



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
DELEGACIÓN 2 NORTE DEL D.F.**

**RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS EN BACTEREMIAS
DEL GRUPO ESKAPE Y E. COLI Y SU CORRELACION CON
EL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTADA POR:

DRA. GEISY NATALIE SOSA CEH

No. De Registro: R-2015-3502-124

ASESOR DE TESIS:

**DR. RODOLFO NORBERTO JIMENEZ JUAREZ
INFECTOLOGO PEDIATRA**

CD.MX., 7 DE FEBRERO DE 2015





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.

Dra. Luz Arcelia Campos Navarro
Directora de Educación e Investigación en Salud
De la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio
González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Silvia Graciela Moysén Ramírez
Profesor Titular del Curso de Especialización en Pediatría Médica
De la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio
González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez
Asesor de Tesis
Infectólogo Pediatra
De la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de infectología “Dr. Daniel
Méndez Hernández” del Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Geisy Natalie Sosa Ceh
Residente de 4º año de la Especialidad de Pediatría Médica
De la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio
González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza

**RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS EN BACTERIEMIAS DEL
GRUPO ESKAPE Y E. COLI Y SU CORRELACION CON EL
CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN UN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL**

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. RODOLFO NORBERTO JIMENEZ JUAREZ

INFECTOLOGO PEDIATRA

SERVICIO DE PEDIATRIA TURNO: JORNADA ACUMULADA

HOSPITAL DE INFECTOLOGIA "DR. DANIEL MENDEZ HERNANDEZ" CMN LA
RAZA

TELEFONO 57245900 ext 23961

Móvil 5543428293

EMAIL dr.jimenezjuarez@gmail.com

TESISTA

DRA. GEISY NATALIE SOSA CEH

RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

UMAE HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA DR " GAUDENCIO GONZALEZ
GARZA"

MATRICULA 98293520

TEL CEL 5540908085

EMAIL natalie_sosa@hotmail.com

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos.

A mis padres por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

A mis hermanos Lupita, Ana Luisa y Luis, por estar conmigo y apoyarme siempre, los quiero mucho.

A mi Abuelita donde quiera que estés esto también te lo debo a ti, gracias por tus oraciones diarias.

A mis profesores, a los médicos que se convirtieron en mis maestros, por todas sus enseñanzas.

ÍNDICE

I.- RESUMEN	6
II.- MARCO TEÓRICO	7
III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
IV.- JUSTIFICACIÓN	22
V.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
VI.- HIPÓTESIS	23
VII.- OBJETIVOS	23
a) Objetivo general	23
b) Objetivos específicos	23
VIII.- MATERIAL Y MÉTODOS	25
A. Universo de trabajo y muestra	25
a. Criterios de inclusión	25
b. Criterios de exclusión	25
B. Desarrollo del proyecto	25
C. Diseño estadístico	25
Operacionalización de variables.	26
Variables	26
IX.- CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
X.- RESULTADOS	30
XI.- DISCUSIÓN	40
XII.- CONCLUSIÓN	43
XIII.- BIBLIOGRAFÍA	45
XIV.- ANEXOS	47

I.- RESUMEN

RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS EN BACTERIEMIAS DEL GRUPO ESKAPE Y E. COLI Y SU CORRELACION CON EL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Jiménez Juárez Rodolfo Norberto –Sosa Ceh Geisy Natalie.

ANTECEDENTES: Las enfermedades infecciosas fueron las causantes de la mayor parte de las muertes a nivel mundial en los siglos pasados. Con el advenimiento de la era antibiótica y con el desarrollo de potentes fármacos antibióticos, se disminuyó de manera considerable el impacto de estas entidades estableciendo de alguna forma un control en la morbimortalidad generada por su causa. Sin embargo la resistencia bacteriana a los antibióticos se reporta prácticamente en todos los países y demuestra que los microorganismos han desarrollado, en su proceso evolutivo, formas cada vez más eficaces para evadir los mecanismos de acción del antibiótico por lo que en los últimos años, las enfermedades infecciosas han repuntado y pasado a ser una de las principales causas de mortalidad. Las consecuencias en los pacientes infectados por bacterias resistentes son relevantes no sólo en términos médicos sino económicos

JUSTIFICACIÓN: El confirmar la asociación entre el consumo de antimicrobianos y la resistencia bacteriana a nivel local, da herramientas para continuar la concientización y el entrenamiento de los prescriptores de antimicrobianos, esperando que sean aún más prudentes para la utilización de los antimicrobianos y se puedan establecer ciertas políticas de prescripción locales y posteriormente auditarlas. La métrica del consumo de antimicrobianos es en sí mismo de gran ayuda, ya que da una idea de las tendencias de la prescripción de los médicos por subespecialidades. Adicionalmente permitirá que conozcamos las áreas donde se prescriben más los antimicrobianos y de acuerdo a los resultados poder intervenir con estrategias de educación médica.

OBJETIVO: Evaluar la correlación entre el consumo de antimicrobianos y la prevalencia de la resistencia antimicrobiana del grupo ESKAPE-E.coli de los servicios de pediatría en el Hospital General Dr: “Gaudencio González Garza “ CMN La Raza.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio longitudinal de series temporales multivariado, pacientes atendidos en el Hospital General UMAE Dr: “Gaudencio González Garza “ CMN La Raza en el periodo comprendido a partir que la empresa SAFE distribuye los antimicrobianos al Hospital General CMN La Raza y concluirá en diciembre de 2014.

RESULTADOS: Las bases de consumo de antibióticos no se encontraban desglosadas por servicio, por lo que no fue posible evaluar el consumo de antimicrobianos. Del 01 de Enero del 2013 al 31 de enero del 2014 se reportaron en el laboratorio de microbiología un total de 909 cultivos positivos. De estos, 359 cultivos fueron pertenecientes al Grupo ESKAPE y E.coli. Las bacteriemias prevalece como principal infección nosocomial 43.45 % , quedando en segundo lugar las infecciones del tracto urinario (16.9%). La incidencia acumulada de infecciones en el mes de Septiembre del 2014 fue donde se reportó la tasa más alta con 4.67 y en Julio del 2014 con 3.20. Dentro de los aislamientos bacterianos en el 2013 Klebsiella pneumoniae ocupó el primer lugar con 38 reportes (36.8%) en el 2014 fue E. coli 73 reportes (28.51%). En lo que respecta al patrón de resistencias se observó que no todas las cepas fueron probadas a todos los antimicrobianos. El porcentaje de Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación fue de 88.39% (187/212), sin existir Enterobacterias resistentes a carbapenémicos (0/212), el porcentaje de Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenémicos fue de 29 % (16/55), no se encontró resistencia a carbapenémicos para Acinetobacter (0/12), el porcentaje de S. Aureus resistente a meticilina fue de 44.89% (22/48) y el porcentaje de Enterococo resistentes a Vancomicina fue de 14.81% (2/8), llama mucho la atención que 2/8 fueron resistentes a linezolid.

CONCLUSIÓN: En general encontramos porcentajes de resistencia iguales o ligeramente mayores comparados a los reportados en la literatura de México y América latina, sin embargo están en los límites altos reportados y debe de tomarse como una alerta para la seguridad de los niños hospitalizados, sobre todo tomando en cuenta las pocas opciones de tratamiento que quedan disponibles. Debemos continuar instaurando medidas para no incrementar las resistencias como lo es la higiene de manos y el uso racional de antibióticos

RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS EN BACTERIEMIAS DEL GRUPO ESKAPE Y E. COLI Y SU CORRELACION CON EL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Jiménez Juárez Rodolfo Norberto –Sosa Ceh Geisy Natalie.

II.- MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

Las enfermedades infecciosas fueron las causantes de la mayor parte de las muertes a nivel mundial en los siglos pasados. Con el advenimiento de la era antibiótica y con el desarrollo de potentes fármacos antibióticos, se disminuyó de manera considerable el impacto de estas entidades estableciendo de alguna forma un control en la morbimortalidad generada por su causa. Sin embargo, la interacción constante entre microorganismo y antibiótico permitió que se desarrollaran progresivamente mecanismos de resistencia que limitan la acción eficiente de los antibióticos frente a las bacterias. Esta secuencia de hechos ha permitido que las enfermedades infecciosas reemerjan como una causa importante de mortalidad en todo el mundo, lo que exige un enfoque minucioso y atento de estos fenómenos relacionados con la aparición de resistencias bacterianas para que de alguna forma, intentemos conocer su origen y lograr su control y su prevención. 1

La resistencia bacteriana a los antibióticos se reporta prácticamente en todos los países y demuestra que los microorganismos han desarrollado, en su proceso evolutivo, formas cada vez más eficaces para evadir los mecanismos de acción del antibiótico. 1, 2

En los últimos años, las enfermedades infecciosas han repuntado y pasado a ser una de las principales causas de mortalidad. Las consecuencias en los pacientes infectados por bacterias resistentes son relevantes no sólo en términos médicos sino económicos.

Se considera que las infecciones nosocomiales conllevan un aumento en la morbimortalidad y costos económicos, y que el 70% de estas infecciones son causadas por microorganismos resistentes. 1, 7 La resistencia bacteriana aumenta

el riesgo de una terapia inadecuada, lo cual prolonga la infección y facilita la transmisión del microorganismo a otros pacientes. Esto no sólo afecta al paciente infectado sino a quienes los rodean. 3

El consumo masivo e irracional de antibióticos en los últimos 60 años ha llevado a la aparición de mecanismos de resistencia bacteriana y a la selección de estos microorganismos resistentes. 3, 4, 6, 7.

