



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER I.A.P**

**“FRECUENCIA Y PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD DE
LOS AISLAMIENTOS OBTENIDOS A PARTIR DE
HEMOCULTIVOS DEL CENTRO MEDICO ABC: 5
AÑOS DE SEGUIMIENTO”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
PATOLOGÍA CLÍNICA**

P R E S E N T A:

DRA. AMÉRICA JAZMÍN RAMÍREZ CARREÑO

ASESORES:

DR. LUIS CARLOS MORENO LÓPEZ

DR. CARLOS EDUARDO AGUIRRE MORALES



MEXICO D.F. JULIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**“FRECUENCIA Y PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD DE LOS AISLAMIENTOS
OBTENIDOS A PARTIR DE HEMOCULTIVOS DEL CENTRO MEDICO ABC: 5
AÑOS DE SEGUIMIENTO”**

Dr. Luis Carlos Moreno López

Profesor Titular del Curso de Patología Clínica y Asesor de Tesis

The American British Cowdray Medical Center I.A.P

Dr. Carlos Eduardo Aguirre Morales

Asesor de Tesis

Especialista en Infectología, Médico adscrito al servicio de Pediatría

The American British Cowdray Medical Center I.A.P

Dr. José Halabe Cherem

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación

The American British Cowdray Medical Center I.A.P

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por haberme brindado toda la fortaleza, paciencia y espíritu de lucha en los momentos difíciles durante estos tres años.

A la **Dra. Gloria Araceli Mendoza Ballesteros**, por haber sido un pilar importante para mí durante la residencia y con quien formé un excelente equipo de trabajo y a quien considero más que una compañera una amiga, quien supo brindarme su confianza, su apoyo, sus conocimientos, su tolerancia y sobre todo su entusiasmo, y que juntas como una verdadera generación logramos superar los obstáculos que se suscitaron durante el camino haciendo de la residencia no sólo una etapa más de formación, sino toda una aventura de conocimientos y experiencias.

A mis profesores del curso: **Dr. Luis Carlos Moreno López, Dra. Marcela Elizabeth Núñez Martínez, Dr. Pedro Álvarez Sánchez y Dr. Antonio Salas Ramírez**, quienes me brindaron su confianza y depositaron en mí responsabilidades que me hicieron superarme cada día.

Al **Dr. Carlos Eduardo Aguirre Morales** por su invaluable conocimiento y orientación para la realización de esta tesis.

A mi amigo y nuevo hermano **Dr. Pablo Chávez Torres** por siempre escucharme y brindarme su mejor consejo en los momentos difíciles, dentro y fuera del hospital, y por haber compartido conmigo estos años lejos de nuestras familias, gracias por haberme hecho sentir siempre como en casa.

A mis compañeros de residencia: **Dra. María Góngora y Dr. Arturo González** a quienes estimo y con quienes formé un gran equipo de trabajo, gracias por haber sido unos excelentes compañeros, mis mejores deseos a ambos y el mejor de los éxitos.

Al personal de **Banco de Sangre** quienes desde el inicio de la residencia me acogieron e hicieron de estos años la mejor etapa de mi formación, quienes siempre me brindaron sonrisas, palabras de aliento y sobre todo por su enseñanza no solo a nivel profesional sino personal. Agradezco especialmente a: **Dr. Gómez, Dra. Contreras y Dr. Ramírez**, a los técnicos: **Leobardo, Eduardo, Pedro, Juanita, Elizabeth, Patricia y Francisco**; y al personal administrativo: **Eusebio y Joaquina**, porque sin ustedes esta residencia no hubiera sido tan divertida y tan amigable.

Al personal de **Laboratorio Clínico** tanto técnico como administrativo quienes fueron parte de mi formación y me brindaron sus conocimientos y apoyo, especialmente a **Margarita Cebada** Jefa del área de Microbiología y a su personal, quien siempre me brindó su apoyo y me dejó las puertas abiertas para realizar los diversos proyectos de investigación realizados y que junto con ellos he compartido los logros alcanzados entre ellos la realización de esta tesis.

Al **Q. Javier Bautista** por saber ser un excelente profesor y compartir sus conocimientos y por transmitirme ese gusto por la enseñanza, además de haber demostrado ser un gran compañero y amigo.

A ellos y a todas las personas que tuve el gusto de conocer a lo largo de estos tres años de formación y que me brindaron su amistad sincera, Gracias.

DEDICATORIA

A mi mamá: la **Sra. Carmen Carreño Martínez**,
que es mi ejemplo de vida y mi motivo para hacer siempre mi mejor esfuerzo, gracias
mami porque todo lo que soy es gracias a ti.

A mis hermanos **Dolivan, Luis, Ricardo y Joel**,
que son lo más preciado que tengo y quienes hacen que cada esfuerzo y cada logro
obtenido tome sentido y valga la pena, y quienes a pesar de la distancia y el poco tiempo
que pasamos juntos me han hecho sentir su apoyo y su gran cariño.

A mi tía **María Guadalupe Martínez Rodríguez**,
porque sin su ayuda y su apoyo no hubiera llegado hasta donde estoy ahora.

Al amor de mi vida **Roberto Romero López**,
quien con su infinita paciencia, comprensión y su amor incondicional
hace que todos los retos que se me han presentado sean más fáciles de superar,
mi infinito agradecimiento por haber estado conmigo durante estos años
en los momentos más significativos.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER I.A.P

**“FRECUENCIA Y PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD DE
LOS AISLAMIENTOS OBTENIDOS A PARTIR DE
HEMOCULTIVOS DEL CENTRO MEDICO ABC: 5
AÑOS DE SEGUIMIENTO”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
PATOLOGÍA CLÍNICA**

P R E S E N T A:

DRA. AMÉRICA JAZMÍN RAMÍREZ CARREÑO

ASESORES:

DR. LUIS CARLOS MORENO LÓPEZ

DR. CARLOS EDUARDO AGUIRRE MORALES



MEXICO D.F. JULIO 2014

INDICE

Contenido	Página
Resumen	1
Introducción	3
Planteamiento del problema	17
Justificación	17
Objetivos	18
Material y Métodos	19
Resultados	31
Discusión	35
Conclusiones	43
Referencias bibliográficas	44
Anexos	48

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Las bacteremias ocupan el segundo lugar en frecuencia de todas las Infecciones Nosocomiales en México, con una tasa de mortalidad del 5%⁸ El abordaje del paciente con sospecha de bacteremia requiere del uso de hemocultivos para su diagnóstico y del conocimiento de los patógenos más comunes y sus patrones de resistencia para la selección de un tratamiento antibiótico empírico efectivo.^{15,16}

OBJETIVOS: Determinar la frecuencia de aislamientos en hemocultivos y su perfil de susceptibilidad por grupo de edad así como el porcentaje de contaminación por año de estudio en el Centro Médico ABC.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, retrospectivo en el que se analizaron los resultados de todos los aislamientos y las susceptibilidades a antimicrobianos de los hemocultivos positivos capturados del 1 de enero del 2009 al 30 de abril del 2014 en el sistema TIMSA (SoftMed TIMSA®), provenientes de pacientes del Centro Médico ABC, Campus Observatorio y Santa Fe.

RESULTADOS: Durante el período de estudio ingresaron 25920 hemocultivos al Laboratorio de Microbiología; 23880 (92.1%) de pacientes adultos (>17 años), y 2040 (7.9%) de pacientes pediátricos (≤ 16 años, 11 meses). Del total de los hemocultivos 2819 (10.9%) fueron positivos a desarrollo microbiológico (2651 adultos y 168 pediátricos) de los cuales 413(1.6%) se consideraron como contaminantes (404 adultos y 9 pediátricos) mientras que 23101 (89.1%) no mostraron desarrollo (21229 adultos y 1872 pediátricos). La proporción de contaminación general de los hemocultivos fue de 1.6%. Se obtuvieron 1383 aislamientos únicos: 1263(91.3%) de pacientes adultos y 120 (8.7%) de pacientes pediátricos. El microorganismo más frecuente durante el periodo fue *Escherichia coli* [*E.coli*] con 466 aislamientos (33.7%), seguida de *Staphylococcus coagulasa negativa* [*SCN*] con 289 aislamientos (20.9%) y *Staphylococcus aureus* [*S. aureus*] con 105 aislamientos (7.6%). En adultos el microorganismo que se aisló con mayor frecuencia fue *E. coli* con 443 aislamientos (35.1%) y en pediátricos SCN con 38 aislamientos (31.6%). En adultos 191 de los aislamientos de *E. coli* (43.1%) y 13 de los aislamientos de *Klebsiella* sp (20.3%), fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y en *S. aureus* 28 (28.6%) fueron resistentes a metilina (SARM). No se encontraron cepas resistentes a Vancomicina en *Enterococcus faecalis* [*E.faecalis*], SCN y *S. aureus*. En pacientes pediátricos 28 aislamientos de SCN (73.7%) fueron resistentes a Oxacilina, no hubo resistencias a Vancomicina, Daptomicina y Linezolid. 23 aislamientos de *E. coli* (60%) fueron productoras de BLEE y 3 aislamientos de *Klebsiella* sp (30%) fueron productoras de Carbapenemasas (KPC). De los 7 aislamientos de *S. aureus*, 4 (57.1%) fueron SARM y no se observó resistencia a Vancomicina.

CONCLUSIONES: Los microorganismos gramnegativos ocupan el primer lugar en frecuencia en los hemocultivos positivos de pacientes con sospecha de bacteremia en la población adulta y van en aumento en la población pediátrica desplazando a los Gram positivos. Se deben tomar en cuenta estas frecuencias así como el comportamiento frente a los diversos antimicrobianos para ajustar el esquema terapéutico empírico en los pacientes con sospecha de bacteremia para así lograr un impacto en la disminución de la morbilidad y mortalidad de nuestros pacientes.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones nosocomiales (IN) representan un problema de gran importancia clínica y epidemiológica, se asocian a un elevado impacto en la morbimortalidad, estancias hospitalarias prologadas e incremento en los costos de la atención, repercutiendo en la calidad de vida del individuo durante su recuperación. Las IN aunque se reconocen como una complicación donde se conjugan diversos factores de riesgo y en la mayoría de los casos es susceptible de prevenirse; hay que señalar que existen casos que estas se presentan por condiciones inherentes al huésped. ¹⁻⁴

Las bacteremias son una de las principales IN de gran trascendencia clínica y éstas pueden presentarse en tres formas: bacteremia primaria que se define como la identificación en hemocultivo de un microorganismo en pacientes hospitalizados o dentro de los primeros tres días posteriores al egreso con manifestaciones clínicas de infección y en quienes no es posible identificar un foco infeccioso que explique los síntomas; bacteremia secundaria en la que hay síntomas de infección localizados en cualquier nivel, con hemocultivo positivo y la bacteremia no demostrada en adultos en la cual los pacientes tienen evidencia clínica de bacteremia pero en quienes no se aísla el microorganismo. ⁴

Los pacientes de las áreas críticas (quirófano y terapia intensiva) son más susceptibles a padecer este tipo de infecciones, pues la diseminación hematógona de los microorganismos se facilita por la pérdida o debilitamiento de los mecanismos de defensa del hospedero. Además se asocia a patologías de base

tales como: Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida, Trasplante, Diabetes, Enfermedades Reumatológicas y padecimientos Oncológicos entre otros; mismos que presentan mayores factores de riesgo, por ejemplo: el estar bajo tratamiento inmunosupresor, cirugías extensas, la presencia de catéteres intravasculares de larga estancia y otros dispositivos en donde se rompen las barreras naturales.^{5,6}

La tasa de IN en México varía de un centro a otro dependiendo del nivel de atención, de acuerdo a la mayoría de los reportes oscila alrededor del 5-14%.⁷ Ponce de León y cols., encontraron una frecuencia de IN entre el 10-15% en los hospitales de segundo y tercer nivel. En México, la tasa de mortalidad asociada con IN en promedio es 5%, que se ubica como séptima causa de muerte de acuerdo a la RHOVE.⁸

Respecto a la bacteremia, ésta se encuentra en segundo lugar de frecuencia de las IN en México con una tasa del 4.4 al 21%.⁷ Una de las principales causas de bacteremia nosocomial es la asociada a catéter.⁷ De acuerdo al Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la tasa promedio de bacteremia asociada a catéter en las unidades de cuidados intensivos, varía de 1.8 a 5.2 por 1 000 días catéter.⁹ Las infecciones del torrente sanguíneo son muy importantes, pues su mortalidad oscila entre 13.6 y 38%.¹⁰

De los microorganismos asociados a bacteremia en Estados Unidos se han reportado tasas por 1000 egresos de *Staphylococcus coagulasa negativa*(SCN),

siendo el más frecuente con un 27% seguido por las Enterobacterias las cuales se reportan hasta en un 12 % mientras que *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) y *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) se reporta en 5% y 8% respectivamente.

