



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION

SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN

PEDIATRIA

**CAMBIOS EN LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN LOS PACIENTES DEL
SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL PEDIATRICO
MOCTEZUMA**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR

DRA. MARIA ROSA MACEDO EVARISTO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA

DIRECTOR DE TESIS

DR JAVIER LOPEZ CASTELLANOS

2008



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.

**CAMBIOS EN LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN LOS PACIENTES DEL
SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL PEDIATRICO
MOCTEZUMA**

Dra. Maria Rosa Macedo Evaristo

Vo. Bo.

Dra Laura Lydia López Sotomayor

Profesora Titular del Curso de
Especialización en Pediatría

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

**CAMBIOS EN LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN LOS PACIENTES DEL
SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL PEDIATRICO
MOCTEZUMA**

Dra. Maria Rosa Macedo Evaristo

Vo. Bo.

Dr. Javier López Castellanos

Director de tesis

Jefe de Servicio de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica
del Hospital Pediátrico Moctezuma

DEDICATORIA

En primer lugar a Dios por darme la oportunidad de existir.

A mis padres por su apoyo incondicional en la realización de mi carrera, por sus cuidados, por sus desvelos.

A mis hermanas por estar conmigo y apoyarme en cada etapa de mi vida.

A mis niños Pame, Emir, Pavel, Caro, Dulce, porque sus sonrisas son la alegría de mi vida.

A Isra por haber llegado en el mejor momento, por escucharme, por apoyarme.

Y a todos los niños del mundo, sanos y enfermos, por dejarme aprender de ellos y porque son la fuerza que me impulsa a ser mejor profesionalista día a día.

INDICE

RESUMEN

I. INTRODUCCION.....	1
II. MATERIAL Y METODOS.....	21
III. RESULTADOS.....	23
IV. DISCUSION.....	27
V. CONCLUSIONES.....	30
VI. REFERENCIAS BIBIOGRAFICAS.....	31

ANEXOS

RESUMEN

La resistencia antimicrobiana se define como una condición microbiológica caracterizada por la capacidad natural o adquirida de una cepa bacteriana de permanecer refractaria a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico. Esta resistencia ha sido reconocida en el mundo desde hace más de 50 años, y ha llevado a un aumento en la morbilidad, mortalidad y costos en las unidades de salud. Tanto organismos grampositivos como gramnegativos han demostrado excelente capacidad para debilitar la efectividad de uno o más agentes antimicrobianos, inclusive hay microorganismos que han desarrollado multiresistencia sobre todo gramnegativos como *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, especies de *Salmonella*, y algunos grampositivos como *Staphylococcus*, *Enterococcus* y especies de *Streptococcus*. Dentro de los estudios realizados para evaluar la resistencia antimicrobiana se ha observado incremento en la resistencia de *S. aureus* de 35% a 65% para el año 2002. Los enterococos y *S. aureus* han incrementado su resistencia a la vancomicina en los últimos años. *Pseudomonas aeruginosa* ha incrementado su resistencia a amikacina, gentamicina, ciprofloxacino, ceftazidime, imipenem, meropenem y piperacilina. A partir de 1980 se han detectado bacterias gramnegativas productoras de betalactamasas de espectro extendido, lo que les confiere multiresistencia, dentro de estas se encuentran la familia de Enterobacteriaceae y cepas de *Klebsiella pneumoniae*. El fenómeno de resistencia antimicrobiana está presente tanto a nivel intrahospitalario como en bacterias adquiridas en la comunidad.

Objetivo: Evaluar los cambios que hay en la resistencia antimicrobiana en los aislamientos de cultivos realizados a los pacientes que ingresan al servicio de Terapia Intensiva del Hospital Pediátrico Moctezuma.

Material y métodos: Se realizó un estudio de investigación clínica, observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo y analítico. Se revisaron todos los expedientes clínicos de pacientes ingresados al servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma en el periodo comprendido de Enero 2004 a Diciembre 2006, de cualquier sexo, sin importar el grupo de edad ni el diagnóstico de ingreso. Se excluyeron los expedientes clínicos de pacientes a quienes no se les tomaron cultivos durante su estancia en Terapia Intensiva. Se revisaron los resultados de los diferentes cultivos tomados, los microorganismos aislados en cada uno, y la resistencia antimicrobiana se valoró con base en el antibiograma tanto para gérmenes grampositivos como gramnegativos. Los datos se procesaron mediante el programa SPSS-15 y hoja de cálculo de Excel y se reportaron mediante tablas y gráficos. Se le realizó estadística descriptiva con media, mediana, moda, desviación estándar en cada caso pertinente y comparación para estadística analítica con Chi-cuadrada.

Resultados: Se revisaron 637 cultivos de 166 expedientes de pacientes ingresados al servicio de Terapia Intensiva del Hospital Pediátrico Moctezuma. El Cultivo que más se tomó en los 3 años fue Hemocultivo, seguido de Urocultivo y Coprocultivo, y dentro de los microorganismos aislados para el año 2004 fue *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus epidermidis*, y para el año 2005 y 2006 *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Se encontró incremento en la resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae* a Ampicilina/Sulbactam, Ampicilina, Cefalotina, Cefazolina, Gentamicina y Piperacilina. *Escherichia coli* mostró además resistencia a Cefotaxina, Cepodoxime, Ceftazidima y Ceftriaxona. *Klebsiella pneumoniae* mostró incremento de resistencia a Ampicilina, Cefotaxima, Cepodoxime, Ceftazidima y Ceftriaxona. Alcaligenes especies mostró incremento en la resistencia a Cefalotina y Cefazolina. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* fueron productores de betalactamasas de espectro extendido en casi la totalidad de las cepas aisladas. Dentro de los gérmenes grampositivos los que mostraron resistencia antimicrobiana fueron *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus haemolyticus* a antibióticos como Amoxicilina/Clavulanato, Cefalotina, Cefazolina, Cefotaxima, Ciprofloxacino, Claritromicina, Clindamicina, Eritromicina, Gentamicina, Oxacilina, Penicilina, e inclusive hay cepas resistentes a Imipenem, sin embargo esta resistencia es la misma durante los 3 años estudiados, no hubo diferencia significativa.

I. INTRODUCCION

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Después de la introducción de los antibióticos a mediados del siglo XX, se han encontrado fallas clínicas secundarias a la resistencia antimicrobiana. A pesar de los esfuerzos científicos para sintetizar más antibióticos potentes durante las 5 décadas pasadas, la resistencia antimicrobiana sigue desarrollándose, en gran parte por el mal uso y abuso de los antibióticos¹.

La resistencia antimicrobiana se define como una condición microbiológica caracterizada por la capacidad natural o adquirida de una cepa bacteriana de permanecer refractaria a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico, es decir que el antibiótico no inhibe el crecimiento bacteriano dentro del rango de concentración alcanzable en sangre a dosis terapéuticas altas².

La resistencia antimicrobiana se ha reconocido desde hace más de 50 años, y ha llevado a un aumento en la morbilidad, mortalidad y costos en las unidades de salud. La resistencia a medicamentos es encontrada más frecuentemente en patógenos adquiridos en el hospital, sin embargo la incidencia de patógenos resistentes a antibióticos en las infecciones adquiridas en la comunidad también se ha incrementado en años recientes.

Las bacterias continúan respondiendo a los intentos humanos de controlarlas, evadiendo los mecanismos de acción de los antibióticos³.

El aumento dramático de la resistencia bacteriana se debe a múltiples factores, en especial:

- El mal uso o uso excesivo de los antibióticos.
- Dosificación sub-terapéutica por reducción de la dosis o dosis con intervalos prolongados como un esfuerzo para reducir los costos del tratamiento.
- Incremento en el manejo ambulatorio que ha concentrado a los pacientes más críticos y con alteración en sus mecanismos de defensa en los hospitales asociado al desplazamiento de los reservorios infecciosos en la comunidad y concentración de los pacientes altamente vulnerables en los hospitales.
- La necesidad de utilizar en forma creciente dispositivos y procedimientos invasores que sumado a la vulnerabilidad de los pacientes hospitalizados, rompe el equilibrio de los mecanismos naturales de defensa a la infección.
- Omisiones en el control de las infecciones por descuido en las precauciones requeridas para reducir la diseminación de la infección, en especial en salas de emergencia o en unidades de cuidado intensivo. A lo anterior se suma el descuido en las medidas mínimas de control de la diseminación de la infección en todos los servicios hospitalarios, como lo es el lavado de

manos, la adhesión a guías e desinfección y en algunos casos de esterilización, la ausencia o reducción en los sistemas de vigilancia de la infección nosocomial^{2 op cit, 4}.

Cuando se realiza una prueba de susceptibilidad de una población bacteriana puede poseer grados variables de susceptibilidad al antibiótico en análisis, originando tres categorías:

1. **Alto grado de susceptibilidad** bacteriana *in vitro*, lo cual hace presumir una respuesta *in vivo* probablemente adecuada a la dosis terapéutica del antibiótico, al originar niveles superiores a la concentración inhibitoria mínima (CIM o MIC en ingles). Esta categoría simplemente se denomina sensible.
2. **Susceptibilidad intermedia *in vitro*** se presenta en la población bacteriana que responde a un antibiótico pero con concentraciones que solo se logran *in vivo* a nivel de la sangre o si se utilizan dosis altas o cuando se toman otras medidas para optimizar el tratamiento, es decir, que la concentración a la cual no hay crecimiento es pocas veces o muy cercano al CIM.
3. **Resistencia** o ausencia a la susceptibilidad bacteriana se utiliza cuando el antibiótico no inhibe el crecimiento bacteriano dentro del rango de concentración alcanzable en sangre a dosis terapéuticas altas^{2 op cit}.