En la actualidad el 70% de las bacterias responsables de las infecciones nosocomiales son resistentes al menos a uno de los antibióticos más comúnmente utilizados para tratarlas. 7, 6 En las últimas dos décadas se han incrementado las investigaciones para explorar las causas y las formas de controlar o prevenir la resistencia a los antibióticos. Estudios con base en diseños epidemiológicos tradicionales han demostrado distintos grados de asociación entre la resistencia a un antibiótico particular y sus niveles de consumo. Sin embargo, el fenómeno de la resistencia a los antibióticos es complejo y requiere aun de más estudios. 7

El problema de la resistencia a los antibióticos es global, complejo, incluye un gran número de especies bacterianas de importancia médica y es de difícil control por su multicausalidad. 7

Levin y colaboradores concluyeron en un estudio que con la cesación del uso de los antibióticos se reduciría la frecuencia, la diseminación y la evolución de plásmidos y genes mediadores de resistencia. Sin embargo, en la práctica clínica esto no es viable, ya que los antibióticos no pueden dejar de usarse. Es innegable que al administrar un antibiótico, además de que se actúa contra el patógeno supuesto, también se afecta a los gérmenes comensales y flora normal, así como a otros hábitats bacterianos presentes en el humano. A partir de un modelo matemático se ha demostrado la influencia que puede tener un antibiótico sobre la genética de poblaciones bacterianas y su resistencia a antibióticos. Ello permite sugerir que, a pesar de que se haga un juicioso uso de los antibióticos, la disminución de los porcentajes de resistencia en poblaciones bacterianas comensales y patógenas es moderada; inclusive, si se deja de usar un antibiótico, no es de esperarse que las bacterias regresen a los niveles de sensibilidad del pasado. Por lo anterior, la única

medida para retrasar la multiresistencia bacteriana es el uso prudente de los antibióticos. 8

Resulta difícil mencionar algunos trabajos previos donde se reporten los porcentajes de resistencia bacteriana como antecedente para este trabajo de tesis principalmente debido a que esta información no es aplicable de una institución a otra, mucho menos de un país a otro y lamentablemente en nuestro país es poca la información que se tiene acerca de los patrones de sensibilidad y resistencia de cada institución, lo que da lugar a que se utilicen guías o protocolos de manejo antibiótico de otros países principalmente de la literatura de Estados Unidos de América, en los cuadros 1 y 2 se intenta dar un panorama general de las resistencias para Gram positivos y Gram negativos en el año 2005. 17

BACTERIA	EUROPA	E.U.A.	LATINOAMÉ RICA
S. aureus MRSA	42% en pacientes de UCI 27% en pacientes no UCI	25%-51%	35%
S. aureus VRSA	-----	3 casos	-----
Entrococo RV (VRE)	E. faecalis < 1% E. faecium 3.6% España 1% - 4%	17% – 30%	0% - 2%
S. pneumoniae Resistente a penicilina	España 50% Reino Unido 9%	16% resistente 27% intermedio	Cuba 10% Ecuador 15% Venezuela 22% Panamá 23% Chile 31%

			México 40%
--	--	--	------------

Cuadro 1. Panorama mundial de resistencias para Gram positivos en 2005

PANORAMA MUNDIAL DE RESISTENCIA A GRAM NEGATIVOS

Bacteria	Europa	E.U.A.	Latinoamérica
Enterobacterias productoras de BLEEs	K. pneumoniae 23%	K. pneumoniae 12% E. coli 3%	K. pneumoniae 40% E. coli 9% - 62% Brasil 62% Colombia 20.5%
P. aeruginosa resistentes a imipenem	20%	22% - 25%	9.6% - 28.5%

Cuadro 2. Panorama mundial de resistencias para Gram negativos en 2005

Problemas específicos de microorganismos resistentes

Staphylococcus aureus

Después de 1960, la mayoría de los estafilococos (95%) presentó resistencia natural a la penicilina, para lo cual se desarrollaron los betalactámicos inhibidores de betalactamasas (Dicloxacilina). Sin embargo, al poco tiempo las cepas de estafilococo desarrollaron resistencia contra las penicilinas resistentes a penicilinasas o resistentes a meticilina; estas cepas se denominaron MRSA o meticilino-resistentes. 1, 9

La aparición de meticilina y otras penicilinas y cefalosporinas resistentes a penicilinasas, pareció resolver el problema un tiempo, pero pronto empezaron a aparecer cepas meticilino-resistentes, que a nivel clínico se asocian también con

resistencia a múltiples antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, lincosamidas, aminoglucósidos y fluoroquinolonas), permitiendo escasas alternativas terapéuticas. Esta resistencia puede aparecer en el 20 a 50% de los *S. aureus* aislados. 1 En el estafilococo, las betalactamasas son inducidas por la exposición a penicilinas y son responsables de la mayor parte de la resistencia a la penicilina y los compuestos relacionados. 1,9 La detección de MRSA se realiza en el laboratorio determinando si los aislamientos son sensibles a la oxacilina, ensayada con un disco de 1 µg. 1,9

Enterococos

El papel clínico de los *enterococos* es importante como agente causante de infecciones nosocomiales, siendo agente causal de infecciones del tracto urinario, heridas, infecciones intraabdominales, bacteriemia y endocarditis. La mayor parte de los aislamientos son *E. faecalis*, seguido de *E. faecium*. 1

Recientemente se ha reportado la presencia de *enterococos* resistentes a la vancomicina (VRE) para los cuales no existe un tratamiento bien definido, lo cual causa alarma ante el riesgo de transmisión tanto de los aislamientos como de los factores de virulencia a otros patógenos como el *S. aureus*.

Este tipo de resistencia es de origen plasmídico y está mediada por transposones, lo que permite su transmisión a otras especies. Se han descrito 5 fenotipos de VRE (VanA, VanB, VanC, VanD y VanE), los cuales presentan diferentes perfiles de resistencia.

La resistencia a los betalactámicos se ha presentado con *Enterococcus faecium* que se asocia con la producción de proteínas de unión a la penicilina (PBP) y, en algunos casos, con la producción de betalactamasas. En las cepas sensibles a ampicilina, éste será el tratamiento de elección; en caso contrario se utilizarán glucopéptidos como la vancomicina. La presencia de resistencia a la vancomicina se ha reportado desde 1988, y va en aumento. 1,9

Enterobacterias

Se caracterizan por tener betalactamasas de diferentes clases, las cuales pueden ser de origen cromosómico o plasmídico. Las cromosómicas son las responsables de los mecanismos de resistencia natural que permiten definir patrones de

resistencia característicos en la mayoría de las bacterias, en este caso, la resistencia natural de *Klebsiella pneumoniae* a la ampicilina. 1

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son de origen plasmídico y son responsables de la resistencia adquirida, la cual se presenta de acuerdo con diferentes factores, entre ellos, la presión selectiva de los antibióticos y los sistemas de comunicación genética. 10

El perfil de sensibilidad de las bacterias está determinado por estos dos tipos de resistencia y, en el caso de *K. pneumoniae*, podemos diferenciar tanto cepas productoras de BLEE como las variantes hiperproductoras de betalactamasa, las cuales pueden diferenciarse a través de sus perfiles fenotípicos de resistencia.

Las BLEE hidrolizan las cefalosporinas de tercera generación y confieren resistencia a los monobactam, las cefalosporinas de amplio espectro, incluso, la ceftazidima, y las cefalosporinas de cuarta generación.¹ La acción de la betalactamasa se hará extensiva a las cefalosporinas de cuarta generación, según el tipo específico de enzima.

Es frecuente encontrar *Klebsiella* con betalactamasas de espectro extendido y su porcentaje oscila entre el 20% y el 70%; este porcentaje puede variar según el tipo de hospital, la región geográfica, la complejidad de las infecciones que allí se traten y el perfil de antibióticos utilizados en la localidad. En los últimos años se ha visto con preocupación un aumento de las bacterias productoras de BLEE, particularmente, *K. pneumoniae*, *E. coli* y otras enterobacterias.

Bacilos Gram negativos no fermentadores

Dentro de los principales causantes de infección hospitalaria que se caracterizan por su frecuente perfil de resistencia, podemos citar *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

P. aeruginosa es una bacteria con alta capacidad de adaptación y que fácilmente es resistente a los antibióticos. La resistencia de tipo natural está asociada con la baja permeabilidad de la membrana externa, con los mecanismos de expulsión del antibiótico y las betalactamasas cromosómicas. Sin embargo, la resistencia adquirida es la que representa los mayores problemas terapéuticos, básicamente debido a los diferentes mecanismos coexistentes que pueden ser transmitidos por

elementos genéticos móviles. Las mayores tasas de resistencia para *P. aeruginosa* se han encontrado en unidades que atienden pacientes con fibrosis quística y en unidades de cuidado intensivo en hospitales de tercer nivel.

Los rangos de resistencia indicados por varios estudios a nivel mundial han descrito tasas de resistencia de 5% a 30% para la piperacilina, de 0,3% a 19% para la ceftazidima y de 10% a 17% para el imipenem. 11

PROBLEMAS ESPECÍFICOS DE RESISTENCIA EN LOS DIFERENTES GRUPOS ANTIBIÓTICOS.

Betalactámicos

La resistencia que desarrollan las bacterias frente a los betalactámicos representa un grave problema, pues es probablemente el grupo de antibióticos más utilizado. Las bacterias desarrollan al menos tres mecanismos para hacerse resistentes a ellos, que son independientes entre sí pero que pueden actuar sinérgicamente: alteración de las enzimas diana (PBPs), alteración de la membrana externa y producción de enzimas inactivantes (betalactamasas).

Las PBPs son necesarias para que la bacteria forme su pared celular, y los antibióticos betalactámicos se fijan en estas enzimas impidiéndolo. Si la bacteria modifica sus PBPs de modo que no fijen antibiótico, se hará resistente; otros mecanismos serían la hiperproducción o la adquisición de PBPs resistentes.

La resistencia a meticilina en estafilococos, a betalactámicos en neumococo y enterococos y en algunas bacterias gram negativas pueden ser debidas a alteraciones de PBPs. La producción de enzimas inactivantes es sin duda el mecanismo más importante de los betalactámicos ya que la adquisición de betalactamasas (plasmídicas o cromosómicas), es la causa más frecuente de resistencias. Las betalactamasas plasmídicas de Gram negativos producen alto nivel de resistencia y están muy extendidas sobre todo entre las enterobacterias, algunas son de espectro ampliado y confieren resistencia prácticamente a la totalidad de los antibióticos betalactámicos. 6

Desde que se puso de manifiesto la importancia de las betalactamasas, se buscaron inhibidores de estas enzimas, incluyéndose en este término diferentes compuestos químicos, entre los que destacan ácido clavulánico, sulbactam, y tazobactam, sin

embargo ya se han detectado una nueva clase de betalactamasas que confiere resistencia a estos inhibidores.