¹¹ Algunos estudios de hospitales mexicanos han reportado entre los más frecuentes: *Staphylococcus epidermidis* [*S. epidermidis*] (21.8%), *S.aureus* (15%), *Escherichia coli* [*E.coli*] (9%) y *P.aeruginosa* (8.7%). ¹² Mientras que se ha asociado una mayor mortalidad secundaria a una bacteremia por algunos Gram negativos como *Serratia spp* o *Proteus spp.* que por los Gram positivos hasta un 70%. ⁵

El abordaje del paciente con sospecha de sepsis nosocomial se basa en dos aspectos principales: identificar el patógeno en el sitio de la infección y encontrar la mejor opción terapéutica mediante un tratamiento antibiótico empírico. ^{13,14} La bacteremia requiere tratamiento urgente, aun sin contar con la identificación del microorganismo y la susceptibilidad antimicrobiana, tan solo la morfología nos puede orientar con respecto al agente patógeno. ^{12,15} En estas situaciones, conocer los agentes más comunes y sus patrones de resistencia aumenta la probabilidad de seleccionar empíricamente un tratamiento antibiótico efectivo. ^{15,16}

El método diagnóstico de la infección hematógena considerado como el Estándar de Oro es el hemocultivo, ^{4,5} este se define como un volumen de sangre obtenido en condiciones asépticas (preferiblemente por punción venosa) que se inocula a una o más botellas con medio de cultivo. Un set de hemocultivo (una o

varias botellas inoculadas de la misma punción) se considera positivo si una o más de una de las botellas muestra crecimiento. ¹⁷

Para obtener la muestra es preferible realizar una punción venosa, con una adecuada preparación de la piel con alcohol, tintura de yodo o clorhexidina alcohólica (>0.5%), permitiendo el contacto con la piel y el secado adecuado para mitigar la contaminación del hemocultivo. Si se extrae la muestra de sangre a través de catéter, se debe limpiar la conexión del catéter con la misma técnica aséptica. Cuando se sospecha de bacteremia asociada a catéter se deben tomar dos muestras de sangre, una extraída del catéter y una de vena periférica, antes de iniciar la terapia antimicrobiana y las botellas deben ser identificadas con el sitio de donde se obtuvieron las muestras. Si una muestra de sangre no se puede extraer de una vena periférica, se recomienda tomar más de dos muestras a través de diferentes lúmenes del catéter. El volumen adecuado de sangre es la variable más importante en la recuperación de los microorganismos de los pacientes con bacteremia. Se considera adecuado un volumen de máximo 10 ml por botella en pacientes adultos y máximo 5 ml en pacientes pediátricos (1-3 ml en algunos centros). ¹⁷

Respecto a la periodicidad de la toma de los hemocultivos y el intervalo óptimo entre hemocultivos sucesivos, los estudios experimentales han demostrado que después de una afluencia de bacterias en el torrente sanguíneo, hay un tiempo de retraso de aproximadamente una hora después de la cual se presentan los escalofríos (temblores), y posteriormente aparece la fiebre. Por cuestiones prácticas los hemocultivos se obtienen normalmente después de la

aparición de la fiebre; sin embargo, en este momento la sangre puede estar estéril debido a la eficiencia de los mecanismos de limpieza. Por lo tanto, los cultivos de sangre deben obtenerse lo más pronto posible después de la aparición de fiebre o escalofríos. El estado clínico del paciente debe ser la guía principal para la sincronización de los hemocultivos; cuando es prioritario el inicio inmediato de los antimicrobianos, los hemocultivos deben obtenerse de forma simultánea o durante un corto período de tiempo. En situaciones menos urgentes, la extracción de sangre a intervalos espaciados, tales como de 1 a 2 h de diferencia, puede estar indicada.¹⁷

La obtención de más de un hemocultivo es importante, tanto para la sensibilidad diagnóstica como para la interpretación de la significancia clínica de un resultado positivo. El número de hemocultivos con desarrollo de un solo set es importante pues ayuda en la importancia clínica de los hemocultivos positivos.¹⁸

Un aspecto importante es evitar la contaminación del hemocultivo durante la toma de muestra, pues desarrollaran microorganismos que no están presentes en la sangre del paciente. Esto se logra con una estricta atención en el proceso de la antisepsia de la piel, la punción venosa y la transferencia de la muestra a las botellas. Diferenciar los "contaminantes" de los verdaderos patógenos es muy difícil pues los organismos comúnmente asociados a hemocultivos contaminados (*Bacillus* [No *B. anthracis*] spp., *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp., *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Streptococcus* del grupo *viridans*, *Aerococcus* spp., *Micrococcus* spp., entre otros) son capaces de provocar una infección grave

en las condiciones adecuadas. Aún y con las técnicas idóneas se considera difícil reducir la tasa global de la contaminación por debajo del 2%.¹⁷

Un diagnóstico definitivo de bacteremia asociada a catéter requiere que el mismo organismo crezca en la muestra de sangre periférica y en el cultivo de la punta del catéter, o que las 2 muestras de sangre (uno de un lumen del catéter y la otra de una vena periférica) muestren un mismo desarrollo.¹⁷

Una vez aislado el patógeno en el hemocultivo este se debe de identificar, sin embargo por el riesgo que conlleva el diagnóstico, se instaura una terapéutica empírica de acuerdo a los aislamientos históricos de cada centro, una mala elección del fármaco puede desencadenar en una falla al tratamiento, misma que en la mayoría de los casos se debe la presencia de resistencias bacterianas.³

La resistencia antimicrobiana se puede definir como la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico.^{8,18} Ésta se considera un problema global, complejo, e incluye un gran número de especies bacterianas de importancia médica y es de difícil control por su multicausalidad. Actualmente 70% de las bacterias responsables de las infecciones nosocomiales son resistentes al menos a uno de los antibióticos más comúnmente utilizados para tratarlas.¹⁹ Los pacientes con infecciones resistentes son más propensos a morir y los sobrevivientes tienen estancias hospitalarias prolongadas, una recuperación significativamente retrasada y una posible discapacidad a largo plazo.¹⁸ En las últimas décadas la frecuencia de resistencia a antimicrobianos y su asociación con infecciones severas se ha incrementado tanto para infecciones nosocomiales

como las adquiridas en la comunidad. ¹² De más de 2 millones de infecciones nosocomiales que ocurren por año en Estados Unidos, del 50 al 60% son causados por bacterias resistentes a antimicrobianos. ^{11,20}

El uso irracional de los antimicrobianos ha contribuido al aumento en la resistencia bacteriana pues las bacterias se adaptan rápidamente a las condiciones de su medio aún en la presencia de estos fármacos. ²¹ La resistencia a antibióticos puede ser intrínseca o adquirida y se puede asociar a mutaciones producidas por azar, como resultado de una presión selectiva, o a la adquisición, incorporación y expresión de material genético exógeno. Esta información genética generada las bacterias pueden transmitirla a través de transferencia horizontal por intercambio de plásmidos.^{8,19,22} Por lo tanto algunas bacterias desarrollan resistencia incluso a antimicrobianos a los cuales no se habían expuesto. ^{12,22}

Si la resistencia a antibióticos es intrínseca o adquirida, los determinantes genéticos de la resistencia codifican mecanismos bioquímicos de resistencia específicos que pueden incluir la inactivación enzimática del fármaco, alteraciones a la estructura del sitio diana de antibióticos mutando el gen que codifica la proteína diana, la adquisición de un nuevo gen que codifica un objetivo no sensible al fármaco, los cambios que impiden el acceso de una concentración adecuada del agente antimicrobiano al sitio activo y la eliminación activa del producto de la zona periplásmica o del interior de la célula. ^{23,24}

Cuando las bacterias producen enzimas que modifican o destruyen la estructura química de un antibiótico, éste se vuelve inactivo. Este mecanismo de resistencia incluye la familia de enzimas β -lactamasas, las cuales hidrolizan el anillo β -lactámico de penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes. Algunos genes de β -lactamasas son cromosómicos, mientras que otros se encuentran en plásmidos o transposones.^{23,25}

Las primeras beta-lactamasas aisladas se denominaron beta-lactamasas de amplio espectro (TEM-1, TEM-2 y SHV-1), posteriormente se confirmó que ofrecían resistencia a la ampicilina y la amoxicilina, pero no a cefalosporinas de tercera generación. La presencia de mutaciones en los genes que codifican par esta enzima dio origen a nuevas β -lactamasas capaces de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación y aztreonam, a las que se le denominó β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs). Las BLEEs en las enterobacterias son el problema más importante de resistencia para los Gram negativos que impacta en las infecciones nosocomiales pues estos son una causa frecuente de infecciones de vías urinarias, bacteremias, infecciones de heridas quirúrgicas e intraabdominales.^{23,25}

En las especies de *Enterobacter*, *Citrobacter* o *Serratia*, esta resistencia se presenta con mayor frecuencia por la selección de mutantes que sobreproducen cefalosporinasas AmpC codificadas cromosómicamente (β -lactamasas clase C de Ambler). Estas bacterias a menudo son también resistentes a fluoroquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol y aminoglucósidos.^{20, 23}

Existe otro tipo de β -lactamasas de amplio espectro llamadas carbapenemasas, que son capaces de degradar los antibióticos carbapenémicos y pueden ser responsables de la resistencia a imipenem y meropenem en *P.aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos. Un grupo emergente importante y rápido de carbapenemasas es la familia de enzimas KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas). Los genes KPC se encuentran en plásmidos. Los brotes causados por estas cepas han sido reportados en Estados Unidos y en muchos países de Europa, Asia y la región del Sur de América Latina. ²³

En México, Silva y cols., han descrito que *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) y *Enterobacter spp* expresan betalactamasas de tipo SHV particularmente SHV-5 y adicionalmente describieron una nueva denominada TLA-1, misma que ha sido solo descrita en México. ⁸

Otro mecanismo de resistencia fundamental implica el cambio en la estructura del sitio diana específico (variable en función de la clase de antibiótico), que ocasiona la incapacidad del antibiótico para unirse a su objetivo y por consiguiente se impide su función. Pertenece a este grupo la resistencia a penicilinas y cefalosporinas, la cual es mediada por múltiples alteraciones en las Proteínas de Unión a Penicilina (PBPs). Dependiendo de la PBP específica, los organismos resistentes a penicilina pueden o no ser susceptibles a otros beta-lactámicos. ¹⁰

Una de las cepas que actúa con este mecanismo es *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) el cual posee un elemento genético llamado

cassette cromosómico estafilocócico MEC (SCCmec), que contiene el gen *mecA*, el cual codifica para la producción de una proteína de unión a penicilina alterada (PBP2a) que no se une efectivamente a los antibióticos β -lactámicos.