Comprender los mecanismos de resistencia antimicrobiana requiere una comprensión inicial de dónde hacen su efecto los antibióticos. Esencialmente hay 3 mecanismos de acción de los antibióticos hacia las bacterias: 1) biosíntesis de la pared celular, en la que por acción de glucopéptidos principalmente, hay debilitamiento de la pared celular y por consiguiente la bacteria es más susceptible a la lisis celular; 2) biosíntesis de proteínas, en donde están involucrados un gran número de pasos moleculares y 3) biosíntesis y replicación de DNA⁵.

Biosíntesis de proteínas: Aunque los procariotes y eucariotes poseen mecanismos similares para la síntesis de proteínas, el RNA y los ribosomas en los procariotes son suficientemente distintos de los que se presentan en las eucarióticas así que hay un número de sitios específicos de inhibición en las bacterias. Además, hay un gran número de pasos moleculares involucrados en el inicio, duración y terminación de la unión a proteínas. Ejemplos de antibióticos que intervienen en la síntesis de proteínas son los macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina), tetraciclinas, clindamicina y aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina)^{5 op cit}.

Biosíntesis y replicación de DNA: Este proceso es importante para la función y viabilidad celular. La piridin timilasa es un precursor molecular esencial en la biosíntesis de DNA y es sintetizado por la vía del ácido fólico. Las sulfonamidas (como el sulfametoxazol) y el trimetopim bloquean esta vía: las sulfonamidas

inhiben a la dihidropteroate-sintetasa (DHPS), la cual cataliza la reacción que forma dihidrofolatos, en un paso subsecuente el trimetoprim inhibe la dihidrofolato reductasa (DHFR). Las enzimas topoisomerasas I, II, III y IV, son esenciales para la replicación del DNA. Las quinolonas y fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) actúan sobre la topoisomerasa II (DNA girasa) y IV, bloqueando la enzima para DNA. Esto impide la biosíntesis de DNA y conduce a la muerte celular^{5 op cit}.

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA ^{2 op.cit, 5 op.cit}

Para que un agente antibiótico sea efectivo contra una población bacteriana, debe cumplir tres condiciones.

- La bacteria debe poseer un sitio de acción sobre el cual el antibiótico, a bajas concentraciones, pueda actuar y en el cual su acción sea capaz de impedir su función por susceptibilidad del microorganismo a dicha acción;
- El antibiótico debe penetrar la superficie bacteriana y alcanzar el sitio de acción de concentración suficiente; y
- El antibiótico no debe ser inactivado o destruido antes e actuar sobre el sitio de acción.

Las bacterias pueden poseer (**resistencia natural**) o adquirir (**resistencia adquirida**) la capacidad de resistencia bacteriana a la acción de los antibióticos,

por medio de varias herramientas como la variabilidad genética, o alguno de los siguientes mecanismos:

- 1. Inhibición enzimática** por enzimas específicas que pueden inactivar o modificar el antibiótico antes o después de entrar en la célula bacteriana:
- 2. Alteración o modificación de la membrana bacteriana**, impermeabilizando a dicha membrana al ingreso del antibiótico.
- 3. Alteración de los receptores “blanco” a nivel molecular.** Los antibióticos poseen sitios de acción, denominado receptores “blanco”. Al modificar las bacterias las moléculas “blanco” el antibiótico no puede realizar su acción por reducción de la afinidad del antibiótico.
- 4. Falla para metabolizar el antibiótico a su forma activa.** La resistencia por la bacteria se origina en la imposibilidad de originar esta conversión.

La variabilidad genética tiene lugar gracias a tres procesos considerados como básicos: mutaciones puntuales, cambios estructurales más extensos (por duplicación, inversión, delección o inserción de bases) y la adquisición de fracciones de genes procedentes de otras bacterias (evento en el que intervienen los plásmidos). Una mutación puntual en un nucleótido y el subsiguiente cambio de la cadena de aminoácidos, puede originar alteraciones estructurales en el sitio activo de la unión con el antibiótico, el cual se torna inefectivo y la bacteria conserva su viabilidad y patogenicidad.

La capacidad de producir resistencia bacteriana puede ser adquirida por una bacteria, siendo los *transposones* los elementos más importantes en dicha adquisición, los cuales se definen como partículas móviles de ADN, compuestos por varias secuencias de genes, entre los cuales se encuentran aquellos que confieren resistencia. Los transposones se valen de plásmidos o bacteriófagos para diseminarse y translocarse ya que son incapaces de inducir, por si mismos, procesos de replicación autónoma. Tanto algunos plásmidos como transposones contienen elementos genéticos que se denominan integrones, cuya función es la de conferir capacidad a la bacteria que los posee para capturar genes exógenos y conferir resistencia a múltiples antimicrobianos.

MICROORGANISMOS RESISTENTES

Tanto organismos grampositivos como gramnegativos han demostrado excelente capacidad para debilitar la efectividad de uno o más agentes antimicrobianos. Es alarmante la multirresistencia que muestran ciertas especies de bacterias gramnegativas como *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acitenobacter*, especies de *Salmonella*, y organismos grampositivos como *Staphylococcus*, *Enterococcus* y especies de *Streptococcus*. En años recientes ha sido estudiado el incremento en la frecuencia de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, especies de *Enterococcus* vancomicino-resistentes y *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasa de espectro extendido. Aunque la resistencia antimicrobiana es una expresión natural de la evolución de la genética bacteriana,

se considera que ciertos factores contribuyen inmensamente para incrementar la expresión y extensión de estas bacterias potencialmente inherentes^{3 op cit, 6}.

Staphylococcus aureus meticilino-resistente: Los estafilococos son de los patógenos con mayor importancia en el humano. En los niños los estafilococos son responsables de una gran variedad de eventos, desde infecciones asintomáticas respiratorias o en piel, hasta infecciones supurativas localizadas. Estas infecciones son causadas por 2 géneros de *Staphylococcus*. El *Staphylococcus aureus* produce una proteína que reacciona con la protrombina para formar estafilotrombina, la cual puede convertir el fibrinógeno a fibrina. El resultado es la formación de un coágulo. Los estafilococos coagulasa positivos son clasificados como *S. aureus*. De las 28 especies de estafilococos coagulasa negativos, aquellos con importancia clínica incluyen *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Staphylococcus haemolyticus*^{7, 8}.

En 1941 todos los *S. aureus* eran sensibles a penicilina y dosis relativamente bajas de penicilina eran altamente efectivas para infecciones estafilococcicas. Sin embargo para 1944 fueron descritas cepas de *S. aureus* productoras de penicilinas, una enzima que inactiva la penicilina y confiere resistencia a *S. aureus*. Para 1960 la mayoría de cepas de *S. aureus* eran resistentes a la penicilina. Al observarse esta resistencia, fueron desarrolladas nuevas drogas antiestafilococcicas, como la penicilina semisintética, nafcilina y oxacilina llegando a ser estas las drogas de mantenimiento. Sin embargo *S. aureus* también ha

desarrollado resistencia a estas drogas, la cual es mediada por un cambio en el sitio de acción del antibiótico por una enzima de la membrana interna de la bacteria llamada proteína ligada a penicilina. Debido a que el mecanismo de resistencia es una alteración del sitio de acción del antibiótico, estos son llamados *S. aureus* meticilino-resistentes (MRSA), y son clínicamente resistentes a los antibióticos betalactámicos, aunque otras drogas como la cefazolina puede ser inactivada in vitro. Es importante hacer notar que actualmente los MRSA son multidrogoresistentes, y son resistentes a antibióticos como macrólidos y aminoglucósidos aunque los mecanismos de acción para estos antibióticos son diferentes que para los betalactámicos. En el Hospital del Niño de Texas en Houston, se encontró un incremento de la prevalencia de *S. aureus* meticilino-resistente de 35% en Febrero 2000 a 67% en Enero 2002^{1 op ct}.

Para seleccionar el antibiótico en el tratamiento empírico de los *Staphylococcus aureus* meticilinoresistentes adquiridos en la comunidad (CA-MRSA) hay que sospechar la etiología. Los laboratorios de microbiología rutinariamente muestran pruebas en cepas de *S. aureus* que son sensibles a macrólidos, clindamicina, trimetropim-sulfametoxazol y doxiciclina o minociclina, aunado a un antibiótico betalactámico y gentamicina. Muchas cepas de CA-MRSA son resistentes a macrólidos pero presentan sensibilidad a clindamicina. La clindamicina y TMP-SMZ han llegado a ser importantes en el manejo de infecciones estafilococcicas. Los antibióticos betalactámicos como dicloxacilina, cefalexina, nafciclina, oxacilina o cefazolina ya no son antibióticos adecuados para el tratamiento empírico en CA-

MRSA. La vancomicina se incluye dentro de los antibióticos empíricos recomendados para pacientes severamente infectados por CA-MRSA, estas infecciones incluyen choque séptico, endocarditis infecciosa aguda, neumonía complicada con empiema, infecciones óseas complicadas con tromboflebitis séptica, entre otras. La gentamicina se indica en conjunto con vancomicina para potencializar el efecto antibiótico⁹.

Enterococos vancomicino-resistentes: Los enterococos son habitantes normales del tracto gastrointestinal. Estas bacterias que son resistentes intrínsecamente a la mayoría de antibióticos incluyendo cefalosporinas, generalmente no causan infecciones significativas en niños sanos. Sin embargo los enterococos son causa común de infecciones adquiridas en el hospital, en gran parte por el amplio uso de cefalosporinas en los pacientes hospitalizados, que matan a la mayoría de las bacterias entéricas gramnegativas, y también a los enterococos de la flora normal. Antes de 1983 todas las cepas eran sensibles a ampicilina y la terapia recomendada para infecciones severas por enterococos era la combinación sinergista de ampicilina y gentamicina. Con el surgimiento de resistencia a la ampicilina, la vancomicina llegó a ser la droga de elección para las infecciones severas por enterococos ampicilino-resistentes. Sin embargo en 1986 se reportaron por primera vez enterococos vancomicino-resistentes. Y el porcentaje de cepas resistentes en los hospitales incrementó estadísticamente hacia 1990. La resistencia a la vancomicina entre los enterococos es importante porque está mediada por plásmidos. La capacidad de resistencia a la vancomicina

podría además ser transferida en el laboratorio a otras bacterias grampositivas^{1opcit}.