Carbapenémicos

Los carbapenémicos son antibióticos bactericidas de amplio espectro, estructura betalactámica y el primero fue la tienamicina en 1976 y es producto natural del *Streptomyces cattleya*. Por su inestabilidad fue modificado por medios sintéticos hasta dar N-formimidooiltienamicina cuyo nombre genérico es imipenem. Más tarde se sintetizaron más carbapenémicos como el meropenem y recientemente el ertapenem.

Los carbapenémicos son enormemente resistentes a la hidrólisis de las betalactamasas y la excepción serían las que contienen zinc (carbapenemasas) y que son producidas principalmente por la *Xanthomonas maltophilia*, *Aeromonas hydrophila* y en raras ocasiones otras especies bacterianas. Más raramente se ha observado impermeabilidad de la membrana externa para que no lleguen los carbapenémicos a su sitio de acción (PBPs) como en algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. 7

Aminoglucósidos

Los Aminoglucósidos surgieron a partir del aislamiento de *Streptomyces griseus*, y fue la estreptomycinina el primer antibiótico eficaz contra el *Mycobacterium tuberculosis* (descubierto en 1942 por Waksman y Woodruff); sin embargo, el comienzo del tratamiento eficaz de infecciones por gram negativos por medio de aminoglucósidos, fue con la aparición de la kanamicina en 1957, producto del *Streptomyces kanamyceticus*. Poco después se sintetizaron agentes más nuevos entre los aminoglucósidos activos contra *Pseudomonas aeruginosa* y se tornaron en los antibióticos estándar para gram negativos. 5, 7

La inactivación enzimática mediada por plásmidos representa el principal mecanismo de resistencia en enterobacterias, *Pseudomonas*, estafilococos y enterococos, pero existen otros mecanismos como alteraciones en la permeabilidad de la membrana y/o mutaciones cromosómicas. Las bacterias anaerobias son resistentes de modo natural por carecer de sistemas de transporte para captar a los aminoglucósidos. 6

Glucopéptidos

La vancomicina y la teicoplanina son antibióticos naturales bactericidas de espectro reducido. La vancomicina fue descubierta en 1955 de una cepa de *Amycolatopsis orientalis* llamada antes *Streptomyces orientalis*.

En general se considera que los porcentajes de resistencia a glucopéptidos son bajos, sin embargo existe preocupación mundial por *Enterococos* resistentes a vancomicina, para lo cual se han descritos tres fenotipos; el Van A, muestra elevada resistencia a vancomicina y teicoplanina; el Van B, con moderada resistencia a vancomicina y sensibilidad conservada a teicoplanina, y Van C, con porcentajes bajos de resistencia a vancomicina y sensibilidad conservada a teicoplanina. Se ha informado sobre cepas de *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina, donde no hay participación de los genes Van y se han propuesto mecanismos alternos. Debido a que los betalactámicos actúan en la tercera fase de la síntesis de la pared celular, no hay resistencias cruzadas entre los glucopéptidos y éstos.

Trimetoprim Sulfametoxazol

En 1953 Domagk descubrió las sulfas, a partir de la sulfanilamida se sintetizó gran número de derivados por sustitución de uno de los hidrógenos del grupo sulfonamida, formando estos derivados la llamada familia de las sulfamidas. Estos antibióticos quedaron relegados a segundo plano con el advenimiento de otros nuevos, pero fueron rescatados gracias al descubrimiento del trimetoprim por Hitchings y Bushby en 1961, que al unirlo con el sulfametoxazol, lograron adicionar sus efectos en contra de ciertas bacterias 5.

Mecanismos de resistencia: a) Impermeabilidad de la bacteria que impide el paso de las sulfas al interior de la bacteria, b) Antagonización de su efecto antimicrobiano por el ácido para-aminobenzoico, puesto que éste y la sulfamida van a competir por las mismas enzimas responsables del ácido fólico Y c) Disminución de la sensibilidad de estas enzimas a la sulfamida. Estos mecanismos condicionan resistencia cruzada entre todas las sulfamidas. 6

MARCO TEÓRICO

Las bacterias son una de las formas más antiguas de vida en nuestro planeta con más de 4,000 millones de años, son microorganismos unicelulares pertenecientes a las células procariotas. Antoni Van Leeuwenhoek fue el primero en describirlas en 1683. El hombre está formado aproximadamente por 70 - 80 trillones de estas células bacterianas. En nuestro cuerpo hay un aproximado de 10 bacterias por cada célula humana y puede comprender de 0.5 a 2.5 kg de nuestro peso corporal. Considerada la forma de vida más abundante en el planeta en términos de biomasa y número de especies. Tan solo en nuestra mano existen más de 150 especies diferentes de bacterias.

Las bacterias constituyen un factor fundamental para la vida como parte de la microbiota normal de los seres humanos induciendo y/o facilitando procesos metabólicos e impidiendo la colonización por parte de agentes patógenos.

Los antibióticos son sustancias naturales producidas por microorganismos (hongos, bacterias) sintéticas o semi-sintéticas con capacidades destruir, impedir o retardar la multiplicación de otros microorganismos.

El uso más remoto de antibióticos se remonta a los antiguos Chinos hace más de 2.500 años. Se sabía en ese entonces que la aplicación del moho de la soya sobre furúnculos traía beneficios terapéuticos, estas infecciones por bacterias multirresistentes a su vez se asocian a altas tasas de mortalidad y pocas opciones de tratamiento.

Fue hasta 1928 que se le atribuye a Fleming el descubrimiento de la penicilina quien accidentalmente al estar trabajando con cepas de *Staphylococcus aureus* estas fueron contaminadas con el hongo *Penicillium notatum*, notando que se formaba un halo de inhibición de las colonias de *S. aureus* alrededor de las colonias del *Penicillium*. No fue hasta la década de 1940 cuando la Penicilina es comercializada.

Con la introducción de la Penicilina se crearon falsas esperanzas, esperando que las enfermedades producidas por bacterias desaparecerían, sin embargo rápidamente se vio que no sería así. Así la penicilina descubierta en 1928 y comercializada en 1941 para la cual *S. aureus* en un inicio era 100% de sensible, para el año 1947 ya

se reportaban las primeras resistencias (14%) progresando hasta la actualidad con un 95 a 100% de resistencia.

Las bacterias se adaptan rápidamente a las condiciones de su medio, aun en la presencia de antibióticos. La gran capacidad adaptativa de las bacterias es el resultado del efecto combinado de rápidos índices de crecimiento, de mutaciones genéticas y de la selección de las mismas, así como de su habilidad para intercambiar material genético horizontalmente entre bacterias de la misma especie pero incluso entre bacterias de diferente especie. 7

Las bacterias son organismos protozoarios, que han evolucionado para lograr su subsistencia; entre los mecanismos evolutivos se encuentra la resistencia a los antimicrobianos. Si bien es posible detectar bacterias con resistencia a los antimicrobianos en la naturaleza, la alta proporción de bacterias resistentes a antimicrobianos en humanos –comparado con los de especies de animales en vida silvestre- sugieren que la resistencia a antimicrobianos tenga un origen antropomórfico (Glad T, Bernhardsen P, 2010). Es decir que los humanos hemos intervenido con nuestras acciones, en este caso la utilización de antimicrobianos y las bacterias han tenido una evolución adaptativa.

Entre los factores que han contribuido al aumento de la resistencia a los antibióticos se encuentran la concentración de la población en centros urbanos, el inadecuado control de las infecciones en los hospitales, la migración masiva a través de las regiones del mundo y el uso masivo e inadecuado de los antibióticos, entre otros. 7

Los mecanismos de resistencia bacteriana se dividen en natural o intrínseca y adquirida. La resistencia natural o intrínseca es una propiedad específica de las bacterias presente desde la aparición de estas en el planeta donde por naturaleza son resistentes a determinados antibióticos principalmente por carecer de sitio blanco de acción donde el antibiótico actúa, así por ejemplo la resistencia natural o intrínseca de Mycoplasma el cual carece de pared bacteriana a los betalactámicos los cuales actúan sobre la pared bacteriana. 6

Una cepa bacteriana puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos por diversas especies bacterianas. La resistencia adquirida

constituye en la actualidad un verdadero problema de salud pública a nivel mundial. Las bacterias han desarrollado diversos mecanismos de resistencia desde la introducción de los antibióticos. 1, 6, 13 Las cepas resistentes se hacen predominantes por la presión selectiva de los antibióticos que hacen desaparecer las bacterias sensibles.

