



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Perfil de resistencia de Bacilos Gram negativos no fermentadores en pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatal en el HIES”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA

ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

Dra. Karla Lourdes Nava Tirado



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Perfil de resistencia de Bacilos Gram negativos no fermentadores en pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatal en el HIES”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

Dra. Karla Lourdes Nava Tirado

DRA. ELBA VAZQUEZ PIZAÑA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION Y CALIDAD HIES
PROFESOR TITULAR AL CURSO
UNIVERSITARIO DE PEDIATRIA

DR LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS
DIRECTOR GENERAL HIES

DRA. MARIA DE LOS ANGELES DURAZO ARVIZU
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA
DIRECTOR DE TESIS

DR. MANUEL ALBERTO CANO RANGEL
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA
ASESOR DE TESIS

DR. ROBERTO DORAME CASTILLO
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGIA
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por creer en mí y por su apoyo incondicional.

A mi hermano por impulsarme en esta aventura.

A mis maestros que se dieron el tiempo de enseñarme.

INDICE

Resumen.....	5
Introducción.....	6
Planteamiento del Problema.....	7
Marco Teórico.....	9
Objetivos.....	15
Hipótesis.....	17
Justificación del Estudio.....	18
Material y Métodos.....	19
Aspectos éticos.....	21
Resultados.....	22
Discusión.....	27
Conclusiones.....	30
Bibliográfica.....	31

RESUMEN

TITULO: Perfil de resistencia de bacilos Gram negativos no fermentadores en pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos pediátrico y neonatal en el HIES.

INTRODUCCION: Los bacilos gram negativos no fermentadores son un grupo de patógenos que se consideran de comportamiento oportunista y causantes de infecciones graves y elevada tasa de morbilidad y mortalidad. Se consideran de carácter problemático puesto que se ha incrementado en los últimos 10 años el perfil de resistencia de dichas bacterias tornándose multirresistentes a los antimicrobianos previamente efectivos y permitiendo a través de integrones la transferencia de dichos mecanismos de resistencia.

OBJETIVO: Determinar cuál es el perfil de resistencia de las especies de *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp. y *Stenotrophomona* spp. causantes de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados en las terapias intensivas neonatal y pediátrica en el HIES en el periodo de febrero del 2013 a febrero del 2014 aislados líquidos estériles y aspirado bronquial.

MATERIAL Y METODOS: Estudio transversal, llevado a cabo en el Hospital Infantil del Estado de Sonora llevado a cabo de febrero de 2013 a febrero de 2014. Se revisaron los expedientes de pacientes con aislamiento de cultivos de líquidos estériles positivos para *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp y *Stenotrophomona* spp. Hospitalizados en las unidades de terapia intensiva pediátrica y neonatal. Los resultados fueron expresados en tablas de porcentaje.

RESULTADOS: En el periodo comprendido de febrero del 2013 a febrero del 2014 se reportó en el Hospital Infantil del Estado de Sonora por parte del departamento de microbiología 36 cultivos positivos para cepas de bacilos gram negativos no fermentadores que cumplían con los criterios de inclusión. De estos 36 cultivos 19 correspondieron al género masculino que equivale a 52.7% y 17 al género femenino que es igual a 47.2%. Los sitios de los cuales se aislaron fue de aspirado bronquial en 11 pacientes para *Pseudomonas* spp, 6 en hemocultivos, 3 en líquido peritoneal y 1 en LCR. En el caso de *Acinetobacter* spp se aislaron 2 cepas en hemocultivo y 2 en aspirado bronquial, y para *S. maltophilia* se aislaron únicamente en aspirado bronquial de 11 pacientes. El grupo de edad de mayor presentación fue el de los lactantes con 19 pacientes que equivale a 52.7%, posteriormente los neonatos con 10 cultivos que es igual a 27.7% y por último la edad escolar con 7 pacientes que es equivalente a 19.4%.

La mortalidad asociada a cepas de *P. aeruginosa* fue de 63.6% siendo mayor a lo reportado por la literatura que es 30.7% en nuestro país. Tuvo un porcentaje de 52.6% de cepas multirresistentes mientras que para *S. maltophilia* el 100% de las cepas fueron multirresistentes.

Dentro de los factores asociados a mayor morbilidad y mortalidad se encuentran la prematuridad, las estancias intrahospitalarias prolongadas y el empleo de múltiples esquemas de antibióticos de amplio espectro.

CONCLUSIONES: En nuestro estudio se realizó análisis de 36 muestras de cultivos estériles y de aspirado bronquial positivo para especies de *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomona* siendo los gérmenes más aislados *P. aeruginosa* en 21 muestras seguido por *S. maltophilia* aislada en 11 muestras, tal como se menciona en la literatura.

Se analizó de manera particular el perfil de sensibilidad frente a los antibióticos eficaces contra *pseudomonas* apreciándose un perfil de multirresistencia en 52.6% de las muestras, corresponde a 10 cultivos de los 19 totales. La resistencia a carbapenémicos se encontró en 12 pacientes del total de 25 cultivos positivos para bacilos gram negativos no fermentadores.

En cuanto a la mortalidad en nuestro estudio estuvo asociada a *P. aeruginosa* en el 63.6% siendo más frecuente en la edad neonatal. Como se puede ver el porcentaje de mortalidad es mayor en nuestro medio que el reportado en la literatura lo cual nos traduce la tendencia creciente de este microorganismo de ser resistente a los esquemas de antibióticos previamente eficaces representando este problema un verdadero reto puesto que se necesitan emplear investigaciones para buscar nuevos espectros antimicrobianos eficaces contra este grupo de bacterias.

PALABRAS CLAVES: Multirresistencia, Susceptibilidad, *P. aeruginosa*.