***Staphylococcus aureus* vancomicino-resistente:** Los cultivos de *S. aureus* metilino-resistentes que tuvieron sensibilidad intermedia a la vancomicina, llamados *S. aureus* vancomicino-intermedios, fueron identificados por primera vez en Japón en 1996. En Junio 2002 fue reportada la primera cepa de *S. aureus* vancomicino-resistente en un paciente en Michigan; era una paciente de 40 años con múltiples problemas médicos incluyendo diabetes mellitus, la cual cursó con infecciones recurrentes por lo que recibió múltiples esquemas de antibióticos. El segundo caso reportado de *S. aureus* vancomicino-resistente fue en Pensilvania en Septiembre 2002, este paciente tenía úlceras crónicas en los pies, y el *S. aureus* resistente encontrado contenía un gen vanA. Ambos pacientes no tuvieron más opciones terapéuticas^{1 op cit}.

***Pseudomonas aeruginosa*:** Esta bacteria es inherentemente resistente a los principales antibióticos y puede hacer resistencia a otros antibióticos durante su terapia. Los mecanismos de resistencia incluyen alteraciones en la permeabilidad de la membrana y producción de enzimas bacterianas específicas, por ejemplo modificando las enzimas de los aminoglucósidos y betalactamasas. Un estudio reciente de los patrones de susceptibilidad de resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* ha determinado los siguientes porcentajes de

resistencia: amikacina 5.6%, gentamicina 11.1%, ciprofloxacino 8.1%, ceftazidime 2.3%, imipenem 8.1%, meropenem 4.2%, piperacilina 3.9%, y piperacilina/tazobactam 2.8%. La prevalencia de resistencia a imipenem y meropenem incrementa en las unidades de cuidados intensivos que en la población en general. Se establece que en algunos pacientes *Ps. aeruginosa* es raramente erradicada, sin embargo una terapia con antibióticos agresivos puede ser efectiva. Las terapias dobles, con antibióticos que tengan diferentes mecanismos de acción como las penicilinas antipseudomonas y un aminoglucósido han sido usados tradicionalmente para proporcionar sinergia y minimizar la resistencia ¹⁰

CEPAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEES)

El intercambio de material genético entre las poblaciones bacterianas permite el intercambio de características fenotípicas que originan la aparición de cepas bacterianas nuevas, lo que puede resultar ventajoso especialmente si el ADN adquirido codifica la resistencia a los antibióticos. El surgimiento de infecciones bacterianas multirresistentes es alarmante y conduce a infecciones que pueden ser intratables. El problema se ha presentado tanto para microorganismos Gram-positivos como para Gram-negativos. Existen bacterias Gram-negativas multirresistentes gracias a que producen Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEES), que son enzimas capaces de hidrolizar antibióticos betalactámicos de

amplio espectro y además las cepas productoras de BLEES son resistentes contra otra clase de antimicrobianos, como aminoglucósidos o quinolonas, puesto que los genes que codifican estas enzimas y otros genes de resistencia se localizan dentro del mismo plásmido y son transferidos juntos de una cepa a otra¹¹.

Los BLEES, reconocidos inicialmente en Estados Unidos en 1980, han incrementado su prevalencia, y ahora este mecanismo de resistencia es reportado en todo el mundo. La resistencia antimicrobiana representa un problema mayor entre la familia de *Enterobacteriaceae*, en particular cepas de *Klebsiella pneumoniae*; este es un patógeno oportunista que causa infecciones severas en casi todos los sitios del cuerpo, pero la más alta incidencia es encontrada en el tracto urinario y respiratorio. Este microorganismo codifica variedades de betalactamasa que hidroliza antibióticos betalactámicos. Los genes que codifican estas enzimas están localizados principalmente en los plásmidos y pueden ser cambiados entre una variedad de especies de bacterias. Las mutaciones en estos genes pueden extender la actividad de enzimas para hidrolizar otros sustratos, tales como cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos, haciendo que estas cepas produzcan betalactamas de espectro extendido (BLEES). Los BLEES son inhibidos comúnmente por inhibidores de betalactamasas como ácido clavulánico, sulbactan, y tazobactan^{12, 13}.

En un estudio realizado en dos unidades médicas de Theran, Irán durante Septiembre 2004 a Julio 2005 donde se aislaron 128 cepas de *Klebsiella*

pneumoniae, 69 del tracto urinario, 25 del tracto respiratorio y 34 de otros sitios, se encontró resistencia a la ampicilina en un 95%, pero esta disminuyó al 62% cuando se combinó con sulbactam. El 40% de las cepas mostró resistencia a cefepime. Se encontró resistencia a gentamicina en 33%, amikacina en 26% y cirpofloxacino en 44%. La producción de BLEES fue detectada en 44.7% de las cepas. La resistencia más alta a los grupos de antibióticos fue encontrada en los productores de BLEES. Hubo una sensibilidad de 60% a piperacilina/tazobactam, y todas las cepas fueron sensibles a imipenem y meropenem. En gran parte del mundo se reporta que 10 a 40% de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* expresan BLEES. En América Latina ha sido reportado un alto porcentaje de BLEES (45.4%), seguido del Pacífico Occidental (24.6%), Europa (22.6%), Estados Unidos (7.6%) y Canadá (4.9%)^{12 op cit.}

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN BACTERIAS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones del tracto respiratorio en pediatría ha evolucionado durante los últimos 30 años y es resultado de la resistencia antimicrobiana. El foco de la terapia antimicrobiana en estas condiciones ha cambiado de penicilina a otros agentes debido al incremento dramático de resistencia antimicrobiana entre patógenos comunes incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*¹⁴.

El efecto de clase se refiere al tratamiento empírico con un antimicrobiano al que se le suponen unas características similares a los de una molécula de su misma clase, que se toma como marcador de clase. En atención primaria más del 95 % de los tratamientos de las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad son de tipo empírico. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae* son los agentes causales más importantes de esta clase de infecciones. La utilización concreta de determinados antibióticos en estos casos, como su uso indiscriminado, son responsables en distinta medida del aumento de la resistencia a los antibióticos marcadores de grupo. En todos los estudios de sensibilidad no se utilizan todos los agentes antimicrobianos pertenecientes a la misma familia, sino que se usa un representante de grupo. De tal forma que se suelen evaluar fármacos tales como la penicilina, eritromicina o ciprofloxacino, como patrones de resistencia de los betalactámicos, macrólidos y quinolonas, respectivamente, con el fin de hacer una comparación más simple entre los grupos de antimicrobianos diferentes ¹⁵.

Las infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad como Neumonía, Otitis media aguda, y faringitis aguda son causa de morbilidad en los niños. La resistencia a los antibióticos comúnmente usados ha surgido y se ha extendido en las bacterias causales de enfermedades adquiridas en la comunidad en los niños, por ejemplo *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, y *S. piogenes*. Los patrones de resistencia son altamente variables entre las diferentes regiones, así como en los diferentes países, y por ende las generalizaciones

deberán ser tratadas con precaución. Algunos de los patrones que pueden ser resumidos son los siguientes:¹⁶

S. pneumoniae: La resistencia de este microorganismo a la penicilina resulta de alteraciones en la estructura de las proteínas ligadas a penicilina de la bacteria (PBPs) las cuales son el blanco para todos los betalactámicos. Estas alteraciones resultan de la diseminación de genes que codifican para PBP híbridas. Las especies de neumococos presentan diferentes patrones de resistencia a los betalactámicos (o fenotipos), dependiendo de cuál PBP sea afectada. Los datos de vigilancia en Estados Unidos y Canadá sugieren que la resistencia antimicrobiana se ha incrementado notablemente en relación con la década pasada, actualmente 20 a 30% de cepas de *S. pneumoniae* no son sensibles a la penicilina, aproximadamente 10% son intermedias (CIM de 0.12 a 1 mg/L), y 10 a 30% son resistentes (CIM \geq 2 mg/L). Sin embargo puede haber variaciones considerables entre las regiones. Los estudios de vigilancia nacional e internacional muestran que la resistencia a la penicilina es especialmente prevalente en Francia y España (>40%) y es relativamente infrecuente en el Norte de Europa. Otras áreas donde el neumococo penicilinoresistente es especialmente prevalente incluye México (21%), Japón (45%), Corea (70%), Hong Kong (74%), y partes del este de Europa (>40%). Ha sido encontrado un importante incremento en la prevalencia de *S. pneumoniae* resistente a macrólidos la cual está asociada a la falta de sensibilidad a la penicilina. Aproximadamente 25% de *S. pneumoniae* aislado en los Estados Unidos y Europa son resistentes a macrólidos, sin embargo

la prevalencia en algunos países de Asia puede exceder 75%. La resistencia a los macrólidos ocurre por dos mecanismos principales. El mecanismo principal es la metilación de los macrólidos en el sitio de acción dentro del RNA ribosomal de la bacteria. La metilación en el sitio de acción la cual es codificada por un gen ERM confiere resistencia total en el grupo macrolido-lincosamida-estreptogramina de los antibacterianos y resulta en muy alta CIM (>64 mg/L). La segunda vía de resistencia ocurre por un mecanismo en el que la droga es bombeada hacia afuera de la célula bacteriana. Es codificada por un gen MEF, esta mutación solo confiere resistencia a los llamados miembros 14 y 15 de macrólidos (por ejemplo eritromicina, claritromicina y azitromicina). *S pneumoniae* también ha incrementado resistencia a las tetraciclinas (protección del sitio de acción por genes que codifican la proteína M), trimetropim-sulfametoxazol y cloramfenicol (inactivación por acetil transferasa).^{6 op.cit, 14 op.cit, 16 op.cit}

***H. influenzae* y *M. catarrhalis*:** La resistencia de estos microorganismos se debe a que producen enzimas beta-lactamasas, con inactivación de la penicilina, aminopenicilinas (por ejemplo ampicilina y amoxicilina), y algunas cefalosporinas. En Estados Unidos aproximadamente 30-35% de cepas de *H. influenzae* producen betalactamasas, en Europa de 15 a 30%. La producción de betalactamasas en *M. catarrhalis* en países de Norte América, América Latina, Europa y Asia se reporta en proporción mayor al 85%^{16 op.cit}.