El laboratorio de microbiología resulta fundamental al brindar la información para diagnosticar y tratar las enfermedades infecciosas, determinando la presencia del agente infeccioso y proporcionando información sobre el antibiótico indicado para el tratamiento. 1

Históricamente, la sensibilidad se ha evaluado mediante diferentes sistemas, entre ellos: la concentración inhibitoria mínima (CIM) en caldo o agar, la difusión en disco (Kirby-Bauer), la concentración bactericida mínima, los niveles séricos del antibiótico, los niveles bactericidas del suero y las pruebas de sinergismo. Las pruebas consideradas como de referencia (gold standard) son las técnicas de dilución en caldo o en agar, las cuales cuantifican la CIM. Sin embargo, se caracterizan por ser laboriosas y, por esta razón, las más utilizadas son las pruebas de difusión en disco o Kirby-Bauer y la prueba de microdilución en caldo. Estas pruebas son una guía muy aproximada de la sensibilidad in vivo del microorganismo en prueba. Sin embargo, la correlación no es absoluta. Existen factores que pueden estar influyendo de manera importante en la farmacodinamia de un antibiótico y que no se pueden evaluar in vitro, entre ellos: el pH, la concentración de cationes, el inóculo de la bacteria (en casos de producción de lactamasas) y su difusión o distribución en ciertos tejidos o en abscesos. Existen descritos múltiples mecanismos de resistencias bacterianas, los más importantes son los siguientes (Luis B. rice 2012) (Stuart B Levy & Bonnie Marshall 2004):

a. Inhibición del antibiótico por enzimas. El mejor ejemplo son las beta-lactamasas que destruyen el anillo, beta-lactámico de las penicilinas y cefalosporinas. Este es uno de los mecanismos de resistencia que más ha impactado en los últimos años, tienen gran variabilidad genética y de espectro de actividad, puesto que va desde la más rudimentaria penicilinasasa de *S. aureus* que solo afecta a las penicilinas naturales y semi-sintéticas, hasta las beta-lactamasas de

espectro extendido (BLEE) (Patricia A. Bradford 2001) que afectan la actividad de las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación. Los microorganismos que más frecuentemente expresan este mecanismo de Recientemente se han descrito enzimas que afectan la actividad de los carbapenémicos, este es un problema mundial, puesto que estas bacterias tienen muy pocas opciones de tratamiento. (Thomson KS 2010)

b. Bombas de Eflujo: Son proteínas encargadas del transporte activo a través de la membrana celular, son las encargadas de “sacar” a los antimicrobianos del citoplasma bacteriano antes de llegar a su sitio blanco. Son importantes en *P. aeruginosa*

c. Modificaciones del sitio de acción del antimicrobiano: Se refiere a modificaciones pequeñas en el lugar de acción de los antimicrobianos, por ejemplo la acetilación de ribosomas y la pérdida de la actividad del cloranfenicol. Otro ejemplo es el cambio conformacional de algunas enzimas como las proteínas fijadoras de penicilina, ocasionando que pierda la afinidad por el antimicrobiano, por ejemplo *S. aureus* resistente a metilcilina.

MEDICIÓN DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

Para posibilitar en análisis cualitativo y cuantitativo del consumo de medicamentos, se adoptó el sistema ATC/ DDD de la organización mundial de la salud, sistema dual que comporta dos aspectos : la asignación de un código que expresa la composición cualitativa (principio/s activo/s) de cada especialidad farmacéutica comercial y el establecimiento de un valor de Dosis Diaria Definida (DDD) para esa composición que permite cuantificar el consumo por principios activos y su comparación .

La Dosis diaria Definida (DDD) es un parámetro de medida de la cantidad de medicamentos consumido, que trata de paliar las deficiencias que presentan los parámetros clásicos usados hasta ahora: importe económico y número de envases o de recetas. El significado de la DDD viene a ser el consumo medio diario de un medicamento , su definición completa es la siguiente : La DDD es la unidad técnica de medida y comparación que equivale a la dosis media diaria de mantenimiento cuando se utiliza en su indicación principal por una vía de administración determinada , expresada en cantidad de principio activo . 17.

Tabla1.2 Medición para el reporte de consumo de antimicrobianos.

Medición	Ventaja	Desventaja
Dosis Diaria Definida	Comparador internacional	A menudo sobreestima uso de antibióticos
Dosis Diaria Prescrita	Refleja la dosis usualmente prescrita	No esta estandarizada
Pacientes día con antibióticos por 100 pacientes día	Controla la densidad de selección a través del tiempo	No informa de la intensidad de uso
Pacientes día con antibióticos por 100 ingresos	Estima la presión de selección de antibióticos	No da información sobre pacientes individuales expuestos
Proporción de pacientes con antibióticos.	Porcentaje de individuos expuestos	Correlación con parámetros de resistencia no estudiados

Modificado de: Elisabeth Meyera, Petra Gastmeier 18

CONSUMO DE ANTIBIOTICOS Y SU RELACION CON LA RESISTENCIA BACTERIANA .

La aparición de bacterias con resistencia a múltiples antibióticos está creando una situación en la cual determinadas infecciones bacterianas graves apenas tienen opciones de tratamiento 19. Las consecuencias derivadas de la resistencia a antibióticos son múltiples. Las infecciones bacterianas son más difíciles de tratar, lo que a su vez puede generar procesos patológicos más largos y graves, periodos de contagio mayores, efectos secundarios más frecuentes (debidos al uso de antibióticos con un rango terapéutico menor, de dosis más altas o de tratamientos más largos) e ingresos hospitalarios más prolongados.

La aparición y diseminación de la resistencia a antibióticos es el resultado de un proceso de selección adaptativa en respuesta al uso de antibióticos. La eliminación de una población bacteriana sensible en presencia de un antibiótico permite la reproducción y diseminación sin competencia de los escasos microorganismos que son resistentes de una forma natural y, generalmente, debido al azar. Existe una relación causa-efecto entre el consumo de antibióticos y el desarrollo de resistencia a estos fármacos. Sin embargo, esta relación es compleja, no siempre bien conocida y con frecuencia condicionada por otros factores, algunos de los cuales no están bien establecidos. El continuo desarrollo de nuevas moléculas de antibióticos ha paliado hasta la fecha la falta de eficacia de otras frente a las cuales se había

desarrollado resistencia, pero puede llegar el momento en el cual el arsenal terapéutico se vea superado por la rápida capacidad adaptativa de las bacterias²⁰.

Tan importante como conocer la cantidad de antibióticos consumidos es conocer la manera en la que se están utilizando. La prescripción de antibióticos está sujeta a una gran incertidumbre ya que en la mayoría de los casos se realiza de forma empírica, y el médico no sólo debe diagnosticar correctamente, sino que además debe valorar cuál es el agente causal más probable y su susceptibilidad a antibióticos. Además debe considerar el mejor antimicrobiano para cada paciente sin olvidarse de factores tan importantes para el éxito del tratamiento como la dosis, vía de administración y la duración de dicho tratamiento. Sin embargo, hay ciertas pautas de prescripciones de antibióticos claramente equivocadas y desaconsejables.

LAVADO DE MANOS EN LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES NOSOCOMIALES Y SU RELACION CON LA RESISTENCIA BACTERIANA .

Las infecciones nosocomiales incrementan la morbilidad, la mortalidad, los costes y la duración de las estancias hospitalarias. Los programas de control de la infección han demostrado de forma clara su contribución en la mejora de la calidad de la atención hospitalaria ofrecida a los pacientes. La higiene de manos, ya sea con agua y jabón o con soluciones alcohólicas es una de las medidas de prevención de la infección nosocomial más eficaz y consecuente. ²¹

La mayor frecuencia de microorganismos resistentes a los antimicrobianos (por ejemplo *S. aureus* resistente a la meticilina) o de enterococos resistentes a la vancomicina es motivo de profunda preocupación. La propagación de cepas polifarmacorresistentes de *S. aureus* y de enterococos resistentes a la vancomicina se produce cuando los trabajadores de salud se convierten en portadores transitorios al llevarlo en las manos . De ahí la importancia de la adecuada higiene de manos para la prevención de esta .

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a los antimicrobianos es un tema que se ha vuelto trascendental en los últimos años, debido a que ocasionan mayor morbilidad y mortalidad asociadas a esto. Las políticas de prescripción de antibióticos es uno de los temas que han tomado mayor fuerza pues se sabe que el consumo de antimicrobianos está relacionado con la génesis de la resistencia bacteriana. En nuestro país no se cuenta generalizado el programa de acompañamiento antimicrobiano (Stewardship en inglés), y no contamos con una métrica del consumo de antimicrobianos en hospitales de alta especialidad como lo es la división de Pediatría del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza. Incluso a nivel mundial es poco lo que se ha documentado de este fenómeno en población pediátrica.

IV.- JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades infecciosas son una de las principales causas de muerte en cualquier parte del mundo. Por un lado los países en vías de desarrollo difícilmente están disponibles los antibióticos de segunda línea utilizados contra bacterias resistentes y por otro lado en los países desarrollados la emergencia de infecciones por bacterias multiresistentes tanto adquiridas intrahospitalariamente como en la comunidad ha sobrepasado a la aparición de nuevos antibióticos.

En la actualidad la aparición de resistencias bacterianas se debe en gran medida al uso irracional de los antibióticos, la aparición de estas resistencias bacterianas a su vez ocasiona diversos problemas, como la disminución de la efectividad de los tratamientos antibióticos establecidos, lo que a su vez provoca el aumento en la morbilidad, la mortalidad, aumento en los días de estancia hospitalaria y finalmente el aumento en los costos económicos para la atención de estos padecimientos infecciosos.

El confirmar la asociación entre el consumo de antimicrobianos y la resistencia bacteriana a nivel local, da herramientas para continuar la concientización y el entrenamiento de los prescriptores de antimicrobianos, esperando que sean aún

más prudentes para la utilización de los antimicóticos y se puedan establecer ciertas políticas de prescripción locales y posteriormente auditarlas.

El evaluar el apego a la higiene de manos y la resistencia bacteriana, al igual que en el punto anterior, permitirá conitnuar con los programas educativos con datos locales duros y de peso para la concientización de todo el personal que interviene en el proceso de atención al paciente e incluso en el personal administrativo que tiene que ver con la adecuada distribución de los insumos para la higiene de manos,

La métrica del consumo de antimicrobianos es en sí mismo de gran ayuda, ya que da una idea de las tendencias de la prescripción de los médicos por subespecialidades. Adicionalmente permitirá que conozcamos las áreas donde se prescriben más los antimicrobianos y de acuerdo a los resultados poder intervenir con estrategias de educación médica.

V.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación entre el consumo de antimicrobianos de los servicios de pediatría en el Hospital General Dr. “Gaudencio González Garza “CMN La Raza y la prevalencia de resistencia bacteriana en el grupo *ESKAPE- E. coli*?

VI.- HIPÓTESIS

Hay correlación positiva entre el consumo de antimicrobianos y la prevalencia de resistencia bacteriana

VII.- OBJETIVOS

a) Objetivo general

- ❖ Evaluar la correlación entre el consumo de antimicrobianos y la prevalencia de la resistencia antimicrobiana del grupo *ESKAPE-E.coli* de los servicios de pediatría en el Hospital General Dr: “Gaudencio González Garza “ CMN La Raza.

b) Objetivos específicos

- ❖ Evaluar la correlación entre el consumo de las cefalosporinas de 3ª generación y la proporción de enterobacterias productoras de BLEE.