INTRODUCCIÓN

Bajo el termino de bacilos gram negativos no fermentadores a aquellos microorganismos incapaces de fermentar hidratos de carbono. Son patógenos que se comportan como oportunistas y causantes de infecciones graves con elevada letalidad y morbilidad.¹⁸

En la actualidad han cobrado mayor importancia por ser responsables de infecciones de causa nosocomial, dentro de esta clasificación encontramos a especies de *Pseudomonas*, *Stenotrophomona spp* y *Acinetobacter spp*, el primero es el que se aísla con mayor frecuencia en los pacientes hospitalizados en terapia intensiva mientras que *Acinetobacter* dentro de las infecciones intrahospitalarias es el causante de aquellas con una mayor severidad y desenlace fatal.¹⁹

Se les conoce como bacterias “problemáticas” y son un importante tema de preocupación e interés en la actualidad por la cada vez más frecuente multidrogorresistencia encontrada y por no contar con algún nuevo antimicrobiano en fase de desarrollo contra estas cepas emergentes.

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia bacteriana es un fenómeno de refractariedad total o parcial de los gérmenes microbiológicos a un antibiótico, mediado por diferentes mecanismos como modificación del sitio de acción, bombas de expulsión o producción de enzimas.^{1,2}

Dicha resistencia representa un problema de salud pública pues obliga a inversiones de grandes sumas de dinero para la investigación de nuevos antibióticos eficaces contra los agentes causales de enfermedades en los pacientes pediátricos. Un problema de carácter social que conlleva a un incremento en la morbilidad y mortalidad, estancia hospitalaria y costos de tratamiento.

La resistencia a los antibióticos se ha incrementado de manera considerable a lo largo de los últimos años, esto de manera particular en lo referente a las Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), Enterococcus, Staphylococcus aureus meticilino resistente (SARM), bacilos gram negativos no fermentadores de azúcar: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomona maltophilia*.

Se ha asociado a la aparición de dichos mecanismos al uso indiscriminado de antibióticos sin tomar en cuenta los mecanismos de sensibilidad y de resistencia existentes en los agentes antimicrobianos de acuerdo a la localidad y nosocomio de manera individualizada asimismo el uso de terapias antibióticas generalizadas y no de manera escalonada en pacientes de cuidados intensivos

pediátricos e inmunocomprometidos y la dosificación o duración inadecuado de las terapias son otros factores asociados a resistencia.

Debemos considerar que un microorganismo es multirresistente cuando presenta resistencia a tres o más grupos de antibióticos.³ Es de particular interés en este trabajo identificar la multiresistencia de *Pseudomonas aeruginosa* y la presencia de metalobetalactamasas como causantes de resistencia a carbapenémicos en los pacientes hospitalizados en las terapias intensivas pediátrica y neonatal en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil de resistencia de *Pseudomonas ssp*, *Acinetobacter ssp* y *Stenotrophomonas ssp*, en pacientes atendidos en Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos y neonatales en el HIES de febrero de 2013 a febrero del 2014?

MARCO TEÓRICO

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo gram negativo no fermentador descrito por primera vez en 1970 y agente causal de bacteriemias en pacientes inmunocomprometidos de carácter letal, como neumonía, bacteriemia, infección del Sistema Nervioso Central, tracto urinario e infecciones cutáneas de carácter nosocomial; principalmente en pacientes de cuidados intensivos asociado a los factores de esquemas antibiótico múltiples y estancias prolongadas;⁶ es raro se vea involucrado como agente causal de infecciones en individuos inmunocompetentes.³

Las infecciones que causa son por lo regular de una mortalidad elevada y curso fulminante a pesar de empleo antibiótico adecuado. ⁴

La selección de cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes está asociada a la capacidad que presentan de mantenerse en un ambiente clínico sometido a una presión de uso continuo de antibiótico. En México existen pocos consensos que indaguen sobre el espectro de resistencia de las cepas aisladas en infecciones de índole nosocomial. ⁸

Se ha convertido en un reto por su facilidad para sobrevivir en medios acuosos esto es particularmente importante en los hospitales ya que se puede aislar en fluidos biológicos o equipos de terapia respiratoria.⁶ Asimismo por la poca

efectividad de los agentes antimicrobianos ante estas cepas por su facilidad de adquirir mecanismos de resistencia, los cuales mencionaremos a continuación.

Mecanismos de resistencia.

Dentro de los múltiples mecanismos de resistencia los más frecuentemente usados son la sobreexpresión de bombas de expulsión activa Mex AB-OprD o la reducción de porinas OprD, disminución de la permeabilidad de la membrana externa, producción de betalactamasas cromosomales del tipo AmpC , entre otros. La acumulación de varios de estos mecanismos le brindará a la bacteria su papel de multirresistente en el ámbito nosocomial. ^{3,5,6}

Las carbapenemasas constituyen un mecanismo muy importante puesto que se encuentran dentro de elementos móviles llamados integrones de clase I, que no es otra cosa que un elemento que permite la integración y captura de cassettes genéticos como regiones de resistencia a aminoglucósidos o carbapenémico, representando un importante problema puesto que permite al microorganismo la capacidad de transmisión horizontal a través de dichos elementos confiriéndole el poder de adquirir nuevos mecanismos de resistencia. ⁴

Otro mecanismo con que se cuenta son las metalobetalactamasas; enzimas capaces de hidrolizar a los betalactámicos, existen diferentes tipos: IMP, SPM-1, VIM Y GIM-1, siendo en nuestro país las más frecuentes las primeras.