S. pyogenes: Resistencia a la penicilina V se ha reportado en *S pyogenes* a pesar de que por décadas este agente se ha usado para faringitis. Sin embargo la resistencia a macrólidos de este organismo es común en algunos países de Europa, donde más de 20% de cepas son completamente resistentes a eritromicina. Estudios recientes han revelado un incremento en la prevalencia de resistencia a macrólidos en Estados Unidos. En Pittsburgh 48% de las cepas son resistentes a eritromicina. La resistencia a los macrólidos de *S. pyogenes* es causada por dos mecanismos: metilación del ribosoma en el sitio de acción produciendo resistencia fenotípica, es mediada por el gen ERM, y mutación por el gen MEF igual que para *S. pneumoniae* ^{14 op.cit, 16 op.cit}

Streptococcus del grupo A: Este es un patógeno frecuente en enfermedades pediátricas bacterianas y la bacteria más común causal de faringitis en niños y adultos. Ha sido documentada resistencia a los macrólidos entre los estreptococos de grupo A en varios países. Aunque la resistencia a la eritromicina por estos gérmenes fue reconocida desde 1950, la resistencia a los macrólidos clínicamente significativa no ocurrió hasta 1970 después del incremento del uso de macrólidos. Existen dos mecanismos distintos de resistencia a los macrólidos ente los estreptococos del grupo A. La metilación producida por los estreptococos provoca cambios en el sitio de acción de los antibióticos, en la subunidad ribosomal 50S. El segundo mecanismo es provocado por un fenotipo M, el cual es transferido a los estreptococos por conjugación¹⁷.

En un hospital de tercer nivel de la ciudad de México se describió la tendencia de la resistencia en microorganismos causantes de bacteremia de 1995 a 2000. Se observó un incremento en el número de aislados de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* y *Enterococcus spp*, resistentes a diversos antibióticos. En *E coli*. fue notorio el incremento en la resistencia a ciprofloxacino (de 18 a 45%) y a gentamicina (de 5 a 20%). En *Enterobacter* y *Serratia* a ticarcilina/clavulanato, a amikacina, a gentamicina y producción de betalactamasas de espectro extendido (BLES). En *K. pneumoniae* se observó producción creciente de BLES (de 11 a 36%). En *P. aeruginosa* resistencia por encima de 10% a diversos antimicrobianos como ceftazidima, amikacina, gentamicina y piperacilina/tazobactam. La frecuencia de resistencia a oxacilina aumentó de 0 a 26.1% en *S. aureus* y de 40 a 61% en *S. epidermidis*. En *Enterococcus spp*. hubo un incremento en la resistencia a ciprofloxacino (de 0 a 70%), a ampicilina (de 0 a 50%), a gentamicina (de 0 a 37.5%), y a vancomicina (de 0 a 12.5%). Estos datos muestran un incremento importante de la resistencia antimicrobiana en gérmenes causantes de bacteremia con un impacto directo en el manejo empírico de los pacientes con infecciones graves; ello exige revisar el uso de antimicrobianos para tratamiento inicial de estos pacientes y, eventualmente, adoptar medidas más estrictas de control de infecciones¹⁸.

Son necesarias nuevas soluciones para preservar la actividad de los antibióticos comunes, para disminuir el riesgo de resistencia antimicrobiana, y tratar exitosamente a los pacientes con infecciones con resistencia antimicrobiana.

Las opciones incluyen: desarrollo de nuevos antibióticos para el tratamiento de microorganismos resistentes, vacunación para prevenir infecciones, y mejorar el uso de antibióticos. El uso apropiado de los antibióticos involucra selección de un antibiótico con espectro directo en el sitio de acción, así como dosis y duración adecuadas ^{1 p.cit, 16 op cit}.

II. MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de investigación clínica, observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo y analítico.

Se revisaron todos los expedientes clínicos de pacientes ingresados al servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma en el periodo comprendido de Enero 2004 a Diciembre 2006, de cualquier sexo, sin importar el grupo de edad ni el diagnóstico de ingreso. Se excluyeron los expedientes clínicos de pacientes a quienes no se les tomaron cultivos durante su estancia en Terapia Intensiva. Así mismo se eliminaron los expedientes de pacientes a quienes se les tomaron cultivos pero que no se contó con resultados de los mismos.

Se recabaron datos como edad, sexo, estado nutricional, días de estancia en UTIP, tratamientos previos, medicamentos utilizados en el tratamiento inicial, número de esquemas antibióticos utilizados, días con primer esquema antimicrobiano, realización de procedimientos invasivos, número de reingresos a UTIP y si hubo o no defunciones.

Se revisaron los resultados de los cultivos tomados de diferentes sitios (hemocultivo, coprocultivo, urocultivo, sondas, catéteres, LCR, mielocultivo) los microorganismos aislados en cada uno, y la resistencia antimicrobiana se valoró con base en el antibiograma tanto para gérmenes grampositivos como gramnegativos.

Los números de expedientes se obtuvieron de la libreta de enfermería de ingresos y egresos al servicio de Terapia Intensiva del Hospital Pediátrico Moctezuma, y el archivo del hospital proporcionó los expedientes clínicos. Los datos se recolectaron a través de una cédula diseñada para este fin y se procesaron mediante el programa SPSS-15 y hoja de cálculo de Excel reportándose mediante tablas y gráficos.

Se le realizó estadística descriptiva con media, mediana, moda, desviación estándar en cada caso pertinente y comparación para estadística analítica con Chi-cuadrada.

Se trata de un estudio sin riesgo desde el punto de vista ético.

III. RESULTADOS

Se revisaron 637 cultivos de 166 expedientes de pacientes ingresados al servicio de Terapia Intensiva del Hospital Pediátrico Moctezuma en el periodo comprendido de Enero 2004 a Diciembre 2006. Más del 50% de los pacientes correspondieron al grupo de edad de menores de 1 año (52.4%), seguido de los de 1 año de edad [11.44%] (Figura 1). Por género el 62% correspondieron a masculino y el 38% a femenino (Figura 2).

En relación al estado nutricional el 59% de los pacientes fueron eutróficos, 30% tenían algún grado de desnutrición y 11% obesidad y sobrepeso (Figura 3). En promedio los días de estancia en el servicio fue de 3 (28 pacientes), seguido de 2 y 4 días (21 y 16 pacientes respectivamente), solo un paciente tuvo una estancia en el servicio de 36 días (Figura 4). No hubo diferencia clínica entre los pacientes que previo a su ingreso recibieron tratamientos ya que 49% del total sí lo recibieron y 51% no tuvo ningún tratamiento previo (Figura 5).

Los diagnósticos de ingreso al servicio fueron muy variados, predominando los de tipo infeccioso que fue muy similar en los 3 años estudiados, así 30 pacientes ingresaron por Neumonía, seguido de sepsis y choque séptico (20 pacientes), y en 3er lugar los politraumatizados (Cuadro I).

Dentro del tratamiento se establecieron 25 diferentes esquemas antimicrobianos, siendo Ampicilina-Amikacina el esquema más utilizado en los 3 años (Cuadro II). La mayoría de los pacientes cumplió un esquema antimicrobiano de 7 días (47 pacientes), seguido de esquema de 1 y 10 días (19 pacientes para cada uno), solo un paciente tuvo esquema de 21 días (Figura 8).

Casi la mitad de los pacientes (49.3%) solo tuvo 1 esquema antibiótico, 29% dos esquemas y solo 1 paciente ameritó 7 esquemas (Figura 9). De los procedimientos invasivos a la mayoría de los pacientes se les realizó venodisección (79.5%) con porcentajes similares durante los 3 años, seguido de intubación orotraqueal (58.4%), y en porcentajes menores colocación de sonda Foley, orogástrica, endopleural y solo un mínimo porcentaje catéter de diálisis (Cuadro III).

La mayoría de pacientes no tuvo reingresos al hospital (79.5%), 12.6% reingreso en una ocasión y 4.2% dos ocasiones (Figura 10). Solo se registraron 3 defunciones (2%) durante los 3 años (Figura 11).

El Cultivo que más se tomó en los 3 años fue Hemocultivo, seguido de Urocultivo y Coprocultivo (Cuadro IV), y dentro de los microorganismos aislados para el año 2004 fue *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus epidermidis*, y para el año 2005 y 2006 *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*.

La resistencia antimicrobiana se evaluó mediante los antibiogramas realizados para cada tipo de cultivo, así para los gérmenes Gramnegativos se utilizó el antibiograma Neg Combo Panel Type 20 y para Grampositivos Pas Combo Panel Type 12.

Se realizó prueba de hipótesis mediante Chi cuadrada determinando la diferencia en la resistencia a los antimicrobianos cada año. Se encontró incremento en la resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae* a Ampicilina/Sulbactam con una Chi cuadrada de 6.13 ($p=0.0465$), también hubo incremento en la resistencia a Ampicilina de estos 2 microorganismos con Chi cuadrada de 9.93 ($p=0.0069$), otros antibióticos en los que se encontró incremento en la resistencia fueron Cefalotina (Chi cuadrada de 10.32, $p=0.0057$); y la diferencia no fue significativa para Cefazolina (Chi cuadrada de 7.82, $p=0.200$), Gentamicina (Chi cuadrada 6.56, $p=0.376$) y Piperacilina (Chi cuadrada 7.26, $p=0.264$).

Escherichia coli mostró además resistencia a Cefotaxina (Chi cuadrada 7.88, $p=0.0194$), Cepodoxime (Chi cuadrada 8.18, $p=0.0167$), Ceftazidima (Chi cuadrada 7.09, $p=0.0288$), Ceftriaxona (Chi cuadrada 7.20, $p=0.0272$).