- ❖ Evaluar la correlación entre el consumo de carbapenémicos y la proporción de *A. baumannii* y *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos.
- ❖ Describir y comparar las tasas de resistencia bacteriana de grupo SKAPE-E. coli entre servicios del hospital.
- ❖ Describir y comparar el consumo de antimicrobianos entre servicios del hospital

VIII.- MATERIAL Y MÉTODOS

A. Universo de trabajo y muestra

Pacientes atendidos en el Hospital General UMAE Dr: "Gaudencio Gonzalez Garza" CMN La Raza en el periodo comprendido a partir que la empresa SAFE distribuye los antimicrobianos al Hospital General CMN La Raza y concluirá en diciembre de 2014.

a. Criterios de inclusión

- Contar con identificación de género y especie bacteriana
- Contar con reporte de sensibilidad in vitro

b. Criterios de exclusión

- Cultivos de pacientes de otras instituciones y privados

B. Desarrollo del proyecto

Se realizara una estadística descriptiva, calculando frecuencias simples y acumuladas, porcentajes. Se realizara una correlación del consumo de antimicrobianos con la prevalencia de la resistencia a antimicrobianos, adicionalmente se utilizara un enfoque de series temporales y un modelo ARIMA para el análisis univariado y para el análisis multivariado un análisis de vectores autoregresivos. Para evaluar asociación entre las variables explicativas y desenlace se utilizaran χ^2 cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas, de acuerdo al comportamiento de las variables cuantitativas (normal o no normal) se utilizara la prueba de T de Student o U de Mann-Whitney. De acuerdo a los resultados se evaluara la realización de un modelo multivariado.

C. Diseño estadístico

Diseño del estudio:

Estudio longitudinal de series temporales multivariado

Operacionalización de variables.

Variables

Desenlace

Variable	Tipo de variable	Definición	Escala de medición
Enterobacterias productoras de BLEE	CUALITATIVA	Son enzimas que fenotípicamente se caracterizan por conferir resistencia a penicilinas y cefalosporinas, incluyendo las de Tercera y cuarta generación.	Porcentaje mensual de enterobacterias que producen BLEE
<i>S.aureus</i> resistente a oxacilina.	CUALITATIVA	<i>Staphylococcus aureus</i> conocido como estafilococo áureo, o comúnmente estafilococo dorado, es una bacteria anaerobia facultativa, grampositiva, productora de coagulasa, catalasa, inmóvil y no esporulada ha desarrollado varios mecanismos para sobrevivir a los β -lactámicos y otros fármacos. La resistencia a metilicina, nafcilina y oxacilina es independiente de la producción de β -lactamasas. Esta resistencia está codificada y regulada por una serie de genes que se encuentra en la región del cromosoma de <i>S. aureus</i> llamada Staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec, casete cromosómico	Porcentaje mensual de <i>S. aureus</i> resistente a oxacilina

		estafilocócico).	
<i>Enterococcus</i> spp. resistente a vancomicina	CUALITATIVA	La resistencia se debe a alteración del sitio de acción; para actuar con éxito, los glicopéptidos se ligan a la porción terminal del peptidoglicano de la pared bacteriana del Gram positivo, las cepas resistentes alteran los últimos aminoácidos de esta molécula evitando que los glicopéptidos se unan y ejerzan su efecto antibacteriano.	Porcentaje mensual de <i>Enterococcus</i> spp. resistente a vancomicina
<i>A. baumannii</i> resistente a carbapenémicos	CUALITATIVA	<i>Acinetobacter baumannii</i> es un agente patógeno oportunista asociado con graves infecciones intra-hospitalarias, las cuales a menudo son tratadas con carbapenémicos como única alternativa terapéutica, ha mostrado una creciente resistencia a carbapenémicos, siendo un problema terapéutico a nivel global.	Porcentaje mensual de <i>A. baumannii</i> resistente a carbapenémicos
<i>P. aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos	CUALITATIVA	La resistencia a carbapenémicos en cepas de <i>P. aeruginosa</i> se ha asociado con la formación de biopelículas bacterianas, favorecidas por la presencia de exopolisacáridos (EPS) embebidos en una matriz extracelular y por la producción de los pili tipo IV (T4P)	Porcentaje mensual de <i>P. aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos

Explicativas

Variable	Tipo de variable	Definición	Escala de medición
Consumo de ATB	CUANTITATIVA	Son medicamentos potentes que combaten las infecciones bacterianas. Su uso correcto Actúan matando las bacterias o impidiendo que se reproduzcan.	Dosis Diaria Definida/1000 pacientes día
Infección nosocomial	CUALITATIVA	Condición, localizada o sistémica, que resulta como consecuencia de un agente infeccioso o de sus toxinas y que no estaba presente, ni en fase de incubación, en el momento del ingreso del paciente en el centro sanitario.	0=No 1=Si
Apego a higiene de manos	CUANTITATIVA	Es el cumplimiento de de las recomendaciones de la higiene de manos.	Porcentaje mensual de apego a higiene de manos
Insumos para higiene de manos	CUANTITATIVA	La higiene de manos requiere de la existencia permanente de un lavabo, agua corriente, jabón preferentemente líquido y toallas desechables de papel en todas las salas de pacientes hospitalizados o transitorios. O Preparados de base alcohólica (Alcohol gel)	Litros de jabón líquido Litros de Alcohol gel

IX.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su artículo 17 apartado I, esta investigación está catalogada como investigación sin riesgo.

Es un estudio sin riesgo por tratarse de una evaluación de bases de datos. Estas bases de datos que se evaluarán, no tendrán información personal que permita identificar individuos, por lo que la confidencialidad está garantizada.

Por lo que en esta investigación no es necesario algún tipo de consentimiento informado para poder llevar a cabo el estudio.

XI.- RESULTADOS.

Las bases de consumo de antibióticos no se encontraban desglosadas por servicio, por lo que no fue posible evaluar el consumo de antimicrobianos.

Del 01 de Enero del 2013 al 31 de enero del 2014 se reportaron en el laboratorio de microbiología del Hospital General CMN La Raza DR: "Gaudencio González Garza" un total de 909 cultivos positivos. De estos, 359 cultivos fueron pertenecientes al Grupo ESKAPE y E.COLI. En el año 2013 fueron 103 cultivos y en el año 2014 siendo estos 256 cultivos.

Durante los 2 años comprendidos en este estudio las bacteremias prevalece como principal infección nosocomial 43.45 %, quedando en segundo lugar las infecciones del tracto urinario (16.9%) seguido de las infecciones de heridas quirúrgicas 9.1% y neumonía asociada a ventilador 7.79%.

Figura 1. Distribución Infecciones nosocomiales del 2013

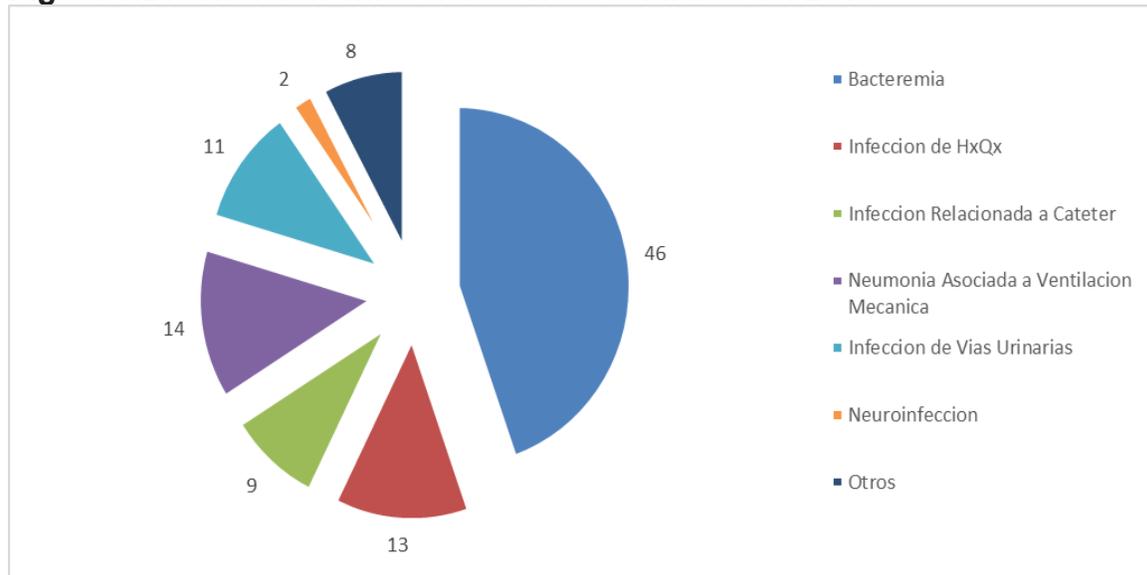
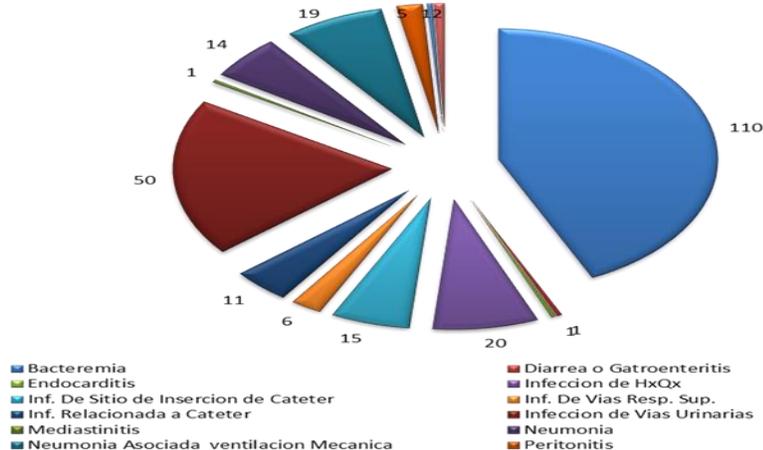
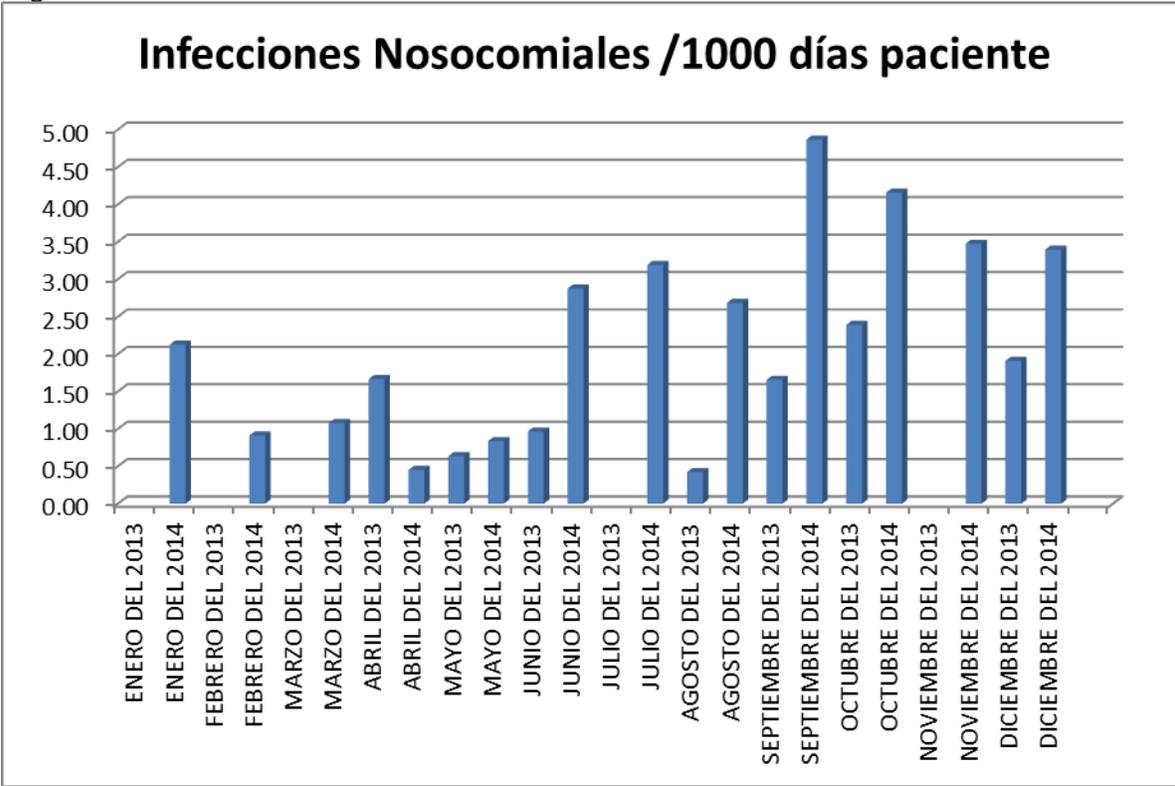