Por último la acción de las bombas de expulsión evita que el antibiótico se incorpore a la célula bacteriana evitando así la interacción de este con su diana, los genes que codifican dichas bombas se encuentran en los cromosomas o plásmidos. Un solo microorganismo puede expresar más de una familia de bombas de expulsión (BE); de las cinco existentes hasta la fecha, como es el caso de *Pseudomonas aeruginosa*.⁷ Se sospecha la existencia de este mecanismo cuando una cepa presenta Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) incrementados en tres o más antibióticos. En nuestro caso en particular las especies de *Pseudomona* presentan BE tipo MexAB-OprM, MexXY-OprM, MexCD-OprJ y MexEF-OprN.^{7,6}

Entre las medidas para determinar la sensibilidad antibiótica el más práctico es el de difusión en agar de antibióticos contenidos en un papel filtro. Actualmente se cuenta con sistemas automatizados que determinan dicha susceptibilidad empleando tarjetas prediseñadas con los antimicrobianos activos contra un grupo en particular de bacterias por citar nuestro caso contra bacterias gram negativas, como el sistema Vitek2. Se recomienda una vez detectado resistencia mediante estos sistemas confirmarlo con medios de difusión o microdiluciones. Ya que se encuentra reportado un porcentaje de error con los sistemas automatizados como falsa susceptibilidad o tendencia de resistencia entre agentes antipseudomónicos que probablemente nos conducirían a una elección terapéutica inadecuada.⁹

Acinetobacter baumannii

Es un cocobacilo gram negativo, no fermentador, aerobio exclusivo. Dentro de sus características particulares destaca su gran facilidad para desarrollar resistencias bacterianas.^{11,15} Se han documentado 17 subespecies siendo *A. baumannii* la más frecuentemente aislada y de mayor relevancia clínica.¹⁵

En los últimos 10 años se ha incrementado de manera sustancial la resistencia antimicrobiana secundaria a la exposición ambiental a genes de resistencia.¹² Los antimicrobianos de tipo carbapenémicos no quedan exentos de dicho incremento.

Se trata de un patógeno emergente nosocomial que es responsable de infecciones severas, de evolución fatal, dentro de las diferentes especies *A. baumannii* es el principalmente aislado en infecciones nosocomiales hasta en el 92% de bacteremias en nuestro país, dentro de los factores de riesgo implicados se encuentran inmunosupresión, procedimientos invasivos, empleo antibiótico previo, episodios previos de sepsis.¹⁰ En Latinoamérica representa el 5.3% de los aislamientos bacterianos nosocomiales.¹⁵

Se ha visto su capacidad para sobrevivir en superficies secas como muebles, equipo médico o cortinas de ahí su papel causante de brotes endémicos o epidemias, el medio de transmisión más frecuente es a través de las manos del personal sanitario. En el medio hospitalario se ha aislado en humidificadores, ventiladores, la piel del personal de salud, colchones, cojines y otros equipamientos. Se ha reportado una sobrevivencia en superficies secas mayor a 25 días, por lo cual se le relaciona con brotes nosocomiales.^{10, 13, 15}

Los agentes antimicrobianos efectivos contra este germen son cefalosporinas antipseudomónicas, carbapenémicos antipseudomónicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos o sulbactam. Definiéndose como multiresistencia a aquella cepa con resistencia al menos a dos de estos antimicrobianos;¹² siendo la definición más aceptada que sea al menos a más de tres de los medicamentos previos.

Factores de riesgo y pronóstico.

Mayor implicación en pacientes gravemente enfermos o con ingreso hospitalario a en neumonía asociada al ventilador, infección de heridas o de piel y tejidos blandos, tracto urinario, drenajes ventriculares y bacteremias.¹³ Los factores de riesgo asociados a multiresistencia son los mismos que para especies de *Pseudomonas* o de otros gérmenes multiresistentes.

Mecanismos de resistencia

Su capacidad de multiresistencia se debe a la impermeabilidad de la membrana externa y la exposición a genes de resistencia.¹⁴

Los mecanismos son similares al de *Pseudomonas* y consisten en enzimas inactivadoras de antimicrobianos, limitación de acceso a dianas bacterianas o mutaciones que alteran las funciones celulares.¹⁴ Dentro de las enzimas se encuentran las cefalosporinasas AmpC se codifican cromosómicamente y confieren resistencia a cefalosporinas de amplio espectro.¹⁶

Algunas cepas de *Acinetobacter* expresan además metalo- β -lactamasas (MBLs), tales como VIM e IMP, que hidrolizan un amplio espectro de agentes antimicrobianos, incluyendo los carbapenemes. Las MBLs suponen una amenaza importante porque a menudo se localizan en elementos genéticos móviles fácilmente transferibles entre bacterias.

Por último categoría la alteración de funciones celulares consiste en mutaciones puntuales que alteran las dianas o las funciones bacterianas, disminuyendo así la afinidad por antimicrobianos como serias bombas de flujo, la resistencia a la colistina está mediada por cambios en la membrana celular bacteriana que interfieren con la capacidad de este antibiótico para unirse a la diana correspondiente, mediante mutaciones de las topoisomerasas *gyrA* y *parC*.¹⁷

Stenotrophomona maltophilia

Anteriormente conocida con *Pseudomona maltophilia* es un bacilo gram negativo no fermentador, aerobio estricto, considerado en un principio con patogenicidad limitada, situación que ha cambiado en los últimos años ya que se encuentra dentro de los tres principales gérmenes asociado a infecciones nosocomiales.²⁰

Se asocia al igual que los otros bacilos no fermentadores a una mayor morbimortalidad en pacientes hospitalizados en terapias intensivas, multi invadidos o inmunocomprometidos.²¹

Se adhiere a las superficies de implementos médicos como son ventiladores mecánicos y catéteres endovasculares. La resistencia a antimicrobianos se asocia a la presencia de bombas que impiden concentraciones adecuadas de antibióticos en el interior de la bacteria, la producción de

betalactamasas y metalobetalactamasas que hacen que los betalactámicos y carbapenemicos carezcan de actividad.