Klebsiella pneumoniae mostró incremento de resistencia a Ampicilina con Chi cuadrada de 9.58 ($p=0.0083$), a Cefotaxima (Chi cuadrada 7.88, $p=0.0194$), Cepodoxime (Chi cuadrada 8.18, $p=0.0167$), Ceftazidima (Chi cuadrada 7.09, $p=0.0288$) y Ceftriaxona (Chi cuadrada 7.20, $p=0.272$).

Alcaligenes especies mostró incremento en la resistencia a Cefalotina (Chi cuadrada 6.06, $p=0.0482$) y Cefazolina (Chi cuadrada 6.20, $p=0.0449$).

Escherichia coli y *Klebsiella pneumoniae* fueron productores de betalactamasas de espectro extendido en casi la totalidad de las cepas aisladas.

Dentro de los gérmenes grampositivos los que mostraron resistencia antimicrobiana fueron *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus haemolyticus* a antibióticos como Amoxicilina/Clavulanato, Cefalotina, Cefazolina, Cefotaxima, Ciprofloxacino, Claritromicina, Clindamicina, Eritromicina, Gentamicina, Oxacilina, Penicilina, e inclusive hay cepas resistentes a Imipenem, sin embargo esta resistencia es la misma durante los 3 años estudiados, no hubo diferencia significativa.

IV. DISCUSIÓN

La resistencia antimicrobiana es un problema latente que se ha intensificado más durante los últimos 30 años, aumentando la mortalidad, morbilidad y costos en las unidades de salud, y el Hospital Pediátrico Moctezuma no es la excepción.

En la literatura se reportan bacterias multirresistentes como *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, especies de *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* y especies de *Streptococcus*, y cada vez se incrementa más esta resistencia. Un estudio realizado en Texas demostró incremento de la resistencia de *S. aureus* de 35% en el 2000 a 67% en el 2002. Así mismo *Pseudomonas aeruginosa* ha presentado resistencia a los diferentes antibióticos como amikacina, gentamicina, ciprofloxacino, ceftazidime, imipenem, meropenem, piperacilina.

Los resultados del presente estudio no difieren de lo reportado en la literatura ya que encontramos incremento en la resistencia antimicrobiana a lo largo de 3 años en diferentes microorganismos. Así *Escherichia coli* y *Enterobacter* especies han incrementado su resistencia a través del tiempo a antibióticos como Ampicilina/Sulbactam, Ampicilina, Cefalotina, Cefazolina, Gentamicina.

Klebsiella pneumoniae es uno de los gérmenes con mayor resistencia, reportando incremento hacia Ampicilina, Cefotaxima, Cepodoxime, Ceftazidima, y Ceftriaxona. *Alcaligenes* especies también reportó en la resistencia a Cefalotina y Cefazolina,

Cabe mencionar que las cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* fueron productoras de betalactamasa de espectro extendido, y estos dos microorganismos son los que encontramos con mayor resistencia en este estudio, igual a lo que se reporta en la literatura.

A pesar de que no hubo diferencia significativa en el incremento de la resistencia de los gérmenes grampositivos, es de llamar la atención que sí hay resistencia predominantemente en *S. epidermidis* y *S. haemolyticus*, aunque los porcentajes de resistencia son los mismos reportados para los 3 años, a diferencia de la literatura que también reporta incremento de resistencia para estos gérmenes.

Se menciona que dentro de los factores que pudieran estar incrementando la resistencia antimicrobiana están el mal uso o abuso de antibióticos, dosificación subterapéutica, la necesidad de utilizar procedimientos invasores que rompe los mecanismos de defensa naturales contra la infección, aunado a la vulnerabilidad del paciente hospitalizado, y omisiones en el control de infecciones.

En los pacientes que se estudiaron si observamos que se realizó hasta en un 83% de los casos procedimientos invasivos, principalmente colocación de catéteres y sondas. Probablemente la edad sea un factor que predisponga a las bacterias a crear mayor resistencia al estar disminuidos los mecanismos de defensa ya que en este estudio el 52.4% de los pacientes fueron menores de 1 año de edad.. El estado nutricional no parece tener significancia ya que 70% de los casos eran eutróficos e inclusive con obesidad y sobrepeso. En general los pacientes no tuvieron una estancia hospitalaria prolongada siendo entre 1 a 7 días los mayores porcentajes.

Es importante buscar alternativas para disminuir la resistencia antimicrobiana, y en los casos necesarios crear nuevos antibióticos con mayor potencia para combatir a los microorganismos multirresistentes.

V. CONCLUSIONES

- A) En el Hospital Pediátrico Moctezuma se ha incrementado la Resistencia antimicrobiana de los gérmenes gramnegativos, principalmente *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Alcaligenes* especies y *Klebsiella pneumoniae*.

- B) El incremento en la Resistencia antimicrobiana puede deberse al uso indiscriminado de antibióticos ya que se utilizaron muchos esquemas antimicrobianos.

- C) En el Hospital Pediátrico Moctezuma no ha incrementado la Resistencia antimicrobiana hacia los gérmenes grampositivos.

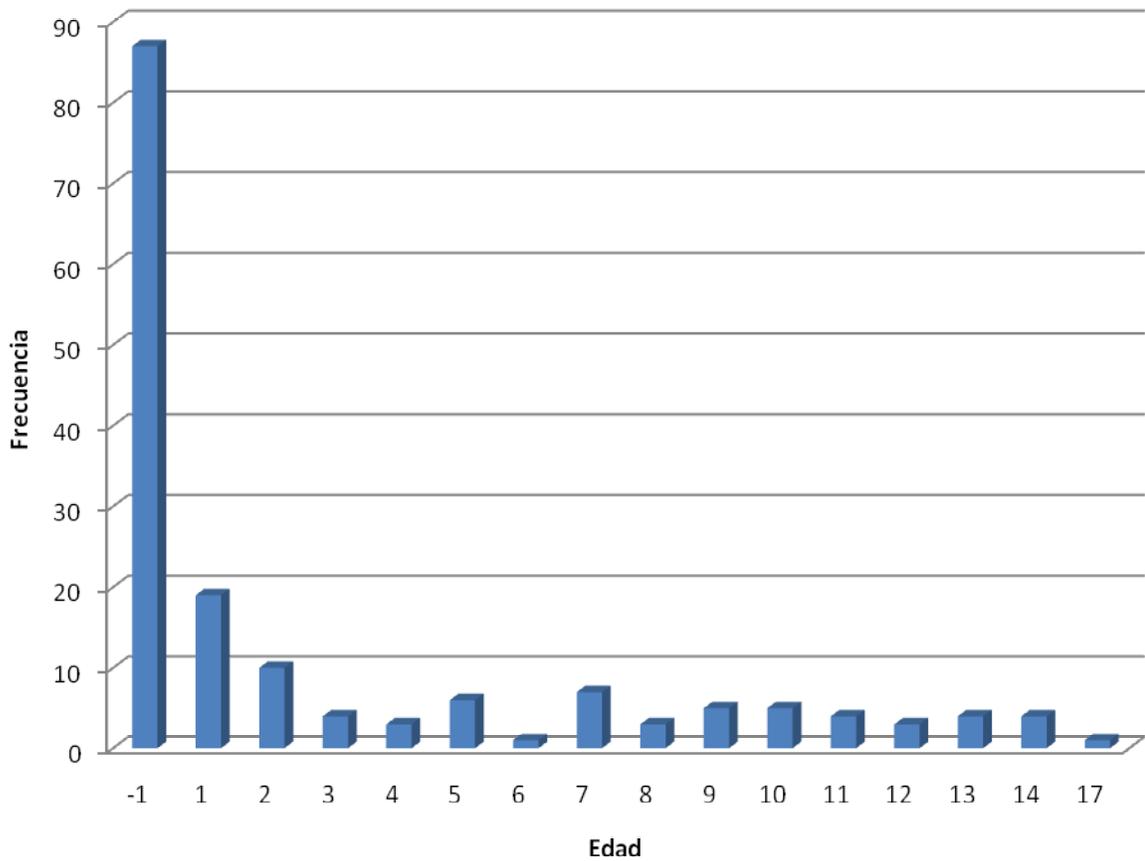
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.-

1. Lieberman J.M, Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance. ***Pediatric Infect Disease Journal***, 2003, 22: 1143-51.
2. Pálau C. JM. Capítulo 4. Resistencia, en ***Uso racional de antibióticos en pediatría***. 4ta ed. Colombia. Ed Celsus, 2005. 627.
3. Ang JY, Erike E, Asmar BI. Antibacterial resistance. ***The Indian of Journal of Pediatrics***. 2004;71(3):229-239.
4. Alvarez C, Cortés J, Arango a et al. Resistencia antimicrobiana en Unidades de Cuidado Intensivo de Bogotá, Coombia, 2001-2003. ***Revista de Salud Pública***. 2006; 8(S1): 86-101.
5. Brueggemann, A.B. Antibiotic resistance Mechanisms Among Pediatric Respiratory and Enteric Pathogens: A current Update. ***The Pediatric Infectious Diseases***. 2006, 25(10), Oct: 969-973.
6. Yoshikawa . T.T. Antimicrobial Resistance and Aging: Beginning of the End of the Antibiotic Era? ***Journal of the American Geriatrics Society***. 2002. 50 (S7). Jul. S226-S229.
7. Singer J, Dowler M, Bosscher B. Emergency Department Perspective on Methiciln-resistant *Staphylococcus aureus*. ***Pediatric Emergency***. 2006. 22(4). Abr: 270-276.
8. Crawford S.E, Daum R. S. Epidemic Community-Associated Meticilin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Modern Times for an Ancient Pathogen. ***The Pediatric Infectious Diseases***. 2005. 24(5), May: 459-564.
9. Kaplan S. L. Treatment of Community-Associated Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. ***The Pediatric Infectious Diseases***. 2005. 24(5). May: 457-461.
- 10.Heath P. T, Breathnach A. S. Treatment of infections due to resistant organism. ***British Medical Bulletin***. 2002. 6: 231-245.
- 11.Cruz G E; Miranda N G. 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) Ene-Mar: 1-6.