Como resultado, el SARM es resistente a todas las penicilinas, cefalosporinas disponibles en la actualidad y carbapenemes.^{20,23,26,27} *S. aureus* continua siendo un patógeno versátil, ya que es una de las causas más frecuentes de infección nosocomial y de la comunidad por lo cual la resistencia de este es de importancia.^{10,27-29} Dentro de las infecciones más graves producidas por *S. aureus* se encuentra la bacteremia.²⁸ *S. aureus* fue el patógeno más frecuentemente aislado en bacteremias de Estados Unidos, Canadá y América Latina, asociado al 22.6% de todas las bacteremias reportadas por el estudio SENTRY²⁹ y se ha reportado que la mortalidad va del 15%–60%.³⁰

Actualmente el tipo de resistencia más prevalente en los estafilococos es la resistencia a meticilina,^{20,26,27} lo que equivale a la resistencia de todos los antibióticos beta-lactámicos incluyendo penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes.^{27,31} Esto ha sido asociado con resistencia a múltiples antibióticos sin afinidad estructural tales como tetraciclinas, macrolidos, quinolonas y aminoglucósidos.^{26,27,30}

El papel de los *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN) como causa de infecciones nosocomiales ha sido reconocido y bien documentado en las últimas dos décadas, especialmente para las especies *S. epidermidis* la tasa de infección se ha correlacionado con el aumento en el uso de dispositivos protésicos

permanentes y el número creciente de pacientes inmunocomprometidos en los hospitales.²⁸

Desde que SARM es resistente tanto a antibióticos beta-lactámicos y no-beta-lactámicos, la vancomicina es generalmente empleada para el tratamiento de las infecciones por SARM.^{20,29,31} Sin embargo, el amplio uso de la vancomicina ha llevado a la emergencia de otros problemas de resistencia²⁰ pues los rangos reportados de *S. aureus* resistente a glicopéptidos son alarmantes. Los SCN resistentes a teicoplanina fueron los primeros reportados en 1985 mientras que en 1987 se reportaron los SCN negativa resistentes a vancomicina.^{20,26}

La resistencia a las fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina) también es mediada por una alteración en el sitio blanco. Las fluoroquinolonas actúan inhibiendo las proteínas llamadas girasas ADN (codificadas por los genes *gyrA* y *gyrB*) y topoisomerasas (codificadas por *parC* y *parE*), que son esenciales para la replicación del ADN bacteriano. Las mutaciones en las regiones específicas de los genes *gyrA* o *ParC* (conocida como la región determinante de resistencia a quinolonas) producen alteraciones al ADN girasa o topoisomerasa, y por lo tanto resultan en un sitio blanco alterado. Típicamente, deben ocurrir múltiples mutaciones graduales para que emerja una resistencia a las fluoroquinolonas.²³

La resistencia antimicrobiana de *Enterococcus*, particularmente a vancomicina (VRE), es de gran importancia, se han identificado múltiples fenotipos de resistencia incluyendo van A, van B y van C. El gen Van A, frecuentemente

transmitida por plásmido, confiere un alto nivel de resistencia a vancomicina y puede ser transferido a otro microorganismo. Los estudios han documentado que los VRE son más frecuentemente aislados de pacientes altamente comprometidos en las unidades de cuidados críticos. Es importante limitar las infecciones por VRE pues se asocian a mayor morbimortalidad, además de que los genes de VRE pueden transmitirse a otras especies.²⁰

Si una bacteria porta varios genes de resistencia, se le denomina multirresistencia a los antibióticos, lo cual es un problema de salud pública mundial.^{8,19,22} Las bacterias multirresistentes por adquisición de nuevos genes suponen un problema creciente para los hospitales y ya se han identificado algunas resistentes a todos los antibacterianos disponibles hoy en día.¹⁹

La resistencia a los antibióticos presenta un desafío permanente en el tratamiento eficaz de los pacientes con infecciones.²² Se han realizado estudios acerca del valor pronóstico del tratamiento antibiótico temprano, del espectro antimicrobiano y de la duración apropiada del tratamiento. Sin embargo, a pesar de la formulación de políticas de tratamiento explícitas, la proporción de pacientes que reciben antibióticos inadecuadamente alcanza hasta el 60%.⁵

Un deseo de controlar, modelar y predecir la resistencia a los antibióticos se ha traducido en el desarrollo y uso de sistemas de vigilancia en el ámbito local (principalmente en los hospitales), así como a nivel regional, nacional e internacional.²² En países desarrollados, los programas de vigilancia tales como el Sistema de Vigilancia Nacional de Infecciones Nosocomiales (NNIS) monitorea la

prevalencia de las bacterias patógenas y sus patrones de resistencia antimicrobiana y periódicamente publica sus reportes, sin embargo, en otros países no se cuenta con estos sistemas de vigilancia y la información es escasa.

Estudios epidemiológicos como el SENTRY han demostrado que los datos en lo que respecta a patrones de susceptibilidad de las bacterias de una región geográfica son esenciales para controlar la propagación local de la resistencia bacteriana.²

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en septiembre del 2001 su WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance, como resolución de la Asamblea Mundial de la Salud en 1998, e invitó a los países miembros a la adopción de medidas para limitar la diseminación de la resistencia a los antibióticos. Se propuso la inclusión de la vigilancia de la resistencia a los antibióticos y la obligatoriedad del reporte sobre resistencia a estos fármacos en las revisiones de las regulaciones internacionales de salud.²¹

Actualmente la información microbiológica disponible sobre las IN proviene de países industrializados y centros de tercer nivel de atención.³ Los estudios de vigilancia de la resistencia antimicrobiana proporcionan información confiable, sin embargo, muchos son internacionales y reportan la experiencia de uno o varios países.^{11,12} Debemos considerar que las tasas de resistencia son dinámicas y aumentan y disminuyen de acuerdo a la presión ambiental ejercida por el empleo de antimicrobianos, lo cual infiere que el factor más importante para seleccionar el tratamiento inicial de una infección en la cual se desconoce la susceptibilidad del

microorganismo específico, es la información sobre la frecuencia de aislamientos y las tasas de resistencia local.¹⁹

Reconociendo que cada unidad hospitalaria debe conocer la epidemiología y microbiología de sus IN, se realiza este estudio para así conocer el panorama epidemiológico al cual nos estamos enfrentando para brindar un manejo adecuado a los pacientes con bacteremia y así mismo aplicar medidas en el uso racional de los antibióticos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia en los hemocultivos positivos de pacientes con sospecha de bacteremia y cuáles son sus perfiles de susceptibilidad?

JUSTIFICACIÓN

Las bacteremias nosocomiales son infecciones relacionadas a la atención médica que causan un impacto en la morbimortalidad, tiempo de estancia hospitalaria e incrementa los costos de la atención. Actualmente el método diagnóstico para ellas considerado el estándar de oro es el hemocultivo, a pesar de que se ha reportado una baja recuperación microbiológica a partir de este método, éste constituye la piedra angular para su diagnóstico. Así mismo, establece no solo la identificación sino también los patrones de resistencia. Por lo que es necesario conocer cuál es la frecuencia de los aislamientos obtenidos en un hospital de tercer nivel así como el perfil de susceptibilidad para con ello evaluar estrategias en tratamientos antimicrobianos empíricos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de aislamientos en hemocultivos y el perfil de susceptibilidad de los mismos de pacientes del Centro Médico ABC.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la epidemiología por grupo de edad.
2. Determinar el porcentaje de contaminación de hemocultivos por año de estudio.
3. Conocer el perfil de susceptibilidad de los aislamientos por grupo de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sitio de realización:

Laboratorio de Microbiología del Centro Médico ABC, Campus Observatorio y Santa Fe.

Diseño:

Estudio descriptivo, retrospectivo.

Universo de trabajo:

Se analizaron los resultados de los hemocultivos que llegaron al laboratorio de Microbiología Clínica procedentes de pacientes del Centro Médico ABC, Campus Observatorio y Santa Fe durante el periodo de 01 de Enero del 2009 al 30 de Abril del 2014.

El Centro Médico ABC es un hospital de tercer nivel que cuenta con 2 campus en México, DF: Campus Observatorio y Campus Santa Fe.

El Campus Observatorio cuenta con 154 camas de las cuales 123 son camas censables y 31 no censables. El campus Santa Fe cuenta 173 camas de las cuales 136 son camas censables y 37 no censables, además de 25 cunas.

Criterios de inclusión:

- Todos los aislamientos de hemocultivos positivos durante el periodo de estudio.
- Todos los perfiles de susceptibilidad de los aislamientos en el periodo de estudio.

Criterios de no inclusión:

- Cultivos de muestras de control de calidad.
- Muestras de mielocultivo.
- Muestras de otros líquidos corporales inoculadas en botellas para hemocultivo.

Criterios de eliminación:

- Microorganismos con requerimientos especiales.
- Microorganismos de metabolismo anaeróbico estricto.
- Crecimiento de hongos o levaduras.

Definición operacional de las variables:

Variable	Definición operativa	Clasificación
Morfología bacteriana	Es la forma de las bacterias desde el punto de vista microscópico.	Cualitativa Nominal Categorías: Cocos, Bacilos, Espirilos.
Resistencia bacteriana	Es el fenómeno por el cual un microorganismo deja de verse afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible.	Nominal Dicotómica Categorías: Resistente o Sensible.

Contaminación de hemocultivo	Resultado positivo de un hemocultivo en muestras que en realidad no contienen cepas clínicamente relevantes en 1 hemocultivo de la serie.	Nominal Dicotómica Categoría: Si, No
Tinción de Gram	Tipo de tinción que se fundamenta en la coloración que adoptan las bacterias de acuerdo a la presencia o no de pared.	Nominal Dicotómica Categorías: Gram Positivo, Gram Negativo
Bacteremia	Presencia de bacterias viables en la sangre.	Nominal Dicotómica Categorías: Presente, Ausente
Bacteremia asociada a catéter	Crecimiento del mismo microorganismo en cultivo semicuantitativo o cuantitativo del catéter y en hemocultivo de venopunción directa, en un paciente con síntomas de bacteriemia y en ausencia de otro foco de infección. En ausencia de confirmación microbiológica, desaparición de la sintomatología tras la retirada del catéter en un paciente con bacteriemia.	Nominal Dicotómica Categoría: Asociada, No asociada.
Concentración Mínima Inhibitoria (MIC)	Concentración más baja de antimicrobiano que muestra inhibición de crecimiento de un microorganismo después de su incubación.	Cuantitativa continua Unidad de medición: µg/ml

Muestreo:

Por ser un estudio descriptivo, no se realizó cálculo de tamaño de muestra. Para este estudio se analizaron todos los resultados de hemocultivos positivos procedentes de pacientes tomados tanto de punción venosa (sangre periférica), como de catéter, que fueron estudiados en el laboratorio de Microbiología del Centro Médico ABC campus observatorio, del 1 de enero del 2009 al 30 de abril del 2014 capturados en el sistema TIMSA (SoftMed TIMSA®).

Descripción del estudio y los procesos

En el laboratorio de Microbiología Clínica se procesan los hemocultivos tomados con la técnica aséptica estandarizada a nivel institucional de pacientes con sospecha de bacteremia.