Figura 2. Distribución de Infecciones nosocomiales 2014



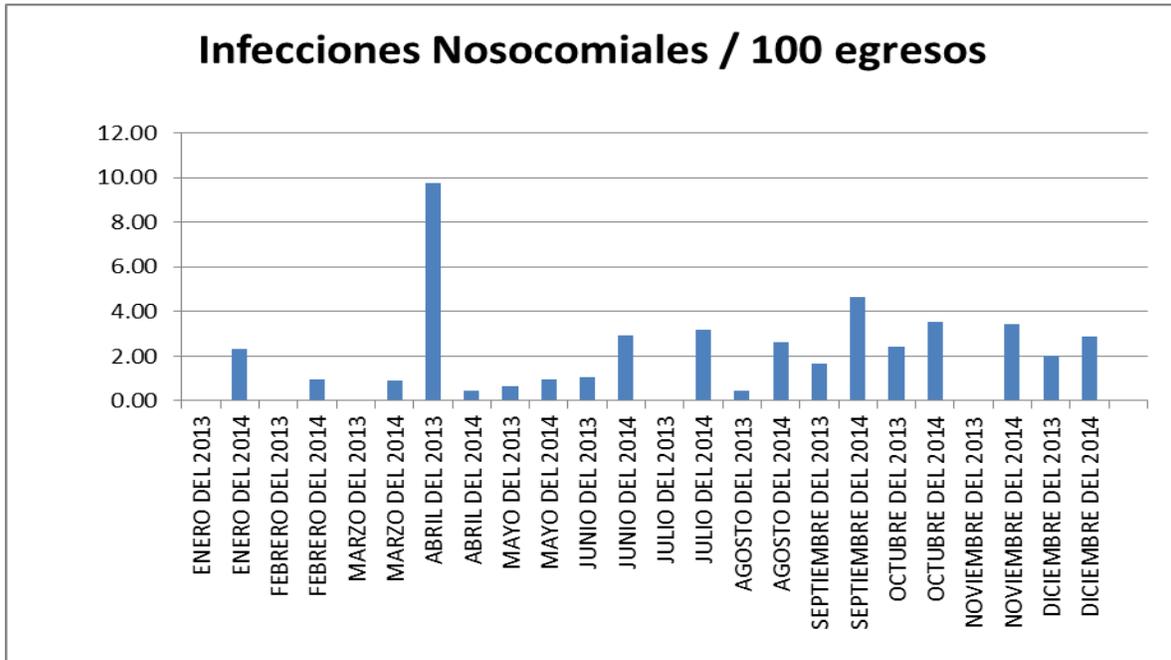
Con relación a la tasa o densidad de incidencia de infección (total de infecciones nosocomiales dividido por el número de días pacientes investigados multiplicados por 1000)en el mes de Septiembre del 2014 es la tasa más alta reportada de 4.87 , la mínima en Agosto del 2013 con 0.42 , y fueron los servicios clínicos principalmente neurología , gastropediatria , endocrinología y hematología los de tasa más altas , la UTIP también reporto tasas altas de hasta 11.28 esto pudiera asociarse a las comorbilidades de los pacientes que demandan este servicio implicando más días pacientes .

Figura 3. TOTAL DE INFECCIONES NOSOCOMIALES / NUMERO DE PACIENTES * 1000



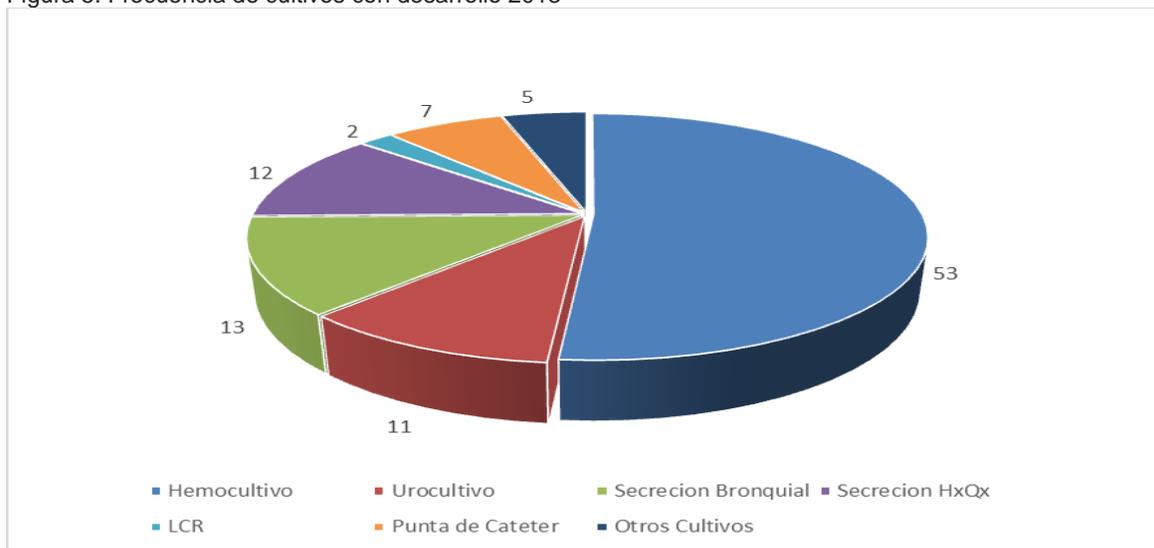
La incidencia acumulada de infecciones (total de infecciones nosocomiales dividido por el número de egresos multiplicado por 100) en el mes de Septiembre del 2014 fue donde se reportó la tasa más alta con 4.67 seguido de Octubre del 2014 y en tercer lugar Julio del 2014 con 3.20.