12. Mohammad MF, Gelavizh E, Davood Y, et al. Antibiotic-resistance patterns and frequency of extended-spectrum B-lactamase-producing isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Tehran. ***Med Sci Monit***, 2006. 12(11), BR362-365.
13. Patterson J. E. Extended spectrum beta-lactamases: a therapeutic dilemma. ***The Pediatric Infectious Diseases***. 2002. 21(10). October. 957-959.
14. Jacobs M. R, Johnson C. E. Macrolide resistance: an increasing concern for treatment failure in children. ***The Pediatric Infectious Diseases***. 2003. 22(S8). Ago. S131-S138.
15. Prieto P. J, Calvo Z. A. Resistencia antimicrobiana ¿efecto de clase? ***Anales de Pediatría***. 2002. 56(S1). 20-24.
16. Low D. E, Pichichero M.E, Schaad U.B. Optimizing Antibacterial Therapy for Community-Acquired Respiratory Tract Infection in Children in an Era of Bacterial Resistance. ***Clinical Pediatrics***. Mar 2004. 135-151.
17. Freeman A. F, Shulman S.T. Macrolide resistance in group A *Streptococcus*. ***The Pediatric Infectious Diseases***. 2002. 21(12). Dic. 1158-1162.
18. Tendencia en el incremento de la resistencia antimicrobiana en organismos causantes de bacteremia en un hospital de tercer nivel: 1995-2000. ***Rev Invest Clin***. 2003. 55(6). 600-605.

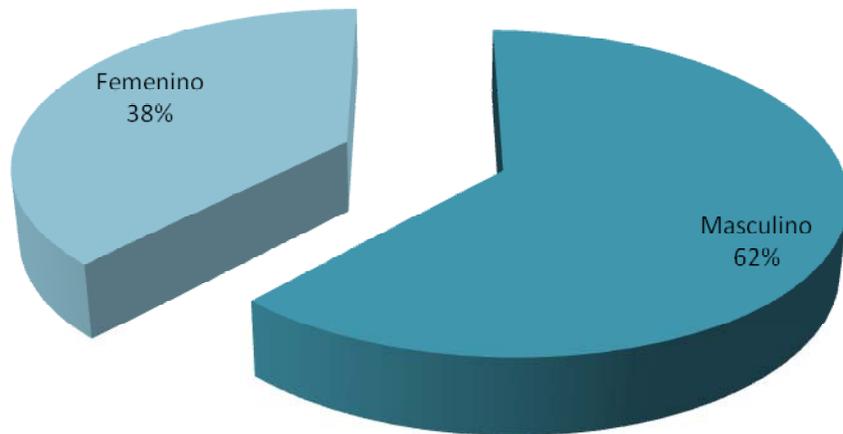
A N E X O S

Figura 1. Grupos de edad



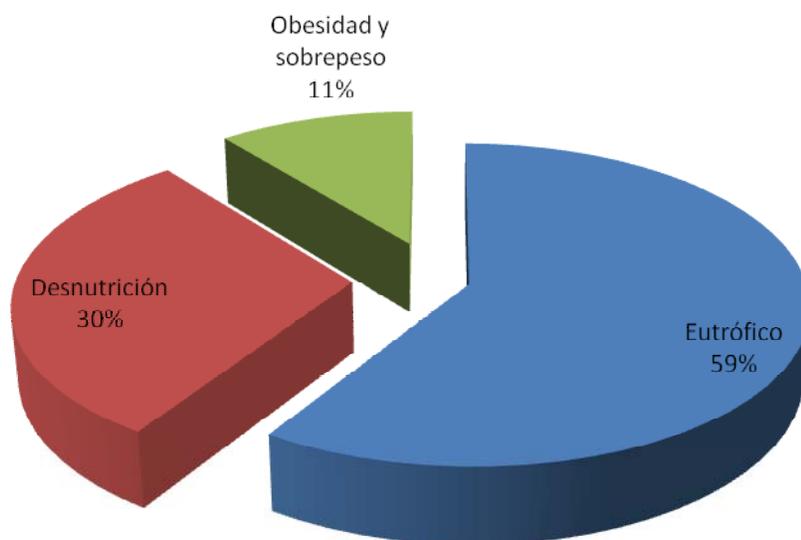
Fuente: Cédula de recolección de datos 2004-2006

Figura 2. Género



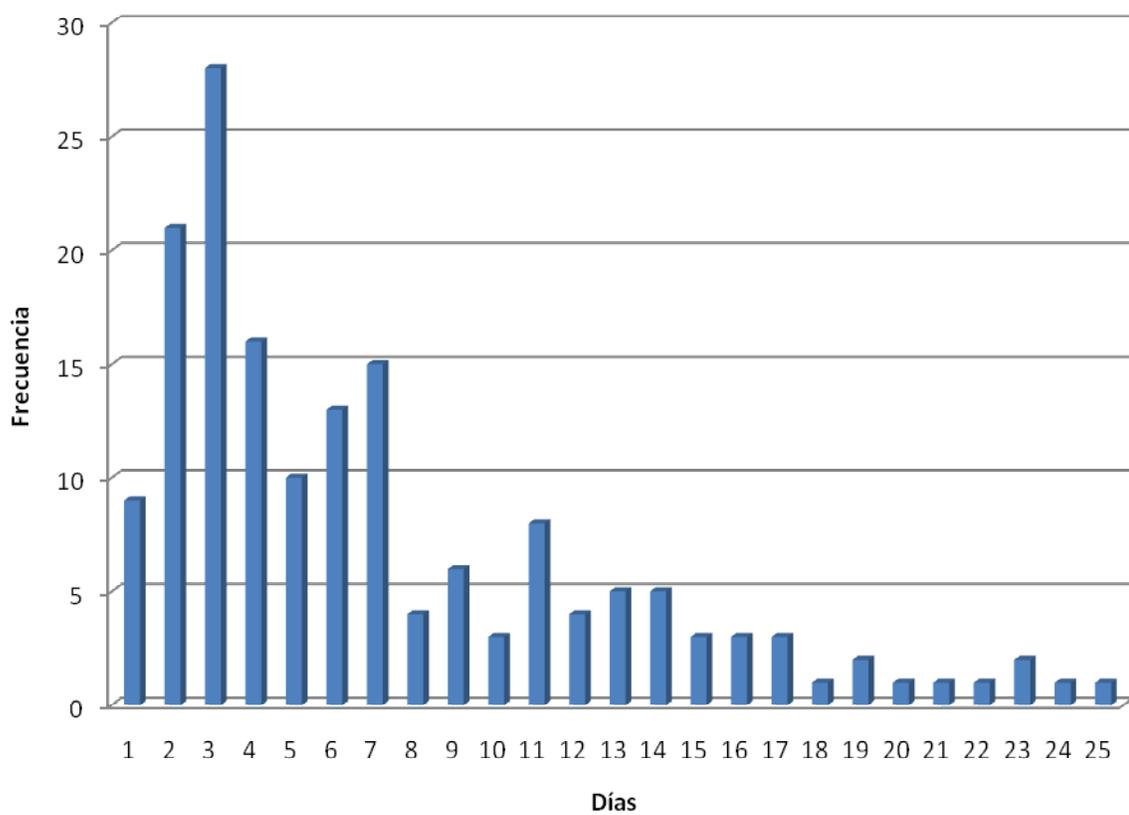
Fuente: Cédula de recolección de datos 2004-2006

Figura 3. Estado nutricional



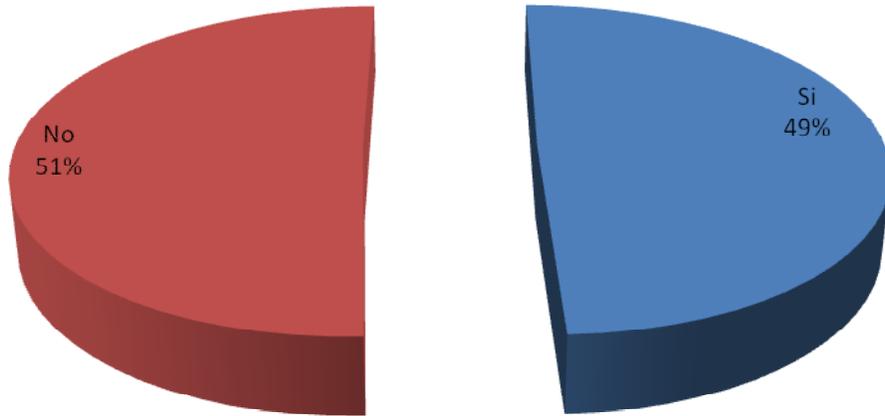
Fuente: Cédula de recolección de datos 2004-2006