Para saber si un hemocultivo es positivo se cuenta con el Sistema de Detección Microbiana BacT/ALERT 3D® (BIOMÉRIEUX). Este equipo consiste en un sistema de detección y un medio de cultivo con condiciones nutricionales y ambientales adecuadas para microorganismos presentes habitualmente en las infecciones de la sangre y líquidos corporales normalmente estériles.

El frasco inoculado se coloca en el instrumento, donde se incuba y somete a un control continuo para detectar el posible crecimiento bacteriano. Si hay microorganismos en la muestra, se producirá CO₂ a medida que estos metabolizan los sustratos presentes en el medio de cultivo. Cuando esto sucede el color del sensor permeable al gas instalado en el fondo de cada frasco de cultivo cambia de color azul-verdoso a amarillo y el sistema arroja una alarma de detección. El color más claro es el resultado de un aumento de las unidades de reflectancia monitorizadas por el sistema. El instrumento monitoriza y registra la reflectancia del frasco cada 10 minutos.

Una vez que el sistema de detección BacT/ALERT® (BIOMÉRIEUX) arroja la alarma de detección se inspeccionan los frascos antes del análisis microscópico. Los frascos que presentan hemólisis, turbidez, presión excesiva de

gas, sensores amarillos o signos de crecimiento se consideran positivos. De inmediato se realiza una tinción de Gram y un subcultivo. Si la microscopía es negativa (falso positivo), se coloca nuevamente el frasco en el instrumento hasta que sea redesignado como positivo o hasta que se detecte crecimiento del cultivo. Los frascos con resultados falsamente positivos redesignados como positivos se someten a nueva tinción de Gram y subcultivo. Los frascos negativos se pueden comprobar con tinción de Gram y/o cultivo antes de desecharlos.

Si se sospecha la presencia de organismos exigentes raros que requieren medios y condiciones de cultivo especiales, debe considerarse la posibilidad de utilizar métodos alternativos o tiempos de incubación ampliados para su recuperación.

Una vez cargados, los frascos de cultivo deben incubarse en el instrumento 7 días para considerarse positivo o negativo. Una vez que se observan los microorganismos en la tinción de Gram y que se ha aislado el microorganismo en el subcultivo (chocolate, sangre y MacConkey) se realiza la identificación y el perfil de susceptibilidad de forma automatizada con el sistema MicroScan ® (SIEMENS) empleado hasta marzo del 2013 y con el sistema VITEK 2 ® (BIOMÉRIEUX) implementado de marzo del 2013 a la actualidad, de la siguiente manera:

Identificación y susceptibilidad por microdilución mediante Sistema MicroScan® (SIEMENS) con sistema de inoculación Prompt™ D.

Para la identificación y susceptibilidad en este sistema, inicialmente debemos estandarizar el inóculo de la cepa aislada, para lo cual se emplea el sistema de inoculación Prompt™ D. Este consiste en una varilla de inoculación y una botella de líquido de dilución. La punta de la varilla tiene una hendidura diseñada para contener un determinado número de bacterias. La botella de plástico contiene 30 ml de líquido de dilución.

La varilla se pone en contacto con diversas colonias bacterianas en una placa primaria de aislamiento luego se quita el exceso con la anilla y posteriormente se introduce en la botella de plástico y se agita de manera vigorosa para realizar la suspensión (con un estándar de turbidez de equivalente a 0.5 de McFarland), posteriormente se saca la varilla de inoculación de la botella y se desecha. Se vierte la suspensión en el inoculador apretando suavemente la botella. Posteriormente mediante el dispensador automático se inoculan las placas de MicroScan® (SIEMENS) las cuales son incubados a 35 °C por 16 a 42 horas en el sistema MicroScan® (SIEMENS).

Las placas del sistema MicroScan® (SIEMENS) llevan incorporadas sustratos reactivos deshidratados para la identificación de bacterias aerobias, anaerobias y levaduras. Algunas placas también incluyen microdilución en caldo de ciertos antibióticos, lo que permite realizar estudios de sensibilidad. Para la identificación de bacilos Gram negativos fermentadores y no fermentadores se

utilizan pruebas convencionales y cromogénicas modificadas. La identificación se basa en la detección de cambios de pH, utilización de sustratos y crecimiento en la presencia de agentes antimicrobianos.

Respecto a la sensibilidad, después de la incubación por un mínimo de 16 horas, la concentración inhibitoria mínima (CIM) para el microorganismo de prueba se determina observando la concentración más baja de antimicrobiano que muestra inhibición de crecimiento. Los paneles de ceftazidima, aztreonam, cefotaxima o ceftriaxona a 1 µg/ml o cefpodoxima a 1 o 4 µg/ml (según el tipo de panel) se usan como marcadores para detectar cepas de *E. coli*, *Klebsiella oxytoca* o *K. pneumoniae* posiblemente productoras de beta-lactamasa de espectro ampliado (ESBL). En las cepas de *Proteus mirabilis*, sólo se puede utilizar ceftazidima, cefotaxima y cefpodoxima para detectar beta-lactamasas de espectro extendido.

Los paneles con ceftazidima/ácido clavulánico y cefotaxima/ácido clavulánico se pueden utilizar para confirmar la presencia de ESBL. La prueba de confirmación consiste en una disminución de 3 o más diluciones dobles en las CIM de los microorganismos sospechosos a ceftazidima o cefotaxima en presencia de una concentración fija de ácido clavulánico en contraposición a la CIM cuando la prueba no contiene dichos elementos.

Este sistema cuenta con un sistema automatizado de lectura para la lectura de los resultados, el equipo detecta el crecimiento bacteriano o los cambios de color suscitados en los microtubos por diferencias en la transmisión de luz. Las

diferencias en las pulsaciones electrónicas son analizadas automáticamente por un microcomputador que compara los patrones de reacción con un programa interno para determinar la probabilidad de identificación.

Identificación y Susceptibilidad mediante el Sistema VITEK2® (BIOMÉRIEUX)

El sistema VITEK 2 (® BIOMÉRIEUX) es un sistema para la identificación microbiológica rápida y precisa, además de que realiza pruebas de susceptibilidad a antibióticos. Este sistema consta de un módulo de vacío-sellador, un incubador lector, una computadora, el monitor y la impresora. Permite identificar bacterias hasta en 3 horas.

Este sistema utiliza tarjetas con reactivos colorimétricos, que son inoculadas con la suspensión de un cultivo puro microbiano y el perfil de desarrollo es interpretado de forma automática. Las tarjetas reactivas tienen pozos que contienen, cada uno, un sustrato de prueba individual. Con estos sustratos se miden varias actividades metabólicas como acidificación, alcalinización, hidrólisis enzimáticas y desarrollo en presencia de sustancias inhibidoras.

Las tarjetas están selladas en ambos lados por una película clara que evita el contacto entre las diferentes mezclas sustrato-microorganismo y a la vez permite la transmisión del nivel de oxígeno apropiada. Cada tarjeta tiene un tubito de transferencia pre-insertado para la inoculación. Estas tarjetas tienen códigos de barras que contienen información sobre el tipo de producto, número de lote, fecha

de caducidad y un identificador único que puede ser ligado a la muestra ya sea antes o después de cargar la tarjeta al sistema.

Existen 4 tipos de tarjetas reactivas para identificación de diferentes clases de organismos: GN-Bacilos Gram negativos fermentadores y no fermentadores, GP-Cocos y bacilos no formadores de esporas Gram positivos, YST-Levaduras y organismos levaduriformes, BCL-Bacilos formadores de esporas Gram positivos. Las tarjetas que utiliza para susceptibilidad como test *in vitro* de importancia para nuestro protocolo son las siguientes: AST-GP: Para susceptibilidad de Gram Positivos y AST-GN: Para susceptibilidad de Bacilos Gram Negativos.

Con este sistema una vez que se detecta un hemocultivo positivo y se obtiene una cepa pura en el subcultivo, se transfiere una cantidad suficiente de inóculo a un tubo de ensaye de poliestireno con 3 mL de solución salina estéril (NaCl 0.45% a 0.5%, pH 4.5 a 7.0). Y se ajusta la turbiedad a 0.50 de McFarland. Posteriormente, esta suspensión se coloca dentro de la gradilla especial (cassette), y se coloca la tarjeta de identificación en la ranura cercana, insertando el tubo de transferencia dentro del tubo con la suspensión y se coloca el cassette con las muestras en el sistema VITEK 2.

Una vez dentro del equipo, las muestras son trasportadas a una cámara donde a través de vacío y entrada de aire la suspensión bacteriana pasa a través del tubo de transferencia hacia los microcanales que llenan todos los pozos de las tarjetas. Las tarjetas inoculadas pasan por un mecanismo que corta los tubos de

transferencia y las sella, previo a la carga dentro del carrusel-incubador. Todos los tipos de tarjetas se incuban en línea a $35.5 \pm 1.0^\circ \text{C}$.

Posteriormente cada tarjeta es removida del carrusel-incubador cada 15 min y es transportada al sistema óptico de transmitancia (que usa diferentes longitudes de onda del espectro visible para interpretar las reacciones de turbiedad o el color de los productos metabólicos), posterior a lo cual es devuelta a su sitio en el carrusel hasta el siguiente tiempo de lectura. Los datos se registran a intervalos de 15 min durante el periodo de incubación total.

El software proporcionado con la computadora analiza las lecturas en cada una de las tarjetas comparándolas con una base de datos, generando de esta forma el resultado. Las bases de datos de los productos de identificación están construidas con un gran número de cepas de microorganismos perfectamente caracterizados y probados bajo varias condiciones de cultivo.

El sistema VITEK 2 incluye un Sistema Experto Avanzado (AES), que analiza y detecta la mayoría de los fenotipos de los organismos analizados y tiene la capacidad de proporcionar información precisa como “huella digital”, el reconocimiento de mecanismos de resistencia bacteriana y los fenotipos.

Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar

Se analizó la base de datos del Sistema TIMSA del laboratorio clínico del Centro Médico ABC para los resultados procesados de: Enero del 2009 a junio del 2013 (MicroScan ® SIEMENS), así como los compilados en la base de datos del sistema automatizado para identificación microbiológica y evaluación del perfil de susceptibilidad Vitek 2 (® BIOMÉRIEUX) de Julio de 2013 a Abril del 2014. Se consideró para la recolección y el análisis de los datos: la edad del paciente, el sitio de toma del hemocultivo, el número de botellas inoculadas, el tipo de microorganismo aislado y su perfil de susceptibilidad, así mismo si el hemocultivo era sugestivo de contaminación.

Interpretación

Consideraremos como hemocultivos a analizar aquellos que mostraron una correcta identificación como positivos: que fueron detectados por el sistema BacT/ALERT® (SIEMENS), que mostraron desarrollo de microorganismos Gram positivos o Gram negativos, con identificación bacteriana a través de los sistemas automatizados así como susceptibilidad y patrones de resistencia identificados.

En los hemocultivos de pacientes adultos consideramos un hemocultivo sugestivo de contaminación cuando sólo una botella del set mostraba desarrollo (1 de 2, 1 de 3, 1 de 4 o 1 de 6), considerando a su vez el sitio de toma (venopunción o catéter) y que el microorganismo aislado no fuera de significancia clínica. En los pacientes pediátricos debido a que en la mayoría de ellos sólo se tomaron dos botellas por cultivo se consideró como positivo si mostraba desarrollo en una sola

botella. Las cepas se consideraron como sensibles o resistentes a los antimicrobianos de acuerdo al reporte generado por los sistemas automatizados acorde a las Concentraciones Inhibitorias Mínimas en cada uno de los sistemas. Para los patrones de resistencia se hizo énfasis en las susceptibilidades principales por microorganismo: Ceftazidima (Enterobacterias), Oxacilina (Estafilococos), Vancomicina (Enterococos), Penicilina (Streptococos), principalmente.