Figura 4. TOTAL DE INFECCIONES NOSOCOMIALES / NUMERO DE EGRESOS * 100



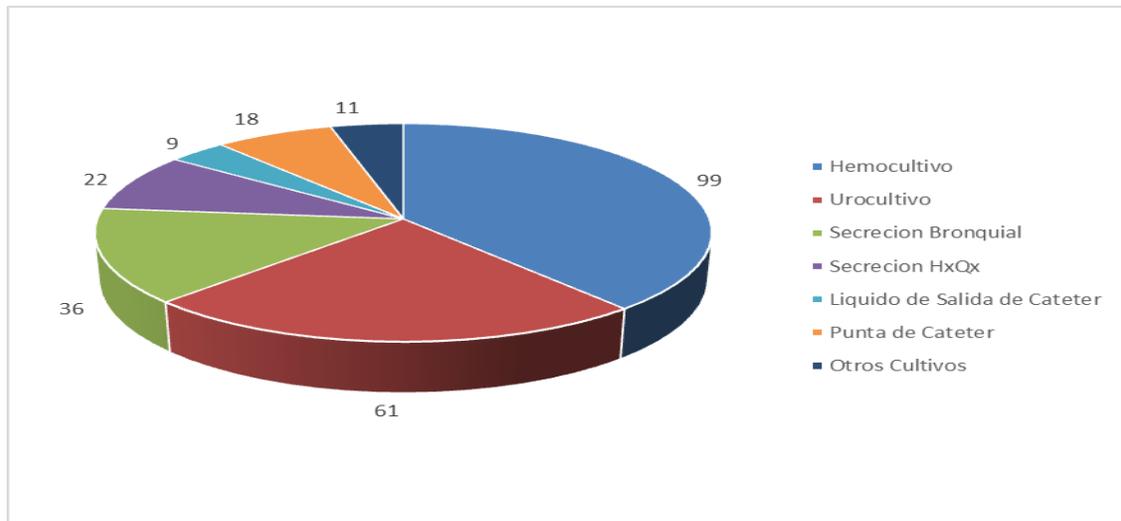
En los servicios clínicos (gastropediatria ,medicina interna, nefrología, neumología, neurocirugía, oncología, hematología , endocrinología , neurología , reumatología y cardiología), las terapias (UCIN , UTIP) y los servicios del área quirúrgica (cirugía pediátrica , cirugía plástica y reconstructiva) en el año 2013 los hemocultivos ocupan el primer lugar con 53 (51.45%) seguidos de cultivos de secreción bronquial 12 cultivos (11.6%) y secreción de herida quirúrgica 12 cultivos (11.6%) y en último lugar cultivo de lavado bronquial , secreción ocular y de gastrostomía en número de 1 respectivamente.

Figura 5. Frecuencia de cultivos con desarrollo 2013



En el año del 2014 los cultivos que con mayor frecuencia se reportaron con desarrollo, fueron los hemocultivos 99 (38.6%), seguido de urocultivos 61 (23.8%) y en último lugar cultivos de líquido pleural y biopsia en número de 1.

Figura 6. Frecuencia de cultivos con desarrollo 2014



Dentro de los aislamientos bacterianos en el 2013 Klebsiella pneumoniae ocupó el primer lugar con 38 reportes (36.8%) en el 2014 fue E. coli 73 reportes (28.51%), en segundo lugar en el 2013 E. coli y Staphylococcus aureus 16 reportes (15.5%), en el año 2014 fueron Klebsiella pneumoniae 65 reportes (25.39%) y en el tercer lugar Staphylococcus aureus 15.5% en el 2013 y Pseudomonas aeruginosa 17.15% en el 2014.

FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN DE LOS AISLAMIENTOS BACTERIANOS EN EL AÑO 2013

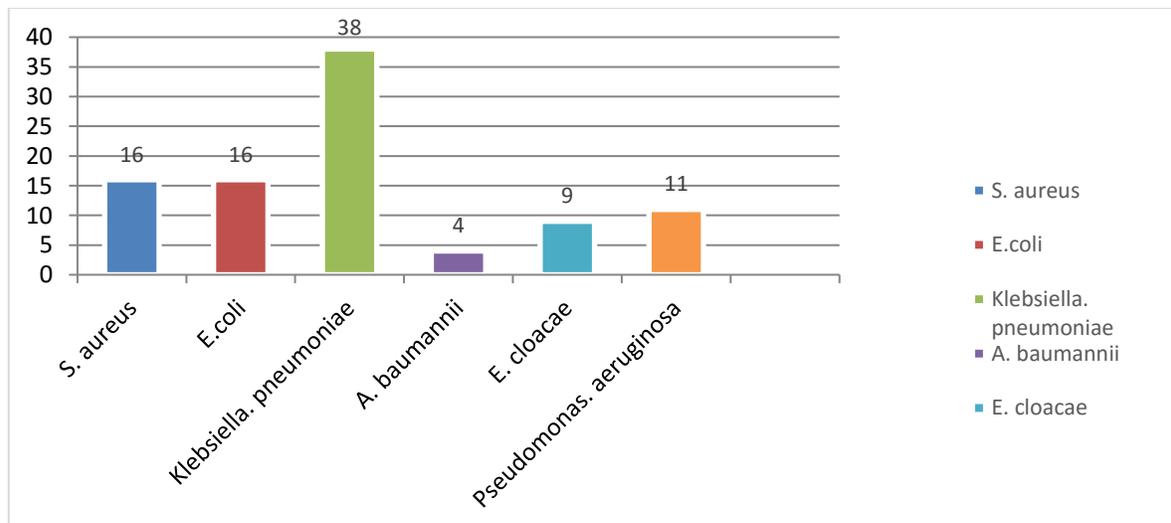
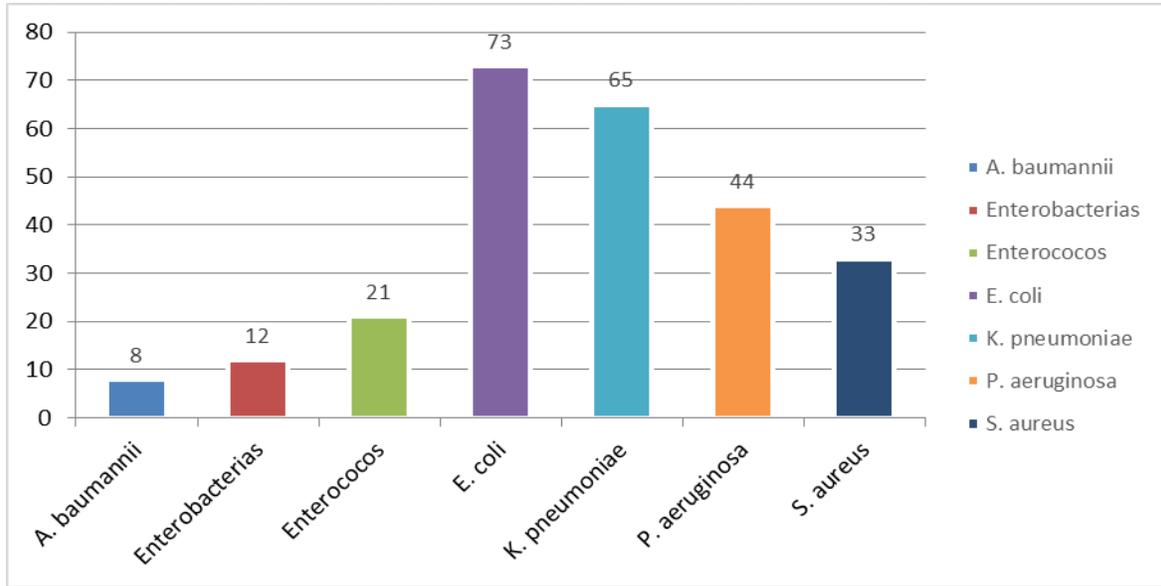


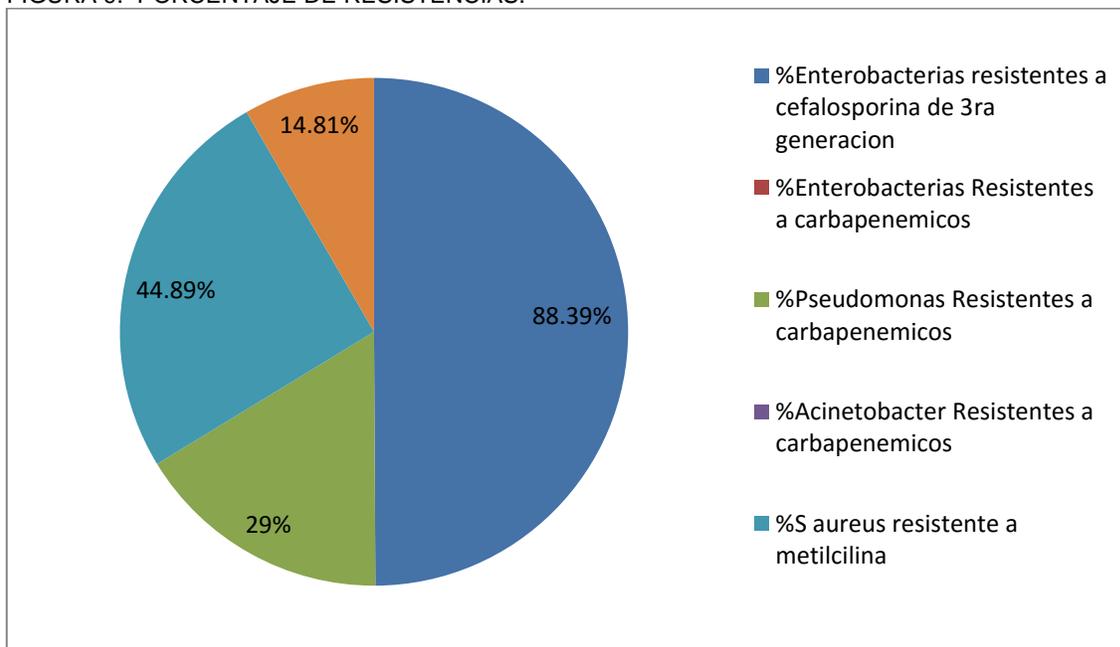
FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN DE LOS AISLAMIENTOS BACTERIANOS EN EL AÑO 2014



En este estudio encontramos que el sitio donde se aislaron los gérmenes más frecuentes fueron los siguientes: E.coli de urocultivos 33 (9.19%), los de Klebsiella pneumoniae en hemocultivos 60 (16.8%), los de Pseudomonas aeruginosa y Staphylococcus aureus de hemocultivos .

En lo que respecta al patrón de resistencias se observó que no todas las cepas fueron probadas a todos los antimicrobianos. En los 2 años el porcentaje de Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación fue de 88.39% (187/212), sin existir Enterobacterias resistentes a carbapenemicos (0/212), el porcentaje de Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenemicos fue de 29 % (16/55), no se encontró resistencia a carbapenemicos para Acinetobacter (0/12), el porcentaje de S. Aureus resistente a meticilina fue de 44.89% (22/48) y el porcentaje de Enterococo resistentes a Vancomicina fue de 14.81% (2/8), llama mucho la atención que 2/8 fueron resistentes a linezolid.