Figura 4. Días de estancia en UTIP



Fuente: Cédula de recolección de datos 2004-2006

Figura 5. Tratamientos previos



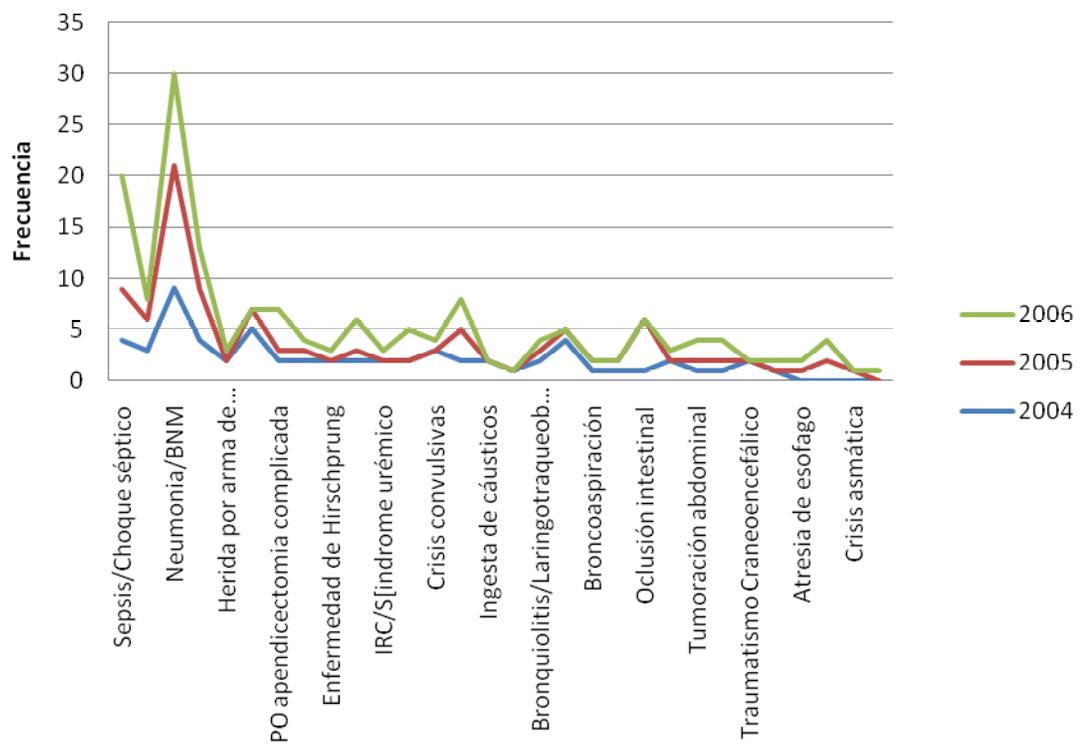
Fuente: Cédula de recolección de datos 2004-2006

CUADRO I. Diagnósticos de Ingreso a UTIP

Diagnóstico	Año			Total
	2004	2005	2006	
Sepsis/Choque séptico	4	5	11	20
Choque hipovolémico	3	3	2	8
Neumonía/BNM	9	12	9	30
Politraumatizado	4	5	4	13
Hx por arma de fuego/arma blanca	2	0	1	3
PO LAPE por perforación intestinal	5	2	0	7
PO apendicectomía complicada	2	1	4	7
Invaginación intestinal	2	1	1	4
Enfermedad de Hirschprung	2	0	1	3
Pancreatitis	2	1	3	6
IRC/Síndrome urémico	2	0	1	3
Estado epiléptico	2	0	3	5
Crisis convulsivas	3	0	1	4
Cardiopatías/ICC	2	3	3	8
Ingesta de cáusticos	2	0	0	2
Choque mixto	1	0	0	1
Bronquiolitis/LTB	2	1	1	4
Pb meningoencefalitis	4	1	0	5
Broncoaspiración	1	1	0	2
Absceso retrofaringeo / A. en cuello	1	1	0	2
Oclusión intestinal	1	5	0	6
Hernia diafragmática	2	0	1	3
Tumoración abdominal	1	1	2	4
Enfermedad Isquémica Intestinal	1	1	2	4
Traumatismo Craneoencefálico	2	0	0	2
Gastrosquisis	1	0	1	2
Atresia de esófago	0	1	1	2
Intoxicaciones	0	2	2	4
Crisis asmática	0	1	0	1
Cetoacidosis diabética	0	0	1	1
Total	63	48	55	166

Fuente: Cédula de recolección de datos 2004-2006

Figura 6. Diagnósticos de ingreso



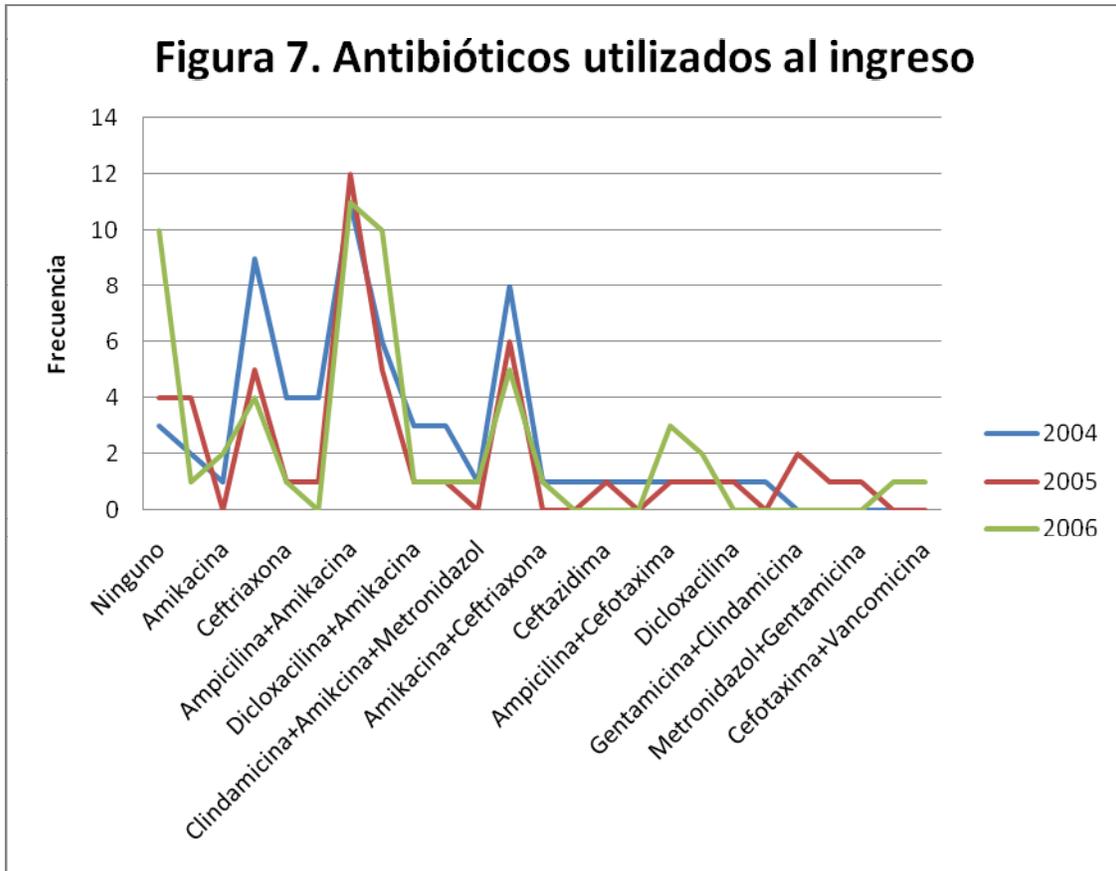
Fuente: Cédula de recolección de datos 2004-2006

CUADRO II. Esquema antibiótico utilizado al ingreso al hospital

Antibióticos	2004	2005	2006	Total
Ninguno	3	4	10	17
Ampicilina	2	4	1	7
Amikacina	1	0	2	3
Cefotaxima	9	5	4	18
Ceftriaxona	4	1	1	6
Penicilina Sódica Cristalina	4	1	0	5
Ampicilina+Amikacina	11	12	11	34
Ampicilina+Cefotaxima+Metronidazol	6	5	10	21
Dicloxacilina+Amikacina	3	1	1	5
Amikacina+Metronidazol	3	1	1	5
Clindamicina+Amikacina+Metronidazol	1	0	1	2
Amikacina+Cefotaxima	8	6	5	19
Amikacina+Ceftriaxona	1	0	1	2
Amikacina+PSC	1	0	0	1
Ceftazidima	1	1	0	2
Ampicilina+Amikacina+Metronidazol	1	0	0	1
Ampicilina+Cefotaxima	1	1	3	5
Dicloxacilina+Cefotaxima	1	1	2	4
Dicloxacilina	1	1	0	2
Meropenem+Ciprofloxacino	1	0	0	1
Gentamicina+Clindamicina	0	2	0	2
Clindamicina	0	1	0	1
Metronidazol+Gentamicina	0	1	0	1
Vancimicina/Imipenem	0	0	1	1
Cefotaxima+Vancomicina	0	0	1	1
Total	63	48	55	166

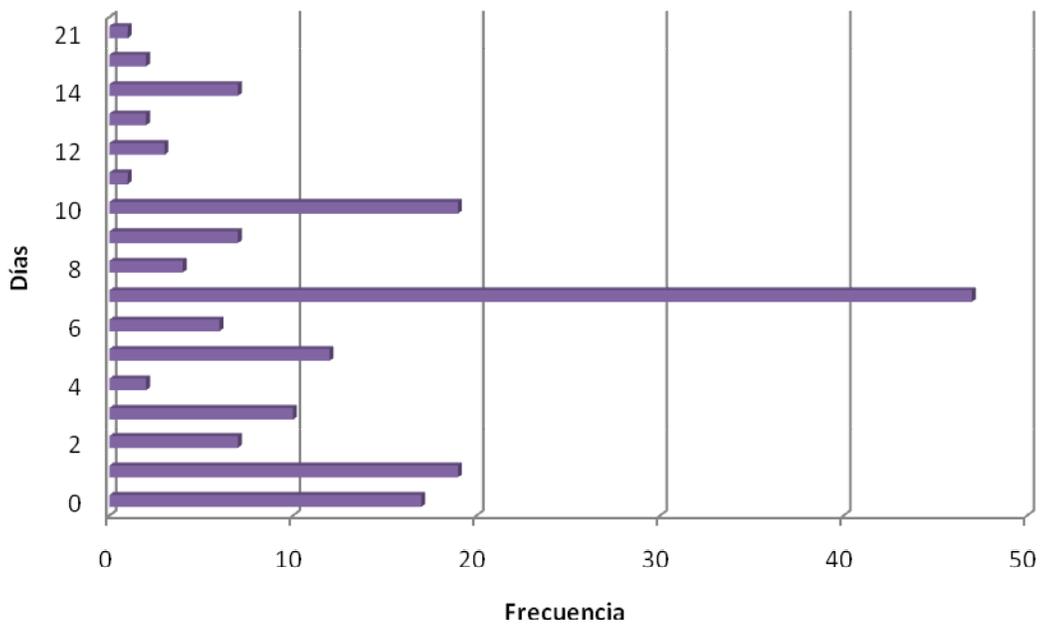
Fuente: Cédula de recolección de datos 2004-2006