Plan de Análisis de los resultados

Se recabaron y analizaron los datos en base al año de estudio y se clasificaron por grupo de edad (pediátricos menores de 16 años 11 meses y adultos mayores o de igual edad a 17 años). Se calcularon las proporciones respectivas y se empleó estadística descriptiva para el análisis de los datos de manera general y por año de estudio.

Aspectos éticos

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, este estudio se clasifica como sin riesgo ya que se emplearan registros del laboratorio. El protocolo se autorizó por el Comité de Investigación Institucional con la clave de registro: 15-24-41.

RESULTADOS

Durante el período del primero de enero de 2009 al 30 de abril del 2014 ingresaron un total de 25920 hemocultivos al Laboratorio de Microbiología del Centro Médico ABC provenientes de pacientes de los campus Observatorio y Santa Fe. Se reportaron 23880 (92.1%) hemocultivos de pacientes adultos (>17 años), y 2040 (7.9%) de pacientes pediátricos (≤ 16 años, 11 meses). (Cuadro I)

Del total de los hemocultivos, se reportó que 2819 (10.9%) fueron positivos a desarrollo microbiológico (2651 adultos y 168 pediátricos) de los cuales 413(1.6%) se consideraron como contaminantes (404 adultos y 9 pediátricos) mientras que 23101 (89.1%) no mostraron desarrollo (21229 adultos y 1872 pediátricos). (Cuadro II)

En base a los resultados obtenidos, se estimó una proporción de contaminación de los hemocultivos en 1.6% durante el período de estudio: 1.7% en adultos y 0.4% en pediátricos. (Cuadro III)

En este estudio se aislaron 2247 microorganismos de los hemocultivos positivos de pacientes adultos y 159 de pacientes pediátricos. (Cuadro IV)

Para el análisis de los resultados se eliminaron los aislamientos considerados contaminantes (404 adultos y 9 pediátricos), así como los de anaerobios estrictos (40 en adultos y 2 en pediátricos) y levaduras (183 en adultos y 12 en pediátricos), y únicamente se analizaron aquellos que mostraron un desarrollo de microorganismos aerobios y anaerobios facultativos, considerando

como un aislamiento a aquellos microorganismos que no se repitieran en hemocultivos de un mismo paciente o bien que mostraran patrones de susceptibilidad distintos. En los cultivos con desarrollo polimicrobiano se consideraron a los aislamientos como microorganismos individuales y de igual forma se eliminaron aquellos que fueran anaerobios estrictos o levaduras, cumpliendo los criterios antes mencionados para ser considerados como aislamientos únicos.

Se obtuvieron un total de 1383 aislamientos únicos de los cuales 1263(91.3%) fueron de pacientes adultos y 120 (8.7%) de pacientes pediátricos. (Cuadro V)

El microorganismo más frecuente en los aislamientos fue *Escherichia coli* [*E.coli*] con 466 aislamientos (33.7%), seguida de *Staphylococcus coagulasa negativa* [*SCN*] con 289 aislamientos (20.9%) y *Staphylococcus aureus* [*S. aureus*] con 105 aislamientos (7.6%). (Cuadro VI)

En los adultos el microorganismo que se aisló con mayor frecuencia fue *E. coli* con 443 aislamientos (35.1%), seguido de *SCN* con 251 aislamientos (19.9%) y por *S. aureus* con 98 aislamientos (7.8%). (Cuadro VII). Llama la atención la mayor proporción e incremento de Gram negativos a lo largo de los años del estudio. (Gráfica 1)

Respecto a los aislamientos de los pacientes pediátricos, el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *SCN* con 38 aislamientos (31.6%) seguido de *E. coli* con 23 aislamientos (19.2%) y *Streptococcus del grupo viridans* con 11

aislamientos (9.2%). (Cuadro VIII) En este grupo de edad observamos una disminución paulatina en los aislamientos Gram positivos a través de los años aún y cuando estos fueron los aislamientos más frecuentes. (Gráfica 2)

De acuerdo a los patrones de susceptibilidad a antimicrobianos que se observaron en los aislamientos de en pacientes adultos encontramos lo siguiente:

De los 443 aislamientos de *E. coli*, 191 de ellos (43.1%) fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido, y 7 (1.6%) mostraron un perfil de multiresistencia. Los antibióticos a los cuales mostró una mayor susceptibilidad fueron Amikacina (96-100%), Imipenem (98-100%) y Meropenem (96-100%). (Cuadro IX).

De los 251 aislamientos de *SCN*, 192 (76.5%) fueron resistentes a Meticilina, no se reportó resistencia a Vancomicina ni Daptomicina. (Cuadro X).

Respecto a los aislamientos de *S. aureus* se observó que de los 98 aislamientos, 28 de éstos (28.6%) mostraron resistencia a Meticilina. Ninguno reportó resistencia a Vancomicina ni Daptomicina. (Cuadro XI).

De los 72 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* [*P. aeruginosa*] 24 (33.3%) fueron multiresistentes. La sensibilidad a carbapenémicos va de 30 al 75% para Imipenem y del 50 al 75% para Meropenem. (Cuadro XII).

En los aislamientos de *Klebsiella sp*, 13 (20.3%) de los 64 aislamientos fueron productoras de BLEEs, y no hubo cepas productoras de carbapenemasas (KPC). (Cuadro XIII)

En cuanto a los aislamientos de Enterococos: respecto a *Enterococcus faecium* [*E.faecium*] 6 (15.8%) de los 38 aislamientos fueron resistentes a Vancomicina. No se encontraron aislamientos de *Enterococcus faecalis* [*E.faecalis*] con resistencia a Vancomicina y solo 4 (7.1%) de los 56 aislamientos presentaron resistencia a Ampicilina.

En base a los patrones de susceptibilidad en los distintos aislamientos de pacientes pediátricos encontramos lo siguiente:

Con respecto a los aislamientos de SCN, 28 (73.7%) de los 38 aislamientos mostraron resistencia a Oxacilina y no se observaron microorganismos resistentes a Vancomicina, Daptomicina y Linezolid. (Cuadro XIV)

De los 23 aislamientos de *E. coli*, 14(60%) fueron productoras de BLEE, y ninguno de los aislamientos mostró perfiles de multirresistencia. (Cuadro XV)

De los *Streptococcus del grupo viridans* el 100% mostró una susceptibilidad a penicilina excepto en el 2011 en que ésta disminuyó a 67%. (Cuadro XVI)

De los 9 aislamientos de *Klebsiella sp* 3 (30%) de ellos mostraron la presencia de Carbapenemasas

Respecto a *S. aureus*, de los 7 aislamientos obtenidos, 4(57.1%) fueron resistentes a Meticilina y ninguno mostró resistencia a Vancomicina.(Cuadro XVIII)

Finalmente cabe destacar que de las 2 cepas aisladas de *Acinetobacter baumannii*, ambas fueron multirresistentes.

DISCUSIÓN

Los microorganismos aislados en los hemocultivos de pacientes con sospecha de bacteremia son los mejores candidatos para el estudio de la susceptibilidad antimicrobiana de los patógenos bacterianos humanos.² El método diagnóstico de la infección hematógena continúa siendo hoy en día el hemocultivo cuyo resultado ayuda a dirigir acertadamente el tratamiento.⁵

En este estudio se obtuvo un 10.9% de hemocultivos positivos, con una proporción de hemocultivos contaminados del 1.6% de manera global. De los años analizados solo durante el 2009 se observó una proporción de contaminación >2% (2.4%) en los hemocultivos de pacientes adultos, el resto de los años se observó una proporción de contaminación <2% en ambos grupos.

Los microorganismos que se aislaron con mayor frecuencia durante el periodo de estudio fueron *E. coli* (33.7%), *SCN* (20.9%), *S. aureus* (7.6%), *P. aeruginosa* (5.5%), *Klebsiella sp* (5.3%), *E. faecalis* (4.4%) *Streptococcus del grupo viridans* (3.3%), *E. faecium* (2.9%), *Enterobacter cloacae [E. cloacae]* (2.2%) y *Stenotrophomonas maltophilia [S. maltophilia]* (2.2%). Los resultados obtenidos son similares a los reportados en diversos estudios realizados en hospitales Mexicanos de tercer nivel en donde el microorganismo más frecuente aislado fue *E. coli*, y los siguientes en orden de frecuencia varían entre *S. epidermidis*, *Klebsiella sp*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*.^{10,6,19}

El estudio realizado por Sifuentes-Osornio, y cols., en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), muestra resultados idénticos al nuestro en cuanto a los tres microorganismos más frecuentes aunque con distinta proporción a la observada al nuestro, en este se reportan como principales aislamientos *E. coli* (26%), *SCN* (23%) y *S. aureus* (7.6%).³ Por otro lado nuestros resultados difieren a los reportados en Estados Unidos y Europa en donde los aislamientos más frecuentes son Gram positivos principalmente *SCN*, así mismo con lo reportado en el estudio SENTRY para América Latina.³¹ Por otro lado se cuenta con estudios de hospitales de tercer nivel en los cuales la epidemiología es similar a los reportes antes mencionados en donde los principales aislamientos son Gram positivos.^{11,12} Estas diferencias en la epidemiología bacteriana aún entre centros de tercer nivel de atención con características similares confirma la necesidad de conocer la situación actual de los principales patógenos de manera institucional para dictar un adecuado esquema empírico antimicrobiano.

En estudios previos se ha considerado que actualmente es notable el incremento en los cocos Gram positivos particularmente entre las bacteremias nosocomiales y en especial *S. aureus* resistente a meticilina en hospitales extranjeros como mexicanos⁵. Sin embargo en nuestro estudio no se aprecia esta tendencia pues es claro el incremento paulatino de Gram negativos en ambos grupos y un decremento en Gram positivos.

Al analizar la frecuencia de los aislamientos por grupo de edad podemos observar que en los hemocultivos de pacientes adultos predominan los

gramnegativos específicamente *E. coli* (35.1%) y *S. aureus* (7.8%) ocupa el tercer lugar. Mientras que en los hemocultivos de pacientes pediátricos los principales microorganismos son Gram positivos aunque predomina *SCN* (31.6%) seguida de *E. coli* (19.2%) y en este grupo *S. aureus* ocupa el quinto lugar en frecuencia (5.8%), esto es similar a lo reportado en estudios de pacientes pediátricos y neonatales en hospitales de México donde se ha reportado un predominio de microorganismos gram positivos principalmente de *S. epidermidis*.³

Llama la atención que durante el período de estudio se encontró un incremento constante en los aislamientos de *E. coli* y un decremento notable de aislamientos de *SCN* tanto en pacientes adultos como pediátricos, observándose igualmente un incremento en los aislamientos de *Klebsiella sp* en éste último grupo, esto posiblemente este en relación con un bajo control de antimicrobianos.