Los sitios en los que más comúnmente se ha aislado la bacteria han sido hemocultivos, cultivos de aspirado bronquial, heridas quirúrgicas, abscesos pulmonares, líquido pleural y líquido de abscesos pancreáticos.²² Sin embargo, las infecciones pulmonares ocupan hasta 32% del total de las infecciones causadas por este microorganismo. La bacteriemia es una manifestación común de la enfermedad pulmonar, intestinal o urinaria por esta bacteria.²³

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar cuál es el perfil de resistencia de las especies de *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp. y *Stenotrophomona* spp. aislados líquidos estériles y aspirado bronquial, causantes de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados en las terapias intensivas neonatal y pediátrica en el HIES en el periodo de febrero del 2013 a febrero del 2014

Objetivo Particular:

1. Determinar la resistencia antimicrobiana de las especies de *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp. y *Stenotrophomona* y los métodos para la determinación de la misma
2. Determinar la asociación de multiresistencia con la mortalidad en pacientes de cuidados intensivos pediátrico y neonatal en el HIES.
3. Identificar la resistencia a carbapenemicos y la presencia de MBL en cepas de *Pseudomonas* spp

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna:

El perfil de susceptibilidad en las cepas aisladas de bacilos gram negativos no fermentadores en pacientes de unidades de cuidados intensivos pediátrico y neonatal en el HIES es de multiresistencia.

Hipótesis nula:

El perfil de susceptibilidad en las cepas aisladas de bacilos gram negativos no fermentadores pacientes de unidades de cuidados intensivos pediátrico y neonatal en el HIES no es de multiresistencia.

JUSTIFICACIÓN

Debido a que la resistencia bacteriana en infecciones nosocomiales se ha incrementado de manera importante en los últimos años, es importante determinar cuál es el perfil de susceptibilidad en nuestro medio con el fin de establecer un manejo empírico orientado, con mayor adecuación con el fin de obtener éxito terapéutico así como reducir daño por toxicidad al paciente y mejora en la morbilidad y mortalidad contribuyendo asimismo a la detención de cepas causantes de enfermedad de carácter multirresistente y agotamiento de nuestros recursos antibióticos disponibles a la actualidad.

MATERIAL Y METODOS

Se revisarán y analizarán los reportes de microbiología de cultivos positivos de líquidos estériles (hemocultivo, líquido cefalorraquídeo y líquido peritoneal) y de aspirado bronquial con desarrollo de *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp* y *Stenotrophomona spp* en pacientes hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica y Neonatal en el HIES durante el período de febrero de 2013 a febrero de 2014.

Se obtuvieron de estos la susceptibilidad a los antimicrobianos a cefalosporinas de cuarta generación específicamente cefepime, aminoglucósidos, quinolonas, carbapenémicos y Trimetroprim-Sulfametoxazol.

Se determinó la sensibilidad mediante métodos semi-automatizados con el empleo de tarjetas Vitek-2 ASN GN25. Se basó la obtención de dicho valores según las tablas de Concentración Mínima Inhibitoria de los puntos de corte de CLSI 2013.

Se realizó la revisión de 36 muestras de cultivos positivos para *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomona* especies. El total de expedientes revisados fue de 26 pacientes.

Se trata de un estudio Transversal. Y los resultados fueron sometidos a estadística descriptiva, estableciendo resultados porcentuales.

Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivo Pediátrica y Neonatal que cuenten con cultivos de líquidos estériles y de aspirado bronquial positivos a alguna especie de *Pseudomonas*, *Acinetobacter* o *Stenotrophomona* en el período de interés del estudio.

Los criterios de exclusión fueron aquellos pacientes con cultivos positivos de líquidos no estériles así como aquellos con un crecimiento bacteriano menor a 100 000 UFC o expedientes incompletos.

La información obtenida fue almacenada como base de datos electrónica en una hoja software EXCEL, Windows Vista: realizando estadística descriptiva; analizando las siguientes variables: nombre del paciente, expediente, edad, genero, fecha de registro de cultivo, sitio de aislamiento, germen aislado y registro de la susceptibilidad a los antimicrobianos de las cepas aisladas. Factores asociados como uso de múltiples esquemas antibióticos, comorbilidades de base, procedimientos quirúrgicos, estancia intrahospitalaria prolongada, curación o muerte.

Los resultados fueron analizados a conveniencia y se expresaron en tablas de porcentaje.

ASPECTOS ETICOS

El presente estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación con la clave 016/2014. Dado que el trabajo cumple con las normas éticas del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica.

RESULTADOS

Durante el período de Febrero de 2013 a Febrero de 2014 se reportaron 36 cultivos positivos para especies de *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomona* en pacientes hospitalizados en Terapia Intensiva Pediátrica y Neonatal en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, con aislamiento de dichos gérmenes en cultivos estériles y de aspirado bronquial.

En la Figura 1, y 2 se aprecian la distribución de las diferentes cepas según su sitio de aislamiento.

