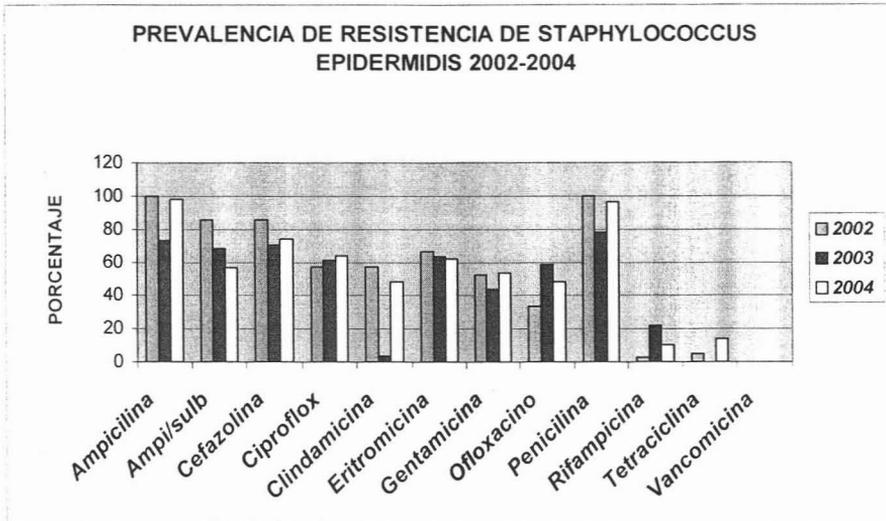
Por área de servicio *Staphylococcus aureus* se mostró más resistente para macrólidos como la clindamicina en UCI 54.5%, Neurología 14.7%, Medicina Interna 13%
 Las cefalosporinas de 1ª generación como la cefazolina en áreas críticas como UCI 45.5%, Medicina Interna 17.3% y Neurología 14.2%
 Con vancomicina en ningún piso hubo evidencia de resistencia. Figura 9.

Figura 9. *Staphylococcus aureus* muestra ausencia de resistencia a vancomicina en todas las áreas de pacientes hospitalizados del 2002-2004.



Cabe mencionar que en otro tipo de cocos como *Staphylococcus epidermidis* *Staphylococcus coagulasa* negativos y *Streptococcus spp* tampoco marcaron resistencia a vancomicina figura 10.

Figura 10. La resistencia de *Staphylococcus epidermidis* a vancomicina no se presentó en el 2002-2004.

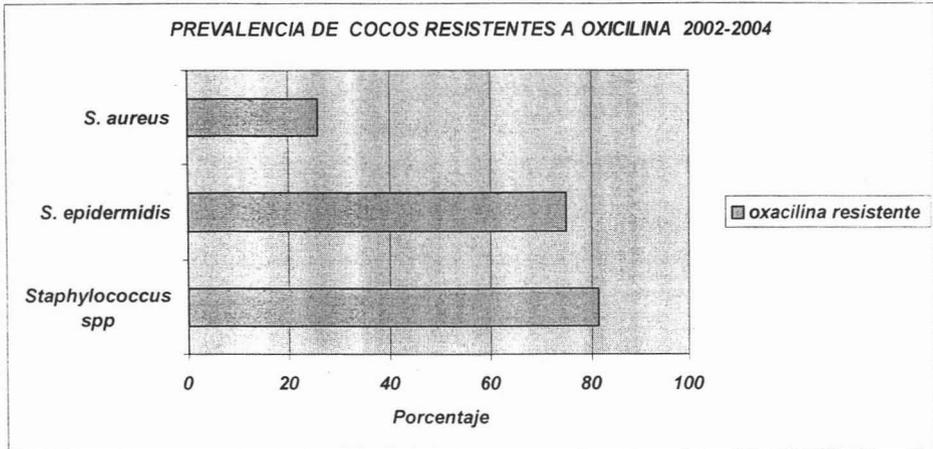


El porcentaje de resistencia a oxacilina en *Staphylococcus aureus* (meticilina resistente) en

este estudio en todas las áreas del hospital fue 25.9% .

En *Staphylococcus epidermidis* el porcentaje fue de 75% y mayor proporción para *Staphylococcus spp* 80%.

Figura 10. Porcentaje de resistencia de *Staphylococcus* a oxacilina en 3 años



Discusión:

La resistencia antimicrobiana se ha incrementado en todo el mundo y se ha convertido en un reto clínico cada vez más serio. El problema se ha presentado tanto para microorganismos Gram. positivos como para negativos, cuales son considerados de mayor severidad.

Uno de los objetivos que indica la Organización Mundial de la Salud para el adecuado uso de un antimicrobiano es que el médico debe recibir información oportuna y pertinente sobre la prevalencia de resistencia en el establecimiento de atención a la salud que ejerce. Por tanto, estos resultados darán al clínico facilidad para escoger un medicamento con actividad contra los agentes patógenos más probables y con menos posibilidades de causar efectos adversos o de promover la resistencia.