Respecto a los perfiles de susceptibilidad de *E. coli*, el 43.1% de los aislamientos de pacientes adultos y el 60% de pacientes pediátricos fueron productores de BLEEs. Al observar los patrones de sensibilidad por año podemos observar que la sensibilidad a ceftazidima va en decremento si consideramos el periodo del 2009 al 2013, lo cual se traduce en un incremento en las cepas productoras de BLEEs. Así mismo, hubo un perfil de multirresistencia en el 1.6% de los aislamientos de pacientes adultos y no se presentaron multirresistencias en pacientes pediátricos. Por otro lado, cabe mencionar que la sensibilidad a carbapenémicos se conserva por arriba del 96% siendo ésta mayor al 98% para Imipenem y mayor al 96% para Meropenem (Cuadro IX), estas altas sensibilidades son similares a las reportadas en estudios realizados en hospitales con

características similares al nuestro quienes refieren sensibilidades a carbapenémicos hasta del 98%.^{12,19}

Concordante con otros estudios donde se describe una sensibilidad baja para Ciprofloxacino del 50%⁶, en nuestro estudio encontramos una sensibilidad aún menor a Ciprofloxacino en ambos grupos llegando a ser hasta del 26% y no mayor a 38% en adultos, por lo cual no se recomienda como parte del tratamiento empírico inicial en pacientes con bacteremia, esta baja sensibilidad puede estar asociada al uso indiscriminado de quinolonas en la comunidad.

En nuestro estudio encontramos una mayor sensibilidad de *E. coli* a Amikacina (96 a 100%) que a gentamicina la cual en el 2009 llegó a ser de un 72%, disminuyendo a lo largo de los años hasta llegar a un 58% en el 2013 en la población adulta, éste incremento en la resistencia a gentamicina se ha identificado en varios estudios donde incluso incrementa dicha resistencia de un 18 a un 45%.^{6,16}

En cuanto a *SCN*, encontramos que el 76.5% de los aislamientos de pacientes adultos y el 73.7% de pacientes pediátricos fueron resistentes a oxacilina. En algunos estudios se han reportado bajas sensibilidades hasta del 8%⁶ y 10% en comparación con lo concluido en nuestro estudio con una sensibilidad del 23.5% en adultos y 26.3% en pediátricos, sensibilidades que aún en nuestro estudio varían con respecto a otros informes de nuestro país en los que ésta se encuentra entre 44 y 47%.⁶ Cabe destacar que al analizar el patrón de sensibilidades por año se puede observar que la sensibilidad a Oxacilina se ha

mantenido entre el 21 y 33% en los años completos de estudio, incrementándose ésta a un 50% en lo que va del 2014.

En este estudio no se observaron aislamientos resistentes a Vancomicina de *SCN*, situación que si se ha reportado en otros estudios de hospitales mexicanos donde la frecuencia de cepas resistentes a Vancomicina va del 0 al 14%.⁶

De los aislamientos de *S. aureus* en pacientes adultos el 28.6% y el 57.1% de los aislamientos de pacientes pediátricos fueron resistente a Oxacilina. Estos resultados difieren con lo reportado por otros autores que han reportado resistencias del 4% a Oxacilina consecuentemente con una sensibilidad del 96% la cual se encuentra muy por arriba de lo reportado en otros estudios realizados en México en los que varía entre 55 y 86%.^{6,11}

El comportamiento de *S. aureus* es de gran importancia pues es causa importante de bacteremia, y es notable que en nuestro estudio no muestra un incremento importante a lo largo de los años en ambos grupos de edad, y que por el contrario en los adultos al analizar la sensibilidad por año podemos apreciar que hubo un incremento en la susceptibilidad del *S. aureus* a la Oxacilina del 2009 al 2010, de un 44 a un 73% respectivamente, la cual a su vez se mantiene y se incrementa para el 2013, esto nos infiere una disminución de cepas de *S. aureus* resistente a Meticilina (SARM). Sin embargo, en los aislamientos de pacientes pediátricos el patrón de susceptibilidad a Oxacilina mostró un decremento del 2010 al 2012 (del 50% al 0%), la cual a su vez se incrementa en el 2013 a un

100%, sin embargo, esto no es concluyente por los pocos microorganismos aislados. En nuestro estudio se encontró una sensibilidad a Vancomicina del 100% igual que en otros estudios, ⁶ sin embargo algunos autores han reportado sensibilidades del 96% para Vancomicina.¹⁹

P. aeruginosa es el patógeno con más alta prevalencia de resistencia a los antimicrobianos actuales, sobre todo en América Latina ¹¹. En nuestro estudio el 33.3% de los aislamientos de *P. aeruginosa* fueron multiresistentes y la baja sensibilidad a múltiples antimicrobianos es notable. Respecto a los carbapenémicos muestra una sensibilidad que va del 30 al 75% en los aislamientos de pacientes adultos.

En los aislamientos de *Klebsiella sp* es notable que la susceptibilidad a ceftazidima va disminuyendo a lo largo de los años de estudio, lo cual nos habla de un aumento de cepas productoras de BLEEs por otro lado, se encontraron cepas productoras de KPC únicamente en los aislamientos de pacientes pediátricos (30%). En los aislamientos de pacientes adultos es evidente la alta sensibilidad a carbapenémicos como Imipenem, y Meropenem siendo esta del 100 y 94% respectivamente, sin embargo en los de pacientes pediátricos se puede apreciar un decremento en la susceptibilidad a carbapenémicos en lo que va del último año lo cual es comparable con el año 2011 puesto que en ambos años se obtuvo el mismo número de aislamientos a probar.

En ambos grupos de estudio es notable la resistencia del 100% a Ampicilina, esto es acorde a las altas resistencias reportadas por otros autores¹⁹

por lo cual éste antimicrobiano no es considerado una opción terapéutica para *Klebsiella sp.*

Respecto a los enterococos, *E. faecium* mostró una resistencia a Vancomicina del 15.8% en adultos mientras que no se encontraron aislamientos de *E. faecalis* resistentes a este antimicrobiano. De los aislamientos de *E. faecalis* se observó un 7.1% de resistencia a Ampicilina, esto es más bajo comparado a lo reportado en la literatura en hospitales mexicanos donde se ha visto sensibilidades del 73.8%, mientras que en *E. faecium* la sensibilidad a ampicilina en promedio fue de 25.3% mayor a lo reportado en otros hospitales en donde se ha reportado del 16%.⁶

Este estudio es de gran importancia a nivel institucional puesto que nos pone al tanto de la situación actual de los patógenos más frecuentemente asociados a bacteremia. Sin embargo tiene la limitante de que al ser un estudio retrospectivo no se pudo estandarizar la técnica de la toma del hemocultivo así como el número de botellas a inocular para poder discernir si realmente los hemocultivos son positivos o fueron contaminados. En el caso particular de los pacientes pediátricos nuestro estudio tiene la limitante de que quizás está sobreestimado el número de aislamientos pues la mayoría de estos solo contaba con una toma de hemocultivo con dos botellas inoculadas, en quienes se consideró como positivo el desarrollo en alguna de éstas, por lo que al ser un estudio retrospectivo fue difícil discernir si los microorganismos reportados realmente fueron patógenos o bien pudieran ser agentes contaminantes.¹⁰

La detección temprana y el tratamiento oportuno con terapia antimicrobiana empírica son fundamentales en el paciente con sospecha de bacteremia. El inicio de la terapia antimicrobiana es casi siempre empírica, y requiere el conocimiento de los patógenos más frecuentes y sus patrones de susceptibilidad usuales.³¹ El no conocer la situación real de nuestra población nos lleva a un manejo inadecuado de esquemas antimicrobianos que favorecen la selección de microorganismos resistentes. Varios investigadores han reportado que el uso inadecuado de antibióticos en el tratamiento de la bacteremia nosocomial alcanza proporciones tan elevadas como el 22 al 64%.⁵

Los resultados obtenidos en este estudio juegan un papel importante en la determinación de políticas de control y restricción de antibióticos de amplio espectro para contribuir a mantener adecuados porcentajes de sensibilidad a los diversos grupos de antimicrobianos. Tales políticas deben restringir el uso de antibióticos y su disponibilidad en la farmacia a nivel institucional, así mismo deben ser útiles en la estandarización de la terapia combinada en el tratamiento empírico de pacientes con sepsis grave, neutropenia grave y fiebre y el uso de vancomicina únicamente en pacientes con infecciones graves por Gram positivos resistentes a betalactámicos o con alergia a éstos, así como se ha seguido en otras instituciones y que han obtenido excelentes resultados.⁶

CONCLUSIONES

El hemocultivo continua siendo el método de elección para el diagnóstico de bacteremia y para la identificación del patógeno involucrado, por lo cual es fundamental estandarizar técnicas de toma de hemocultivo así como la cantidad de botellas a inocular por paciente para discernir entre un desarrollo positivo y un hemocultivo contaminado tanto en pacientes adultos como pacientes pediátricos.

El tratamiento empírico en los pacientes con bacteremia se debe basar en el conocimiento de los agentes etiológicos más frecuentes en la población y sus patrones de susceptibilidad.

El inicio temprano de un tratamiento antimicrobiano es crítico para disminuir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con bacteremia.

El mal uso y abuso de los esquemas antimicrobianos favorece la selección de cepas resistentes, esto reduce las opciones terapéuticas en los pacientes que adquieren infecciones por microorganismos multirresistentes.

Es importante dar a conocer la epidemiología bacteriana a nivel institucional y re-direccionar los esquemas empíricos antimicrobianos en base a la situación actual de los patógenos más frecuentes y sus perfiles de susceptibilidad, para así lograr un impacto en la disminución de la morbilidad y mortalidad de nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López JR, Méndez AF, Bobadilla RI, Zacate J. Infecciones nosocomiales, mortalidad atribuible y sobre estancia hospitalaria. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc* 2012;20(2): 85-90.
2. Mamishi S, Pourakbari B, Ashtiani MH, Hashemi FB. Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from bloodstream infections at Children's Medical Center, Tehran, Iran, 1996-2000. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2005;26:373-379.
3. Martínez G, Anaya MdC, Avila C. Incidencia de bacteriemia y neumonía nosocomial en una unidad de pediatría. *Salud pública de México* 2001;43(6):515-523.
4. NORMA Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.
5. Sifuentes J, Guerrero MC, Ponce de León A, Guerrero ML. Tendencia de las bacteremias y factores de riesgo de muerte en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México, 1981 a 1992. *Gac Méd Méx* 2001;137(3):191-202.
6. Cornejo P, Velásquez C, Díaz A, Volkow P. Tendencia del perfil de sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos de sangre en un hospital oncológico (1998-2003). *Salud pública de México* 2005;47(4):288-293.
7. Camacho RI, Ávila R, Sánchez MH, Montoya NA, Yunes JL, Velásquez NI. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2002;22(4):200-205.
8. Alpuche CM, Daza CA. Infecciones nosocomiales por bacterias Gram negativas resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de dos peligrosos enemigos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2002;22(4):192-199.

9. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355(26):2725-2732.
10. Sánchez RA, Becerra G, Canseco LM. Frecuencia de microorganismos aislados de hemocultivos en un hospital de tercer nivel en el estado de Chiapas. *Enf Inf Microbiol* 2010;30(2):53-58.
11. Ayala JJ, Ríos HA, Velarde PA, Arzola CY, Guajardo CE. Bacteremias: incidencia y resistencia antimicrobiana, tendencia a través de 15 años de seguimiento. *Med Int Mex* 2006;22:263-268.
12. Ayala JJ, Alemán M, Guajardo CE, Rivera NA. Bacteremias: incidencia y resistencia antimicrobiana. Tendencia a través de dos décadas de seguimiento. *Ciencias clínicas* 2011;22(8):4-10.
13. Gray TJ, Thomas L, Olma T, Iredell JR, Chen, SA. Rapid identification of Gram-negative organisms from blood culture bottles using a modified extraction method and MALDI-TOF mass spectrometry. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2013;77:110-112.
14. Carbonnelle E, Mesquita C, Bille E, et al. MALDI-TOF mass spectrometry tools for bacterial identification in clinical microbiology laboratory. *Clinical Biochemistry* 2011;44:104–109.
15. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *Journal of Antimicrobial chemotherapy* 2004;53:1018-1032.
16. Kato M, Ponce de León A, Bautista A y cols. Tendencia en el incremento de la resistencia antimicrobiana en organismos causantes de bacteremia en un hospital de tercer nivel 1995-2000. *Revista de Investigación Clínica* 2003;55(6): 600-605.