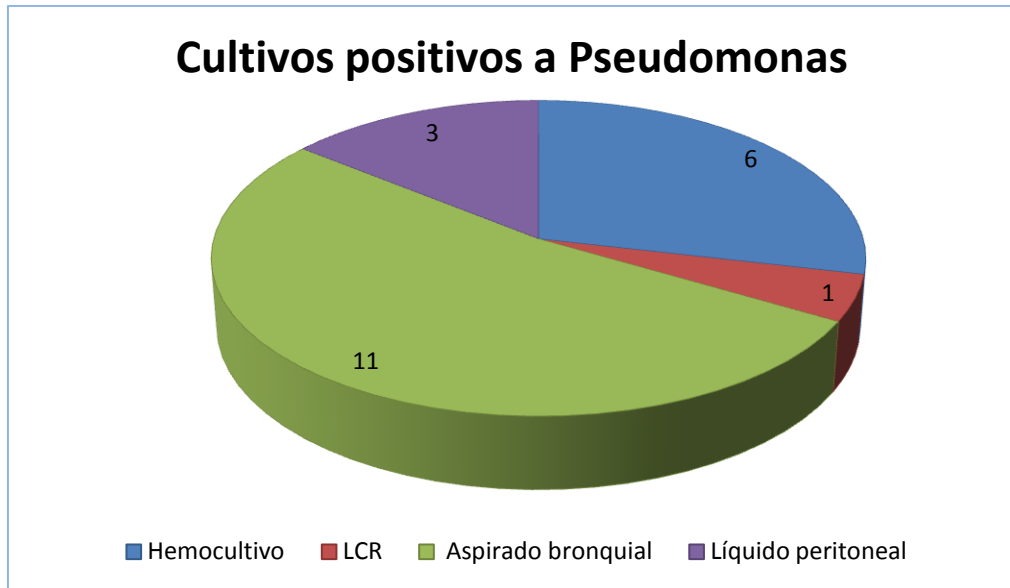


Figura 1. Distribución de cepas de *Pseudomonas spp* en los diferentes sitios de aislamiento

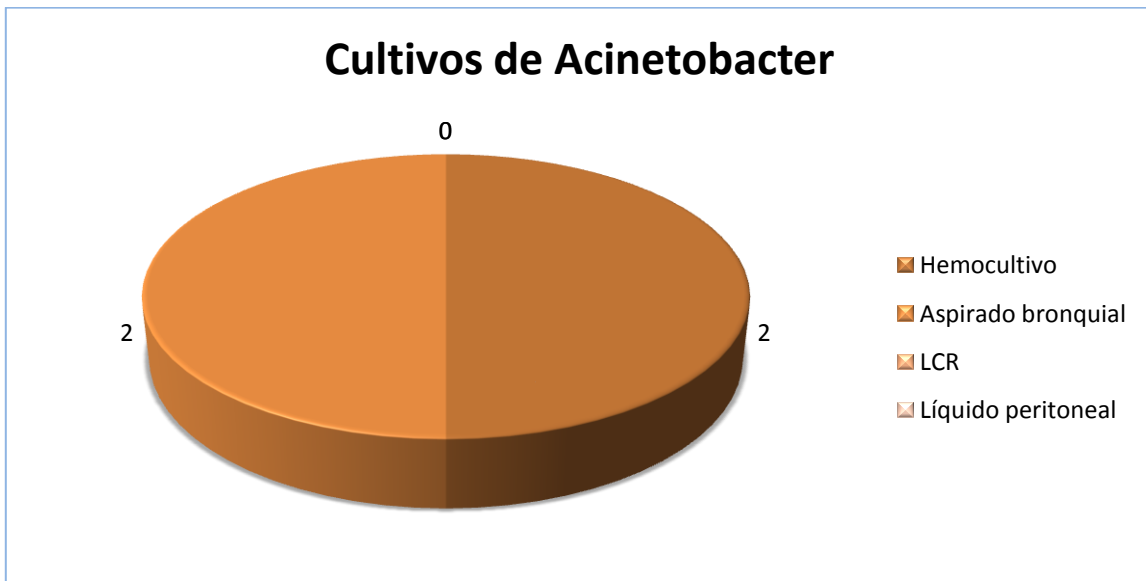


Figura 2. Distribución de cepas de *Acinetobacter spp* en los diferentes sitios de aislamiento

En cuanto a *Stenotrophomona spp*, se aisló en 11 muestras de cultivo de aspirado bronquial.

La distribución por genero de cepas aisladas de bacilos gram negativos correspondió en 19 pacientes al sexo masculino que equivale a 52.7% y en 17 pacientes al sexo femenino que es igual a 47.2% no habiendo una marcada predilección hacia alguno de ellos.

La edad con mayor afectación fue en el grupo de los lactantes con un 19 cultivos positivos que equivale a 52.7%, de ahí le sigue en frecuencia la edad neonatal con 10 cultivos aislados que es igual a 27.7% y por último la edad escolar con un total de 7 que equivale a 19.4% no habiéndose presentado en pacientes de edad preescolar ningún aislamiento. Como se muestra en la figura 3.