Figura 7. Antibióticos utilizados al ingreso



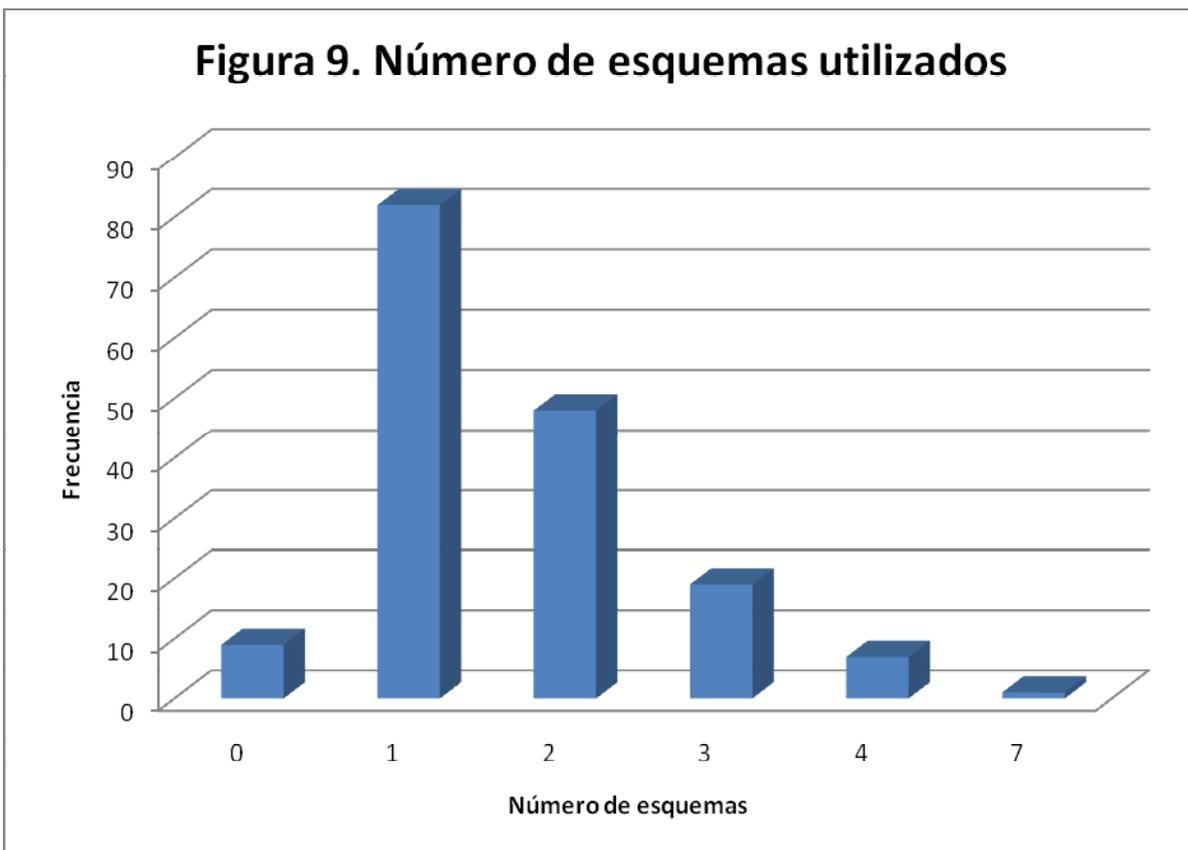
Fuente: Cédula de recolección de datos 2004-2006

Figura 8. Días con primer esquema antimicrobiano



Fuente: Cédula de recolección de datos 2004-2006

Figura 9. Número de esquemas utilizados



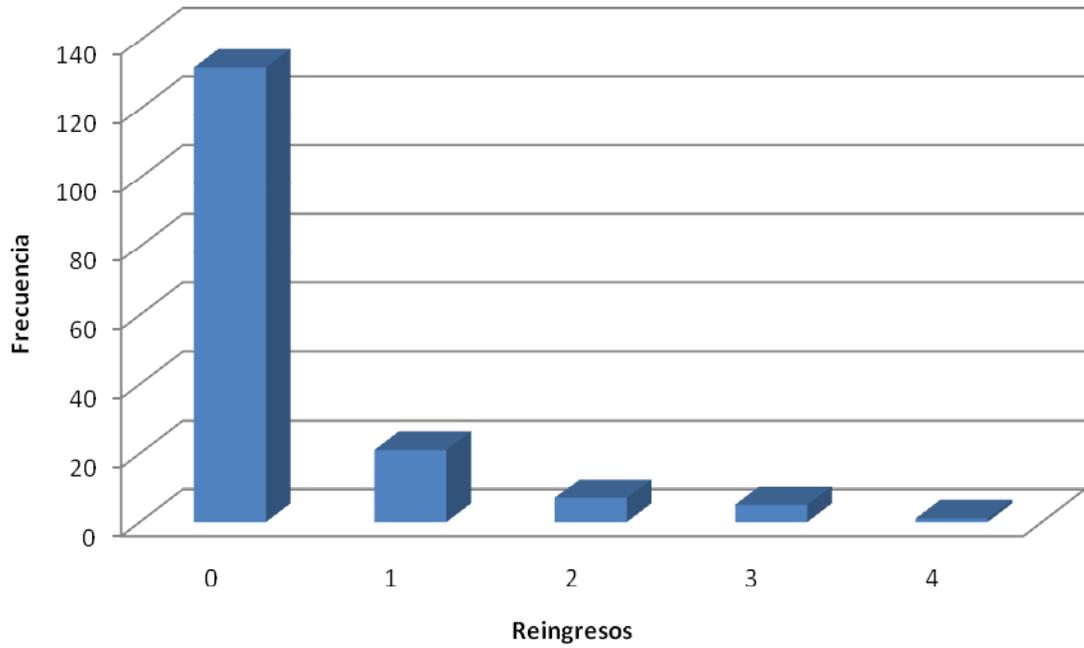
Fuente: Cédula de recolección de datos 2004-2006

CUADRO III. Procedimientos invasivos realizados a los pacientes

PROCEDIMIENTO	2004	2005	2006
	Núm	Núm	Núm
Venodisección/Catéteres	48	40	44
Intubación orotraqueal	35	29	33
Sonda Foley	9	12	22
Sonda nasogástrica	30	22	28
Sonda endopleural	3	3	6
Catéter de diálisis	3	0	1

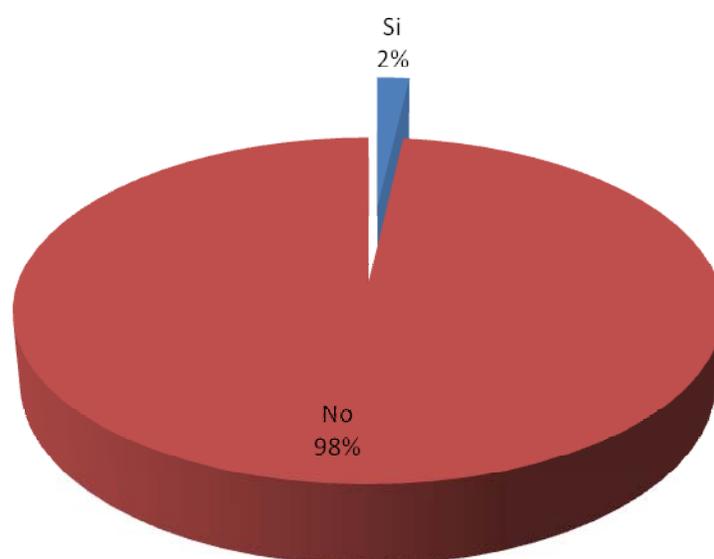
Fuente: Cédula de recolección de datos 2004-2006

Figura 10. Número de reingresos



Fuente: Cédula de recolección de datos 2004-2006

Figura 11. Defunciones



Fuente: Cédula de recolección de datos 2004-2006

CUADRO IV. Tipo de cultivo

Tipo de cultivo	2004	2005	2006
Hemocultivo	96	61	105
Urocultivo	23	31	28
Secreción bronquial	8	9	12
Coprocultivo	18	20	37
Punta de catéter	23	10	14
Punta de sonda Foley	4	8	11
Cánula orotraqueal	6	7	21
Estomas	3	5	0
Mielocultivo	1	0	1
LCR	9	7	4
Secreción de heridas	3	8	13
Exudado faríngeo	9	5	9
Líquido pleural	2	2	1
Sonda endopleural	0	0	3
Total	205	173	259

Fuente: Cédula de recolección de datos 2004-2006

CUADRO V. Microorganismos aislados

Microorganismo	Año			Total
	2004	2005	2006	
Sin desarrollo	119	96	133	348
Escherichia coli	5	15	27	47
Pseudomonas aeruginosa	10	12	20	42
Klebsiella pneumoniae	12	10	9	31
Levaduras	10	10	10	30
Staphylococcus epidermidis	12	4	13	29
Enterobacter cloacae	11	2	11	24
Alcaligenes especies	1	4	8	13
Streptococcus alfa hemolitico	3	2	7	12
Staphylococcus aureus	5	1	6	12
Staphylococcus haemolyticus	4	0	6	10
Pseudomonas especies	5	4	0	9
Candida albicans	2	1	4	7
Enteobacter aerogenes	0	4	0	4
Serratia marcescens	0	4	0	4
Streptococcus pneumoniae	0	2	1	3
Candida parapsilosis	3	0	0	3
Citrobacter freundii	0	0	2	2
Staphylococcus hominis	1	0	1	2
Klebsiella oxytoca	1	1	0	2
Staphylococcus especies	1	1	0	2
Acitenobacter lwoffii	0	0	1	1

Fuente: Cédula de recolección de datos 2004-2006