17. Baron, E. J., M. P. Weinstein, W. M. Dunne, Jr., P. Yagupsky, D. F. Welch, and D. M. Wilson. 2005. Cumitech 1C, Blood Cultures IV. Coordinating ed., E. J. Baron. ASM Press, Washington, D.C.
18. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection:2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49(1): 1-45.
19. Ríos-Mondragón L, Pineda-Gudiño RD. Perfiles de resistencia antimicrobiana en hemocultivos en un hospital de tercer nivel. *Rev Sanid Milit Mex* 2012;66(1):7-12.
20. Jones RN. Resistance Patterns Among Nosocomial Pathogens. Trends Over the Past Few Years. *CHEST* 2001;119:397S-404S.
21. Plascencia-Benavides L, Aldama-Ojeda AL, Vazquez HJ. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer niveles de la Ciudad de México. *Salud pública de México* 2005;47(3):219-226.
22. Critchley IA, Karlousky JA. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:502-511.
23. Mulvey MR, Simor AE. Antimicrobial resistance in hospitals: How concerned should we be? *CMAJ* 2009; 180(4): 408-415.
24. Dubois D, Grare M, Prere MF, Segonds Ch, Marty N, Oswald E. Performances of the Vitek MS Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization- Time of Flight Mass Spectrometry System for Rapid Identification of Bacteria in Routine Clinical Microbiology. *J Clin Microbiol* 2012;50(8):2568-2576.
25. Castro N, Carreón ED, Moreno ME, Alarcón LC. Caracterización molecular de β -lactamasas de espectro extendido en aislamientos clínicos de *Escherichia coli*. *Enf Inf Microbiol* 2008;28(3):114-120.
26. Miranda MG. Antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* in Mexico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68(4):242-249.

27. Pantosti A, Venditti M. What is MRSA? *Eur Respir J* 2009; 34: 1190–1196
28. Calderón E, Epinoza de los Monteros L, Avila R. Epidemiology of drug resistance: The case of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci infections. *Salud pública de México* 2002;44(2):108-112.
29. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, Beach M. Survey of Infections Due to *Staphylococcus* Species: Frequency of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32(suppl 2): S114-132.
30. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36:5.
31. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Volturo GA. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2004;3 (7):1-8.

ANEXOS

Cuadro I. Clasificación de hemocultivos por edad								
Grupos de edad	Año de estudio							
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL	%
Adultos	2291	4661	4959	4748	5438	1783	23880	92.1
Pediátricos	325	305	447	336	418	209	2040	7.9
Total	2616	4966	5406	5084	5856	1992	25920	100

Cuadro II. Hemocultivos procesados durante el período de estudio								
Total de hemocultivos	Año de estudio							
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total	%
Positivos	248	467	510	461	553	167	2406	9.3
Negativos	2306	4418	4834	4555	5197	1791	23101	89.1
Contaminantes	62	81	62	68	106	34	413	1.6
Total	616	4966	5406	5084	5856	1992	25920	100

Cuadro III. Proporción de Hemocultivos Contaminados							
Grupo de edad	Año de estudio						
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Global
Adultos	2.4	1.7	1.3	1.4	1.9	1.9	1.7
Pediátricos	1.9	0.3	0	0.6	0	0	0.4
Contaminación global	2.4%	1.6%	1.2%	1.3%	1.8%	1.7%	1.6%

Cuadro IV. Total de aislamientos obtenidos de los hemocultivos positivos por grupo de edad

ADULTOS	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total	%
Anaerobios estrictos	5	7	6	12	10	0	40	1.8
Levaduras	14	28	49	21	65	6	183	8.1
Aerobios/Anaerobios facultativos	191	389	384	371	418	141	1894	84.3
Polimicrobiano	14	32	24	34	25	1	130	5.8
Total	224	456	463	438	518	148	2247	100
PEDIATRICOS	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total	%
Anaerobios estrictos	0	0	1	0	0	1	2	1.3
Levaduras	0	0	5	0	2	5	12	7.5
Aerobios/Anaerobios facultativos	22	11	39	23	33	13	141	88.7
Polimicrobiano	2	0	2	0	0	0	4	2.5
Total	24	11	47	23	35	19	159	100

Cuadro V. Total de aislamientos por grupo de edad

Grupo de edad	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL	%
Adultos	181	253	221	265	271	72	1263	91.3
Pediátricos	24	10	36	14	25	11	120	8.7
Total	205	263	257	279	296	83	1383	100

Cuadro VI. Principales microorganismos aislados durante el período de estudio

No.	Microorganismo	No. de aislamientos	%
1	<i>Escherichia coli</i>	466	33.7
2	<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	289	20.9
3	<i>Staphylococcus aureus</i>	105	7.6
4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	76	5.5
5	<i>Klebsiella sp</i>	73	5.3
6	<i>Enterococcus faecalis</i>	61	4.4
7	<i>Streptococcus del grupo viridans</i>	45	3.3
8	<i>Enterococcus faecium</i>	40	2.9
9	<i>Enterobacter cloacae</i>	30	2.2
10	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	30	2.2
11	Otros	168	12.1

Cuadro VII. Principales microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes adultos			
No.	Microorganismo	No. de aislamientos	%
1	<i>Escherichia coli</i>	443	35.1
2	<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	251	19.9
3	<i>Staphylococcus aureus</i>	98	7.8
4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	72	5.7
5	<i>Klebsiella sp</i>	64	5.1
6	<i>Enterococcus faecalis</i>	56	4.4
7	<i>Enterococcus faecium</i>	38	3.0
8	<i>Streptococcus del grupo viridans</i>	34	2.7
9	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	30	2.4
10	<i>Enterobacter cloacae</i>	27	2.1
11	Otros	150	11.9

Cuadro VIII. Principales microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes pediátricos.			
No	Microorganismo	No. de aislamientos	%
1	<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	38	31.6
2	<i>Escherichia coli</i>	23	19.2
3	<i>Streptococcus del grupo viridans</i>	11	9.2
4	<i>Klebsiella sp</i>	9	7.5
5	<i>Staphylococcus aureus</i>	7	5.8
6	<i>Enterococcus faecalis</i>	5	4.2
7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	3.3
8	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	3.3
9	<i>Enterobacter cloacae</i>	3	2.5
10	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	1.7
11	Otros	14	11.7

Cuadro IX. Porcentaje de susceptibilidad a antimicrobianos de *Escherichia coli* aislada en hemocultivos de pacientes adultos.

Año	Amikacina	Amoxicilina/Ac. Clavulánico	Ampicilina/Sulbactam	Ampicilina	Aztreonam	Cefalotina	Cefazolina	Cefepime	Cefotaxima	Cefotetán	Cefoxitina	Ceftazidima	Ceftriaxona	Cefuroxima	Ciprofloxacino	Cloranfenicol	Gatifloxacino	Gentamicina	Imipenem	Levofloxacino	Meropenem	Moxifloxacino	Piperacilina/Tazobactam	Piperacilina	Tetraciclina	Ticarcilina/Ac. Clavulánico	Trimetoprim/Sulfametoxazol	Fosfomicina	Nitrofurantoina
2009	96	44	20	17	63	25	49	64	64	98	77	67	65	57	26	54	20	72	98	28	100	27	72	14	23	48	31	100	-
2010	97	41	23	20	55	13	42	55	55	100	78	55	55	47	27	68	22	56	98	27	100	28	83	22	17	81	45	-	-
2011	96	42	19	16	20	22	40	53	53	98	86	52	53	47	31	84	32	58	99	33	99	32	89	18	25	58	41	100	-
2012	100	35	31	24	56	18	44	54	56	94	87	56	56	50	38	88	26	66	98	39	96	43	86	38	34	64	52	100	100
2013	100	27	20	16	40	33	34	43	47	58	67	47	44	43	32	75	50	58	100	39	100	32	80	21	27	53	50	87	87
2014	100	100	0	42	14	50	0	57	58	-	100	68	58	60	67	48	100	0	70	100	40	100	50	70	67	0	65	-	100

Cuadro X. Porcentaje de susceptibilidad a antimicrobianos de *Staphylococcus coagulasa* negativa aislado en hemocultivos de pacientes adultos por año de estudio.

Año	Amoxicilina/Ac. Clavulánico	Ampicilina/Sulbactam	Ampicilina	Cefazolina	Ceftriaxona	Ciprofloxacino	Cloranfenicol	Gentamicina	Imipenem	Levofloxacino	Moxifloxacino	Piperacilina/Tazobactam	Tetraciclina	Trimetoprim/Sulfametoxazol	Clindamicina	Eritromicina	Linezolid	Oxacilina	Penicilina	Rifampicina	Synercid	Vancomicina	Nitrofurantoina	Daptomicina
2009	20	-	8	19	-	19	86	54	20	21	-	74	85	50	51	25	98	25	11	91	100	100	0	-
2010	17	0	6	17	0	26	70	44	19	30	100	69	83	48	41	24	100	19	8	89	98	100	-	-
2011	32	11	13	41	11	66	87	69	41	34	44	90	22	90	53	23	97	32	13	94	100	100	-	-
2012	20	20	0	-	20	30	-	43	-	33	53	-	84	50	50	24	100	20	9	98	98	100	50	100
2013	14	14	0	0	14	32	100	51	-	33	62	-	87	33	38	25	100	16	0	92	91	100	100	91
2014	-	-	-	-	-	50	-	33	-	33	0	-	17	17	67	67	0	67	-	0	-	-	-	-

Cuadro XI. Porcentaje de susceptibilidad a antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* aislado en hemocultivos de pacientes adultos por año de estudio.

Año	Amoxicilina/Ac. Clavulánico	Ampicilina/Subactam	Ampicilina	Cefazolina	Ceftriaxona	Ciprofloxacino	Cloranfenicol	Gentamicina	Imipenem	Levofloxacino	Moxifloxacino	Piperacilina/Tazobactam	Tetraciclina	Trimetoprim/Sulfametoxazol	Clindamicina	Eritromicina	Linezolid	Oxacilina	Penicilina	Rifampicina	Synercid	Vancomicina	Nitrofurantoina	Tigeciclina	Quinupristina/Dalfopristina	Daptomicina
2009	44	-	11	44	-	44	89	89	44	44	-	100	89	100	44	33	100	44	11	89	89	100	-	-	-	-
2010	69	-	11	69	-	69	100	85	73	69	-	100	86	96	76	73	100	73	14	100	100	100	100	-	-	-
2011	72	60	0	77	60	72	85	100	77	72	40	100	100	100	67	61	100	72	0	94	100	100	100	-	-	100
2012	65	65	19	-	65	65	-	100	-	65	88	-	100	100	76	53	100	63	18	100	100	100	100	-	-	100
2013	89	88	0	-	89	81	100	100	-	81	88	-	100	100	75	75	100	88	0	100	100	100	100	100	100	100
2014	29	-	100	-	-	75	-	100	-	70	70	-	90	100	50	33	100	75	50	100	-	100	100	100	100	-

Cuadro XII. Porcentaje de susceptibilidad a antimicrobianos de *Pseudomonas aeruginosa* aislada en hemocultivos de pacientes adultos por año de estudio.