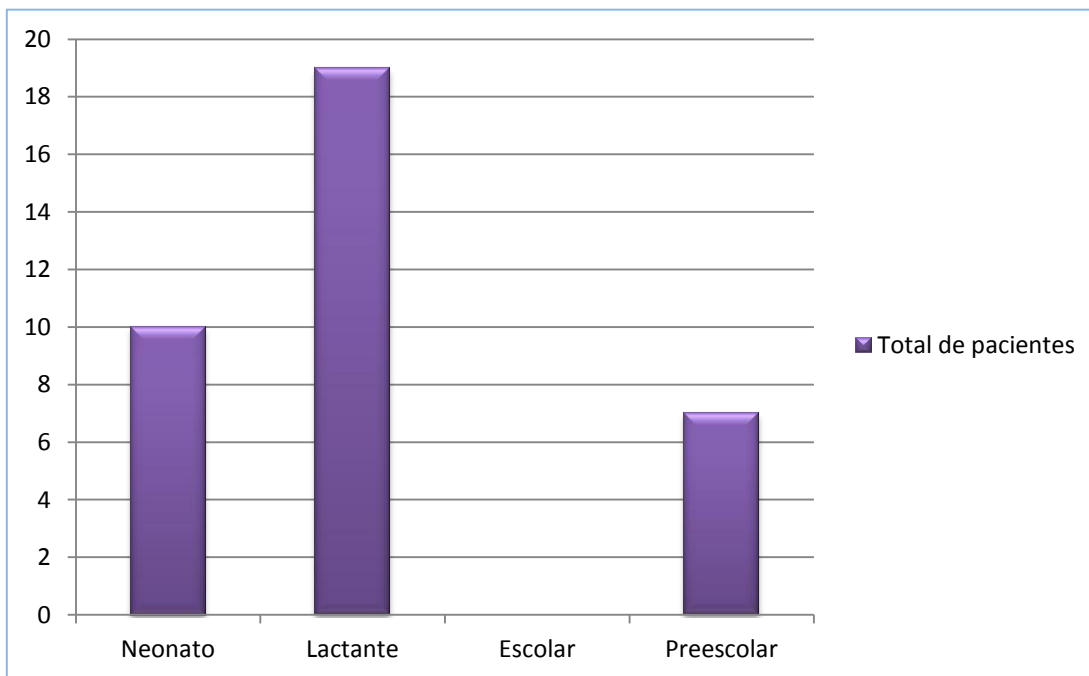
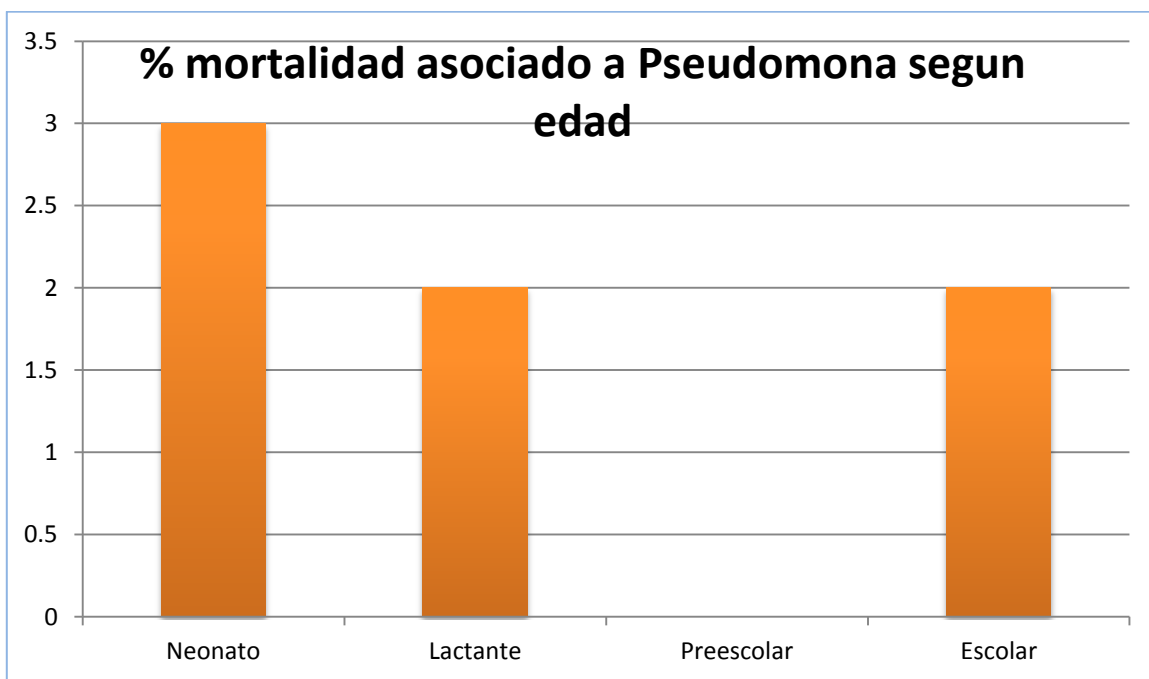


Figura 3. Total de pacientes con aislamiento de cultivos positivos para BGN no fermentadores por edad.

Se valoró la mortalidad general de estas cepas, estando presente en 11 pacientes que consiste en un 30.5%. Se determinó la mortalidad de manera particular para cada especie por separado como se explica a continuación.

De las 36 muestras analizadas 21 de ellas resultaron positivas a especies de *Pseudomonas* correspondiendo a un 58.3% del total.

La mortalidad asociada a esta bacteria se observó en 7 pacientes que equivale a 63.6%. de los cuales 3 correspondieron a neonatos (42.8%), 2 lactantes (28.5%) y 2 escolares (28.5%). Como se muestra en la figura siguiente.



Los sitios de donde más se aisló esta cepa corresponde a hemocultivos con un total de 3 equivale a 15.7% y de aspirado bronquial con 2 muestras que es igual a 10.5%.

En cuanto a la morbilidad y mortalidad asociada a *Stenotrophomona* se aisló en 11 cultivos de los cuales solo 3 pacientes fallecieron con una mortalidad de 27.2% y se vio que dichos pacientes contaban con perfil de multirresistencia. El aislamiento de esas cepas fue solo en aspirado bronquial.

Se analizó la susceptibilidad antimicrobiana de especies de *Pseudomonas* de manera particular, con el fin de determinar el porcentaje de multiresistencia en nuestro medio y la probable existencia de metalobetalactamasas como factor asociado a este fenómeno. Esto a razón de que fue la cepa que se aisló en mayor frecuencia. Además de ser la más frecuente como causante de infecciones nosocomiales.

Del total de 36 cultivos en más de la mitad se pudo observar multirresistencia es decir en 21 muestras y de estas 8 pacientes fallecieron que equivale a 38%. En la tabla 1 se expresa dicha información.