De acuerdo al hallazgo microbiológico de los cultivos analizados en este estudio, se encontró que la prevalencia de microorganismos en orden de frecuencia fueron *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus epidemidis*, *Enterococcus cloacae* y *S. aureus*. Esta descripción de la prevalencia de microorganismos en este hospital, es

semejante a otras centros del país; como lo encontrado en cultivos de microorganismos nosocomiales en el Hospital General de México (16) (17). Estos microorganismos cada día menos susceptibles, son citados por varios autores como marcadores de resistencia al uso incorrecto e indiscriminado de antibióticos. El análisis de todos ellos permite apreciar que los principales problemas se relacionan con las cefalosporinas de tercera generación y quinolonas. Por lo que Safdar y Maki consideraron importante tomar en cuenta a la hora de diseñar protocolos de tratamiento (18)

El piso que reportó mayor cantidad de cultivos fue la sala que corresponde a Medicina Interna probablemente por la mayor cantidad de pacientes con co-morbilidades y conciencia para toma de cultivos. El área de Unidad de cuidados intensivos tuvo menor frecuencia a la reportada en otros centros de México sin embargo el tipo de aislamiento no tuvo diferencia (17). El servicio más afectado en cuanto a prevalencia de resistencia fue Cirugía general seguido de Ortopedia y UCI, por lo que se debe considerar mayor vigilancia o apoyo por el comité de infecciones nosocomiales de este hospital.

La resistencia de antibióticos a nivel hospitalario, las quinolonas no son una buena opción para iniciar terapia antimicrobiana en pacientes en donde se sospechen infecciones por microorganismos gram-negativos o aquellos pacientes que se encuentren en los servicios de Medicina Interna, UCI, Ortopedia, Cirugía general; sin embargo en Cirugía plástica y Gineco-obstetricia dada su menor resistencia se puede considerar como opción terapéutica de primera línea.

Las cefalosporinas son un antibiótico que tiene amplia cobertura, pero debido a su similitud a los β -lactámicos para crear una rápida resistencia, el uso de estos medicamentos debe estar normado según los patrones de susceptibilidad que se reportan en cada área hospitalaria; podemos mencionar la alta tasa de resistencia para cefalosporinas de 2ª generación en los servicios de Ortopedia, Pediatría y Cirugía general. para las cefalosporinas de 3ª generación, Cirugía plástica, Cirugía general 74.2% y Neurocirugía. Con respecto a las cefalosporinas de 4ª generación debemos concluir que debido a su adecuada cobertura contra microorganismos multirresistentes de adquisición mayormente nosocomial su uso debe estar principalmente restringido para infecciones positivas a pseudomonas mencionando al cefepime como una mejor opción debido a menor tasa de resistencia en esta familia de antibióticos.

El grupo de los carbapenems continua siendo en términos generales una buena opción para el tratamiento de infecciones nosocomiales, la resistencia mostrada para *E coli* y otras enterobacterias fue baja. A pesar de sus propiedades antipseudomónicas la resistencia fue mayor a la de otros grupos de antibióticos por lo que podemos considerarlos como una segunda opción terapéutica.

Para piperacilina-tazobactam es una adecuada opción terapéutica para *E. coli* y otras enterobacterias siendo intermedia para *P. aeruginosa*.

La mejor opción de tratamiento para *Pseudomonas* es Ticarcilina-clavulanato, por lo que debe ser considerada la primera línea de tratamiento en cepas multirresistentes o en aquellas áreas en donde exista un mayor reporte de cultivos.

Los aminoglucósidos reportan baja resistencia de manera global para bacterias gram-negativas, pero debido a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas su uso debe ser recomendado en conjunto para sinergizar su poder antimicrobiano y minimizar sus efectos adversos.

Enterobacter cloacae evidenció resistencia a β -lactámicos debida principalmente a la producción de β -lactamasas codificadas cromosomicamente o en plásmidos, por lo que la terapia debe hacerse guiada por estos fenómenos. Las opciones terapéuticas deben ser basadas en el conocimiento de los mecanismos de resistencia así como en la susceptibilidad por lo que la mejor opción son quinolonas, cefalosporinas y carbapenems. La literatura muestra que el uso indiscriminado de cefalosporinas de tercera generación, específicamente para aquellos pacientes con neutropenia y fiebre que utilizan ceftazidima y amikacina ha contribuido sustancialmente al problema del desarrollo de enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido por lo que ahora es necesario el uso de carbapenémicos que podría finalmente contribuir a la selección de Gram-negativos productores de carbapenemasas, sumándose a los problemas de resistencia actuales (19).