Año	Amikacina	Amoxicilina/Ac. Clavulánico	Ampicilina/Subactam	Ampicilina	Aztreonam	Cefazolina	Cefepime	Cefotaxima	Cefoxitina	Ceftazidima	Ceftriaxona	Cefuroxima	Ciprofloxacino	Cloranfenicol	Gatifloxacino	Gentamicina	Imipenem	Levofloxacino	Meropenem	Moxifloxacino	Piperacilina/Tazobactam	Piperacilina	Tetraciclina	Ticarcilina/Ac. Clavulánico	Norfloxacino	Fosfomicina
2009	40	-	-	-	20	-	30	10	-	56	10	0	30	-	30	60	30	50	50	70	50	0	50	33	-	-
2010	75	-	-	-	60	-	50	5	-	50	10	100	55	100	65	35	55	50	75	65	68	-	70	75	-	-
2011	50	-	-	-	56	-	39	6	-	61	6	-	50	0	50	67	50	75	67	95	77	0	67	56	100	-
2012	46	-	-	-	46	-	31	0	-	31	8	-	31	0	38	15	38	23	75	77	42	-	31	27	100	-
2013	67	0	0	0	67	0	44	0	0	57	0	-	78	-	56	22	75	67	-	50	67	-	50	63	0	0
2014	-	-	100	100	-	100	0	-	100	0	100	-	50	-	0	0	0	-	-	0	-	-	-	0	0	100

Cuadro XIII. Porcentaje de susceptibilidad a antimicrobianos de *Klebsiella sp* aislada en hemocultivos de pacientes adultos por año de estudio.

Año	Amikacina	Amoxicilina/Ac. Clavulánico	Ampicilina/Sulbactam	Ampicilina	Aztreonam	Cefalotina	Cefazolina	Cefepime	Cefotaxima	Cefotetan	Cefoxitina	Ceftazidima	Ceftriaxona	Cefuroxima	Ciprofloxacino	Cloranfenicol	Gatifloxacino	Gentamicina	Imipenem	Levofloxacino	Meropenem	Moxifloxacino	Piperacilina/Tazobactam	Piperacilina	Tetraciclina	Ticarcilina/Ac. Clavulánico	Tobramicina	Trimetoprim/Sulfametoxazol
2009	100	67	75	0	100	67	40	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	25	100	75	100	100
2010	100	69	63	0	81	69	88	81	-	81	92	81	88	75	88	69	85	94	100	88	100	88	94	50	64	88	88	69
2011	100	50	78	0	78	50	78	78	78	89	75	78	78	78	78	75	75	100	100	89	100	89	88	0	50	88	78	90
2012	100	100	64	0	82	67	67	91	91	100	100	82	73	73	100	100	100	100	100	100	100	100	91	50	80	83	100	100
2013	100	78	25	0	42	0	67	59	50	75	67	64	59	33	29	25	33	76	100	56	94	50	93	0	0	83	55	56
2014	100	-	83	0	-	-	83	83	-	-	83	83	83	-	83	-	-	100	100	83	-	-	100	-	-	-	100	100

Cuadro XIV. Porcentaje de susceptibilidad a antimicrobianos de *Staphylococcus coagulasa negativa* aislados en hemocultivos de pacientes pediátricos por año de estudio.

Año	Ampicilina/ Ácido Clavulánico	Ampicilina/Sulbactam	Ampicilina	Cefazolina	Ceftriaxona	Ciprofloxacino	Cloranfenicol	Gatifloxacino	Gentamicina	Imipenem	Levofloxacino	Moxifloxacino	Piperacilina/Tazobactam	Tetraciclina	Trimetoprim/Sulfametoxazol	Clindamicina	Eritromicina	Linezolid	Oxacilina	Bencipenilina	Rifampicina	Synercid	Vancomicina	Nitrofurantoina	Tigeciclina	Minociclina	Bencipenilina	Quinupristina/Dalfopristina	Daptomicina	Teicoplanina
2009	21	-	9	21	-	73	80	-	40	0	73	-	100	87	47	67	40	100	21	8	87	93	100	-	-	-	-	-	-	-
2010	33	-	33	33	-	100	100	-	100	33	100	-	100	100	67	67	67	100	33	33	100	100	100	-	-	-	-	-	-	-
2011	25	50	0	0	50	0	0	-	78	0	100	100	-	100	100	44	44	100	22	0	100	89	100	-	-	-	-	-	100	-
2013	0	0	0	-	0	67	0	67	67	-	67	89	-	78	50	33	22	100	22	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2012	50	50	0	-	50	100	-	-	50	-	100	100	-	100	-	100	100	100	50	0	100	100	-	-	-	-	-	-	100	-

Cuadro XV. Porcentaje de susceptibilidad a antimicrobianos de *Escherichia coli* aislada en hemocultivos de pacientes pediátricos por año de estudio.

Año	Amikacina	Amoxicilina/Ácido Clavulánico	Ampicilina/Subbactam	Ampicilina	Aztreonam	Cefalotina	Cefazolina	Cefepime	Cefotaxima	Cefotetán	Cefoxitina	Ceftazidima	Ceftriaxona	Cefuroxima	Ciprofloxacino	Cloranfenicol	Gentamicina	Imipenem	Levofloxacino	Meropenem	Moxifloxacino	Piperacilina/Tazobactam	Piperacilina	Tetraciclina	Ticarcilina/Ácido Clavulánico	Tobramicina	Trimetoprim/Sulfametoxazol	Nitrofurantoina	Ertapenem
2009	100	100	0	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0	0	100	100	0	-	-	
2010	100	0	0	0	0	0	0	0	0	100	100	0	0	0	0	100	0	100	0	100	0	100	0	0	0	0	100	-	-
2011	100	75	71	43	86	75	86	86	86	100	100	86	86	86	57	75	100	100	57	100	57	100	25	75	86	86	43	-	-
2012	100	-	0	0	0	0	0	0	0	100	-	0	0	0	0	-	0	100	0	100	100	75	0	0	0	0	0	-	0
2013	86	100	17	14	0	-	20	14	0	50	50	14	14	0	0	-	14	100	0	100	0	25	0	0	0	17	43	67	100
2014	100	0	0	0	-	0	0	0	-	-	100	0	0	-	0	-	100	100	0	-	-	-	-	-	-	100	0	0	100

Cuadro XVI. Porcentaje de susceptibilidad a antimicrobianos de los *Streptococcus del grupo viridans* aislados en hemocultivos de pacientes pediátricos por año de estudio.

Año	Amoxicilina/Ác. Clavulánico	Ampicilina	Cefepime	Cefotaxima	Cefoxitina	Ceftriaxona	Cefuroxima	Ciprofloxacino	Clindamicina	Eritromicina	Oxacilina	Penicilina	Vancomicina
2009	-	100	-	100	-	100	-	-	100	50	-	100	100
2010	-	100	-	100	-	100	-	-	0	0	0	100	100
2011	100	100	-	67	-	75	-	33	75	50	50	67	100
2013	100	-	-	100	-	100	100	0	100	100	0	100	-
2014	-	-	100	-	100	100	100	-	100	0	0	-	100

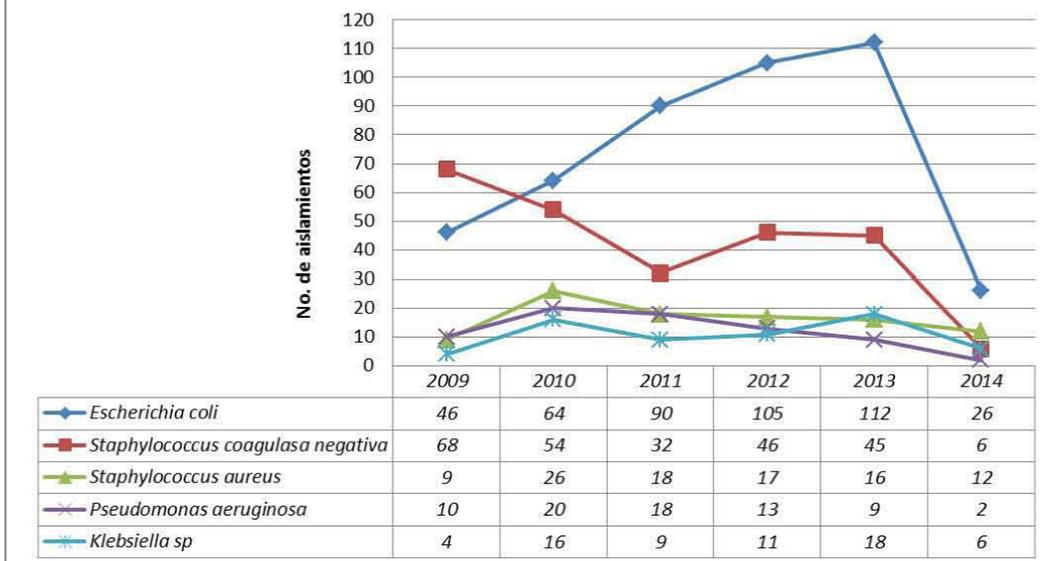
Cuadro XVII. Porcentaje de susceptibilidad a antimicrobianos de *Klebsiella sp* aislada en hemocultivos de pacientes pediátricos por año de estudio.

Año	Amikacina	Amoxicilina/Ác. Clavulánico	Ampicilina/Sulbactam	Ampicilina	Aztreonam	Cefalotina	Cefazolina	Cefepime	Cefotaxima	Cefotetán	Cefoxitina	Ceftazidima	Ceftriaxona	Cefuroxima	Ciprofloxacino	Cloranfenicol	Gentamicina	Imipenem	Levofloxacino	Meropenem	Moxifloxacino	Piperacilina/Tazobactam	Piperacilina	Tetraciclina	Tobramicina	Trimetoprim/Sulfametoxazol	Nitrofurantoina
2010	100	-	100	0	100	-	100	100	100	100	-	100	100	100	100	-	100	100	100	100	100	100	-	-	100	100	-
2011	100	100	100	0	100	100	50	100	100	100	100	100	100	50	100	0	100	50	100	50	50	100	100	100	50	100	-
2013	100	-	100	0	-	-	100	100	-	-	100	100	100	-	100	-	100	100	100	-	-	100	-	-	100	100	100
2014	67	-	0	0	0	-	0	0	-	-	0	0	0	0	100	0	0	0	50	0	0	0	0	0	0	100	0

Cuadro XVIII. Porcentaje de susceptibilidad a antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* aislado en hemocultivos de pacientes pediátricos por año de estudio.

Año	Amoxicilina/Ác. Clavulánico	Ampicilina/Sulbactam	Ampicilina	Cefazolina	Ceftriaxona	Ciprofloxacino	Cloranfenicol	Gatifloxacino	Gentamicina	Imipenem	Levofloxacino	Moxifloxacino	Piperacilina/Tazobactam	Tetraciclina	Trimetoprim/Sulfametoxazol	Clindamicina	Eritromicina	Linezolid	Oxacilina	Penicilina	Rifampicina	Synercid	Vancomicina	Tigeciclina	Quinupristina/Dalfoipristina	Daptomicina
2010	50	-	0	100	-	50	100	-	100	50	50	-	100	100	50	50	50	100	50	50	100	100	100	-	-	-
2011	33	0	0	50	0	67	100	-	67	50	67	0	100	100	100	67	33	100	33	0	100	100	100	-	-	100
2012	0	0	0	-	0	0	-	-	100	-	0	0	-	100	-	0	0	100	0	0	100	100	-	-	-	100
2013	-	-	-	-	-	100	100	100	100	-	100	100	-	100	-	0	0	100	100	-	-	-	100	100	100	-

Gráfica 1. Frecuencia de aislamientos en hemocultivos de pacientes adultos durante el periodo de estudio



Gráfica 2. Frecuencia de aislamientos en hemocultivos de pacientes pediátricos durante el periodo de estudio