Germen	No	Multirresistencia
<i>P. aeruginosa</i>	19	10 (52.6%)
<i>S. Maltophilia</i>	11	11 (100%)

Tabla 1. Número de cultivos positivos a *P. aeruginosa* y *S. maltophilia* y porcentaje de multirresistencia de cada uno.

También se realizó una asociación entre dichas cepas multirresistentes y la evolución del paciente hacia la mortalidad encontrándose que de las especies de *Pseudomona* fueron positivas en 20 cultivos; de los cuales la mitad (10 cultivos) eran de carácter multirresistente equivale a un 50%.

De este total de 10 pacientes con cepas multirresistentes, se observó que 5 de estos pacientes presentó como desenlace la muerte lo que equivale a un 50% de los casos.

DISCUSIÓN

Los bacilos gram negativos no fermentadores son un grupo de bacterias oportunistas responsables de infecciones principalmente de origen nosocomial, como bacteremias, neumonías en especial asociadas a ventilador, infecciones urinarias y de piel y tejidos principalmente.

De este grupo de bacterias es de especial interés especies de *Pseudomonas* de manera particular *P. aeruginosa* pues es la más frecuentemente asociada a estas infecciones.^{24, 16}

En una revisión realizada por El Sistema de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades en Estados Unidos reportó que los aislamientos de cepas de *P. aeruginosa* eran responsables de 21% de neumonías, 10% infecciones de vías urinarias y 3%

hemocultivos positivos.^{25, 27} En Europa se encontró una prevalencia de neumonía de 30%, 19% infecciones de vías urinarias y 10% hemocultivos positivos, en 1,417 unidades de cuidados intensivos.

La mortalidad causada por este microorganismo es hasta tres veces mayor en pacientes portadores de cepas multidrogasresistentes, nueve veces mayor en pacientes con bacteriemia secundaria y dos veces mayor durante la estancia intrahospitalaria, lo cual también incrementa el costo.^{1, 7, 26}

Las cepas multirresistentes de *P. aeruginosa* tienen gran virulencia. Se ha reportado una alta mortalidad de hasta 30.7% en pacientes hospitalizados que recibieron un tratamiento inadecuado para la bacteriemia, en comparación con aquellos que recibieron un tratamiento adecuado (17.8%).

En un estudio realizado en nuestro país en el año de 2006 en el Centro Médico Nacional La Raza, se estudió la susceptibilidad de *P. aeruginosa* a 21 tipos de antimicrobianos eficaces contra dicho patógeno encontrándose que en 14 de las 24 cepas analizadas se presentó un patrón de multirresistencia, lo cual causó un gran impacto pues los últimos datos con los que se contaba eran del año 2001 realizado por Celaya y Moreno mostraron diversidad en el fenómeno de resistencia, pero no tan marcada como la que se observó en este estudio.^{3, 16, 27}

En nuestro estudio se realizó análisis de 36 muestras de cultivos estériles y de aspirado bronquial positivo para especies de *Pseudomona*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomona* siendo los gérmenes más aislados *P. aeruginosa* en 21 muestras seguido por *S. maltophilia* aislada en 11 muestras, tal como se menciona en la literatura es mayor el porcentaje de aislamiento de dicha bacteria.

Se analizó de manera particular el perfil de sensibilidad frente a los antibióticos eficaces contra *pseudomonas* tales como cefepime, quinolonas, aminoglucósidos y carpanemicos, apreciándose un perfil de multirresistencia en 52.6% de las muestras analizadas, corresponde a 10 cultivos de los 19 totales.

Se buscó de tal resistencia cual se encontraba frente a los carbapenemicos de los tres microorganismos encontrándose que de las 25 muestras 12 no mostraban sensibilidad a dicho antimicrobiano y de estas 10 eran además resistentes a 2 o más grupos de antibióticos, es decir cumplían el criterio de multirresistencia.

En cuanto a la mortalidad en nuestro estudio se constató que estaba asociada a *P. aeruginosa* en un 63.6% teniendo mayor predisposición en edad neonatal y en cuanto a *S. maltophilia* la mortalidad fue de 27.2%.

Como se puede ver el porcentaje de mortalidad es mayor en nuestro medio que el reportado en la literatura lo cual nos traduce la tendencia creciente de este microorganismo de ser resistente a los esquemas de antibióticos previamente eficaces representando este problema un verdadero reto puesto que se necesitan emplear investigaciones para buscar nuevos espectros antimicrobianos eficaces contra este grupo de bacterias.

Dentro de los factores asociados a este porcentaje de mortalidad tan elevado se pudo constatar que se trataba de pacientes con estancias intrahospitalarias prolongada en promedio por lo menos 50 días, multi invadidos con accesos vasculares, sondas urinarias o cánulas endotraqueales, con múltiples esquema antibióticos de amplio espectro por sepsis y choque séptico, así como comorbilidades asociadas, se documentó presencia de cardiopatías congénitas en

3 de los pacientes, síndrome antifosfolipido en 1 paciente, o bien sometidos a procesos quirúrgicos.

Sin embargo el objetivo del estudio se logró pues se observó la situación actual de nuestro medio en cuanto a patrón de resistencia de los diferentes agentes causales de infecciones intrahospitalarias y de esta manera unificar criterios para la toma de decisiones sobre el empleo de los fármacos más adecuados para combatir dichas cepas.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que el tratamiento para la infecciones nosocomiales se está volviendo complicado día a día por el surgimiento de cepas resistentes y sobre todo multirresistentes, no quedando exento de tal situación nuestro hospital como se pudo apreciar en este trabajo.