Para los cocos gram-positivos aislados en este estudio, la importancia radica en la ausencia de resistencia para vancomicina, por lo que el uso de otros glucopéptidos no se justifica a menos que el paciente no tenga una vía de aplicación parenteral central o que presente efectos adversos, toxicidad o hipersensibilidad por este medicamento, como Síndrome de cuello rojo, neutropenia y eosinofilia transitoria, fiebre de origen farmacológico u ototoxicidad. El porcentaje para resistencia a oxacilina para *Staphylococcus aureus* es una

traducción de infección completamente nosocomial en este hospital que aún es bajo, por lo que tenemos como opción de tratamiento las cefalosporinas de primera generación como cefazolina y β -lactámicos como ampicilina sulbactam, no así para *Staphylococcus spp* y para *S. epidermidis* que muestran resistencia elevada para oxacilina y cuya opción en este caso de primera línea se considera la vancomicina. Es de sorprenderse que en Estados Unidos en 1975 se reportaron *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes en 2.5% y para 1991 ya reportaban 29%. Los resultados obtenidos en este análisis respecto a la sensibilidad a oxacilina comparados con lo reportado por Calderón – Jaimes y col (20) fue menor resistencia (14%) para su estudio comparado con este hospital (25.9%), *Staphylococcus spp* se reportó 100% resistente vs 80% en este nosocomio, considerando que la morbilidad por este último microorganismo es mayor la terapia de primera línea es vancomicina.

Conclusion:

1. En este hospital no se encontraron resistencia de cocos positivos a vancomicina
2. *Staphylococcus aureus* tiene aún buen porcentaje de susceptibilidad a oxacilina por la que existen otras opciones de tratamiento para evitar futuras resistencias a vancomicina por lo que no se justifica el uso de otros glucopéptidos a menos que cause efectos adversos, hipersensibilidad o toxicidad..
3. El porcentaje de resistencia de los antimicrobianos a *Pseudomona aeruginosa* es alto en todos los antibióticos el medicamento con menor resistencia fue ticarcilina-clavulanato y cefepime.
4. En *Enterobacter cloacae* el empleo de cefalosporinas de quinolonas, 4ª generación y carbapenems son de primera opción y evitar uso de cefalosproinas de 3ª generación
5. Los sitios de mayor aislamiento fue en urocultivo, cateter y hemocultivo por lo que se debe hacer más énfasis en vigilancia respecto a la indicación en su colocación y la duración de catéteres
6. Los pisos que deben tener más vigilancia en cuanto al empleo de antibióticos son : Cirugía general. Ortopedia y UCI.

Bibliografía

1. Fernando Fernández Reverón, Jorge López Hernández, Liada Maria Ponce Martínez, et al. Resistencia Bacteriana. Rev. Cubana Med Milit 2003; 32 (1): 44-48
2. Soller MH, Sherman G, Ward S. Et al: Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999; 115: 462-474
3. Carmeli Y Troillet N Karchmer AW et al: Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Arch Intern Med 1999; 159: 1127- 1132
4. Moellering RC: A novel antimicrobial agent joins the battle against resistant bacteria. Ann Intern Med 1999; 130: 155- 157.
5. Levy SV : Multidrug resistance a sign of the times. N Engl J Med 1998; 338: 1376.1378
6. P. Priest, P Ydkin, C. McNulty et al: Antibacterial prescribing and antibacterial resistance in English general practice: cross sectional study. BMJ 2001; 323: 1037-41
7. Bairaind Groossens H, Tulkens PM, DeMeyere M. DeMol et al: A public compaign for a more racional use of antibiotics. Clin Microbiol Infect Dis 2001; 7 (suppl 1): 1-39.
8. Wise R, Hart C. Cars O, Strculens M et al: Antimicrobial resistance. BMJ 1998; 317: 609-10
9. Van Weel G. Grunsven P. Resistance to prescribing and to antibiotics. Lancet 1999; 354; 1052
10. Eduardo León Jaramillo. Resistencia bacteriana a los antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Caldas, 1992-1996; 1999; 27: 69-76

11. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, Assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730- 1754.
12. Guzman-Blanco M, Casellas , Sadser HS. Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America. The giant is awakening. *Infect Dis clin North Am.* 2000, 14: 67-81
13. Antibiotic Resistente Rockville: US Food and Drug Adiminstration 2003; Feb 5.
14. John P Burke. *JAMA*, 1998; 280 (14): 1270-71
15. Acar JF Consequences of bacterial resistance to antibiotics in medical practice. *CLin Infec Dis.* 1997; 24 (suppl): S17-S18.
16. Vega Vera A, Zavala Pineda M, Rivera Benitez et al. Infecciones nosocomiales con gérmen aislado en el Servicio de Infectología del Hospital General de México del Hospital General de México. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2003; 3 (23) 81-87
17. Ponce de León-Rosales SP, Molinar- Ramos F, Dominguez- Cherit G, Rangel Frausto MS et al Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study, *Crit Care Med* 2000; 28: 1316-1321.
18. Saldar N, Mki DG The commonality of risk factors for nosocomial colonizationan infection with antimicrobial- resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002; 136: 834-844.
19. Edgar Cruz García, Ma Guadalupe Miranda Novales Perdiendo la batalla: resistencia antimicrobiana en enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEES) y estrategias de control. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2005; 25 (1).
20. Ernesto Calderón –Jaimés, Luz E Espinosa de los Monteros, Renata Avila- Beltrán Epidemiology of drug reistance: The case of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci infections. *Salud pública Mex* 2002; 44 (2): 108-112.