Por ello considero que es de suma importancia el hecho de tener conocimiento de cuál es la situación a nivel local de la epidemiología de los agentes nosocomiales más frecuentemente aislados así como de sus perfiles de sensibilidad antimicrobiana , siendo importante para ello la existencia, como en nuestro caso, de un Comité de Infecciones Nosocomiales y un sistema de vigilancia epidemiológica para hacer notificación del aislamiento de todas las

cepas resistente que vayan emergiendo, en especial aquellas con fenotipos de resistencia poco habituales ya que como se comentó en el estudio estos mecanismos son fácilmente transmisibles por integrones el material genético codificado como resistente.

También es importante crear lineamientos y establecer las opciones terapéuticas más adecuadas y eficaces con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes ingresados a las terapias intensivas y en cualquier servicio en general. Así como detener este crecimiento descontrolado.

BIBLIOGRAFIA

1. Karageorgopoulos D, Falagos M. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 2008;8:751-62.
2. Poole K. Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:12-26.
3. Jiménez V. *Pseudomonas aeruginosa*. Un reto y una preocupación actual. *Rev Enfer Infec Pediatr* 2008;22(86):37-9.
4. Lujan RD, Ibarra TJ, Mamani E. Resistencia a los antibióticos en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital universitario en Lima, Perú. *Rev Biomed* 2008;19:156-60.

5. Piersigilli A, Enrico MC, Bongiovanni E, Bilbao L, Martínez G, Ledesma E. Aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* productores de beta lactamasa de espectro extendido en un centro privado de Córdoba. Rev Chilena Infectol 2009;26(4):331-5.
6. Castillo J, Ribas RM, Osorio L, Aparicio G. Cepas de *Pseudomonas aeruginosa* de origen hospitalario multirresistentes a 21 antibióticos. Rev Bacteriol 2006;31:41-8.
7. Becerra G, Plascencia A, Luévanos A, Domínguez M, Hernández I. Mecanismo de resistencia de bacterias a antimicrobianos. Enferm Infecc Microbiol 2009;29(2):70-6.
8. Cornejo P, Velásquez C, Díaz A, Volkow P. Trend of antimicrobial drug-susceptibility of blood isolates at an oncological center (1998-2003). Salud Pública Mex 2005;47:288-93.
9. Juretschko S, La Bomardi V. Accuracies of β -lactam susceptibility test results for *Pseudomonas aeruginosa* with four automated systems (BD Phoenix, Microscan Walk Away, Vitek and Vitek 2). J Clin Microbiol 2007;45(4):1339-42.
10. Aguirre G, Mijangos JC, Zavala ML. Bacteremia por *Acinetobacter baumannii* en pacientes en estado crítico. Gac Méd Méx 2009;145:21-5.
11. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance and Treatment Options. Clin Infec Dis 2008;46:1254-63.

12. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006;43:43-8.
13. Fournier PE, Richet H. The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. *Clin Infect Dis* 2006;42:692-9.
14. Hernández A, García E, Gómez J. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. *Rev Esp Quimioter* 2010;23(1):12-9.
15. Jiménez V. *Acinetobacter baumannii*: actualidades. *Rev Enfer Infec Pediatr* 2010;23(92):104-5.
16. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species y *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006;43:49-56.
17. Leal LA, Buitrago G, Sánchez R, Castillo JS, Cortes JA, Álvarez CA. Surgimiento de *Acinetobacter baumannii* multirresistente en Colombia: Un análisis de series de tiempo 2001-2007. *Rev salud pública* 2011;13(4):691-702.
18. Álvarez F, Palomar M, Olaechea P, Otal JJ, Insausti J, Cerdá E. National Study of Control of Nosocomial Infection in Intensive Care Units. Evolutive report of the years 2003-2005. *Med Intensiva* 2007;31:6-17.
19. Muguercia HM. Infección por bacilos gram negativos no fermentadores: problemática en las unidades de cuidados intensivos. *Rev haban cien méd* 2010;9:680-7.
20. Gutiérrez CA, García E, Corona F. *Stenotrophomonas maltophilia*: una bacteria multirresistente. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2007;21:91-4.

21. Senol E. *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. *J Hosp Infect* 2004;57:1-7.
22. Dina A, Yasmina A, De Donato M. Caracterización fenotípica y susceptibilidad antimicrobiana de cepas clínicas de *Stenotrophomonas maltophilia*. *Kasmera* 2005;33(2):109-18.
23. Wen P, Chung L, Wen C, Shin-Chen P. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in burn patients. *Burns* 2006;32:155-8.
24. Walsh T. Clinically significant carbapenemases: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:367-71.
25. Giamarellou H, Kanellakoulou K. Current therapies for *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Clin* 2008;24:261-78.
26. Garza U, Tinoco P, Silva J, Morfin R, Rodríguez E, León G. Metallo- β -lactamase IMP-18 is located in class I integron (In 96) in a clinical isolate of *Pseudomonas aeruginosa* from Mexico. *Int J Antimicrob Ag* 2008;31:76-90.
27. Jones RN, Kirby JT, Rhomberg PR. Comparative activity of meropenem in US medical centers (2007): initiating the 2nd decade of MYSTIC program surveillance. *Diagnos Microbiol and Infect Dis* 2008;61:203-13.

1. Datos del Alumno	
Autor	Dra. Karla Lourdes Nava Tirado
Teléfono	686 120 12 70
Universidad	Universidad Autónoma de Baja California
Facultad	Medicina
Número de Cuenta	512221421
2. Datos del Director	Dra. María de los Ángeles Durazo Arvizu Medico Adscrito al Servicio de Infectología
3. Datos de la Tesis	
Título	Perfil de resistencia de bacilos gram negativos no fermentadores en pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatal en el HIES.
Número de Páginas	34 páginas