FIGURA 9. PORCENTAJE DE RESISTENCIAS.

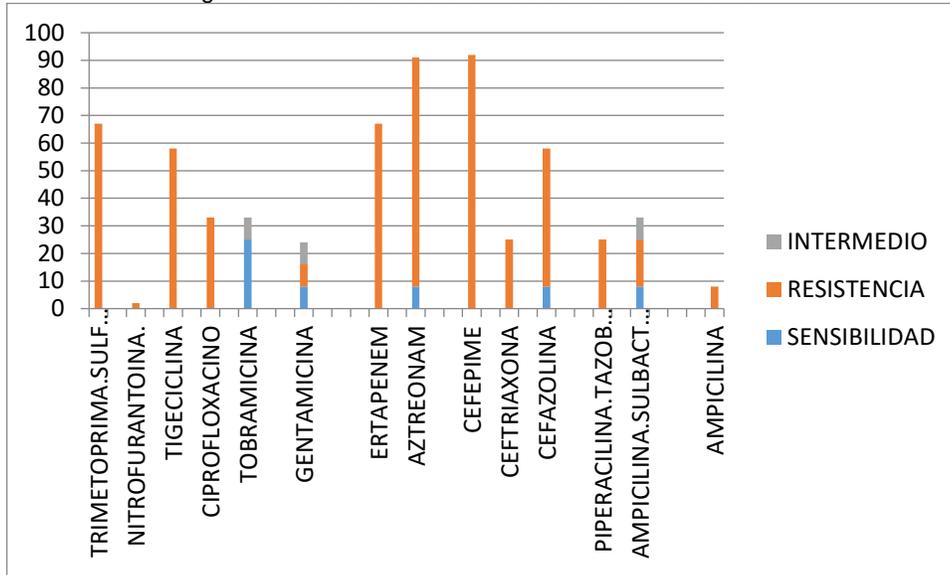


De las resistencias presentadas los servicios clínicos fueron los que presentaron la mayor parte de resistencias entre ellas Gastroenterología , Medicina Interna , Nefrología , Neumología y Hematología , de las terapias la UCIN fue la que mayor resistencias presento .

Se reportaron un total de 12 cultivos de Acinetobacter baumannii en el periodo de estudio. Encontramos que para Cefepime el porcentaje de resistencia fue de 91.66%, para Aztreonam fue de 83.3%, la resistencia al Ertapenem fue de 66.6%, a la Tigeciclina fue de 58.33% y al antibiótico que se reportó más sensibilidad fue a la tobramicina sensibilidad del 25 %

	MES DE ESTUDIO								Total
	ABR-13	MAY-13	ABR-14	MAY-14	JUN-14	JUL-14	AGO-14	DIC-14	
Acinetobacter baumannii	3	1	1	1	1	1	3	1	12
Total	3	1	1	1	1	1	3	1	12

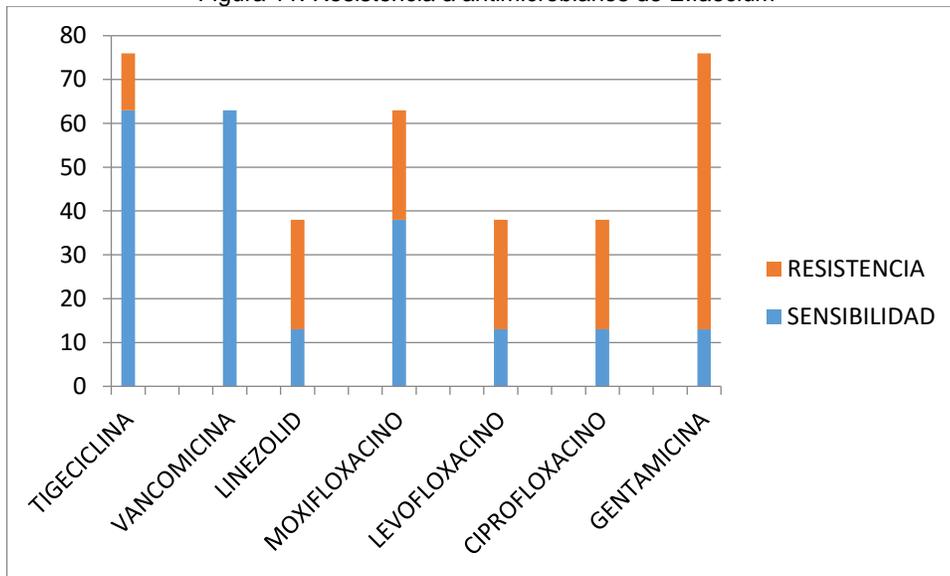
Figura 10. Resistencia a antimicrobianos de A. baumannii



Los porcentajes se reportan sobre el total de cepas.

Los porcentajes de sensibilidades y resistencias de Enterococcus faecium. Se encontró una sensibilidad a Tigeciclina y Vancomicina del 63%, resistencia a Linezolid, moxifloxacino, levofloxacino y ciprofloxacino del 25 %.

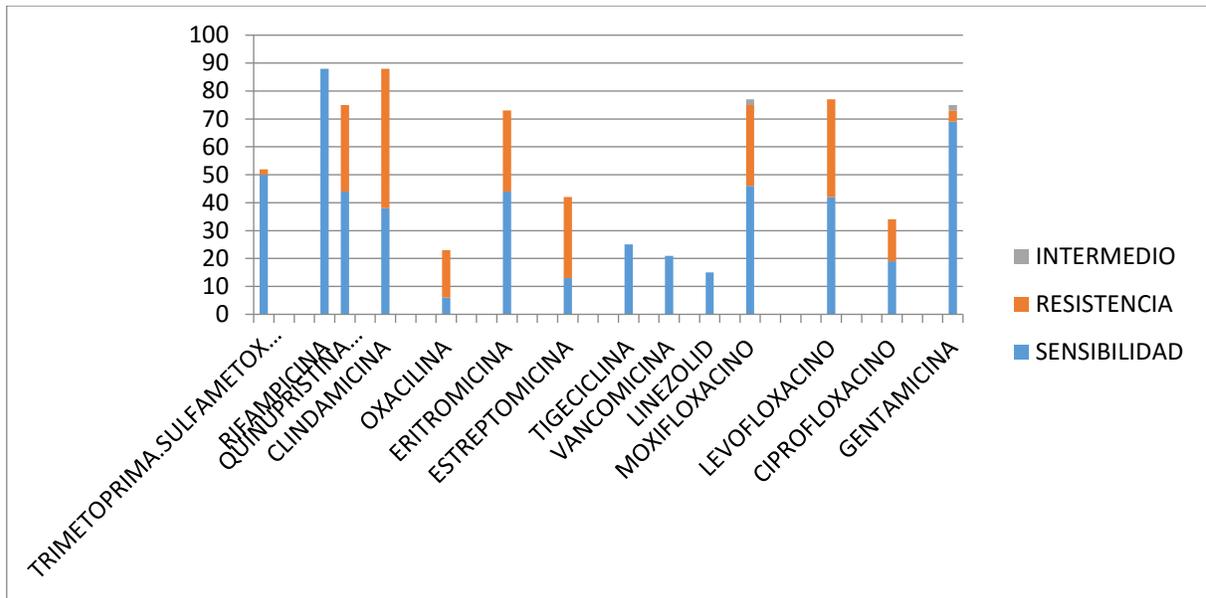
Figura 11. Resistencia a antimicrobianos de E.faecium



Los porcentajes se reportan sobre el total de cepas.

S. aureus se reportó un total de 48 cultivos con una sensibilidad para rifampicina de 88% , para Trimetropina Sulfametoxazol de 50 % , sensibilidad para Gentamicina de 69 % , con una alta resistencia a Clindamicina de 50 % para Quinupristina dalfopristin del 31 % , la resistencia para estreptomina , eritromicina y Moxifloxacino fue de 29 % .

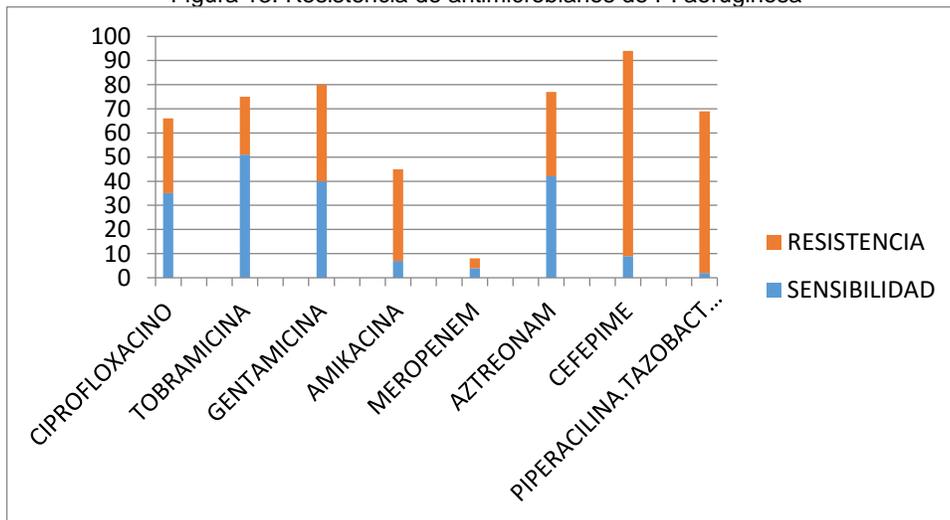
Figura 12. Resistencia a antimicrobianos de S.aureus



Los porcentajes se reportan sobre el total de cepas.

Pseudomonas aeruginosa con un total de 55 cultivos se encontró una sensibilidad para Piperacilina con Tazobactam del 2 % y una resistencia a la misma de 67 %, a lo que a cefalosporinas de tercera generación se refiere se tiene que la sensibilidad reportada fue de 9 % con una alto porcentaje de resistencia de 85% , para ciprofloxacino con un porcentaje de sensibilidad de 35% y para la resistencia de 31 % , sensibilidad para carbapenemicos fue de meropenem de 4% , aztreonam de 42% .

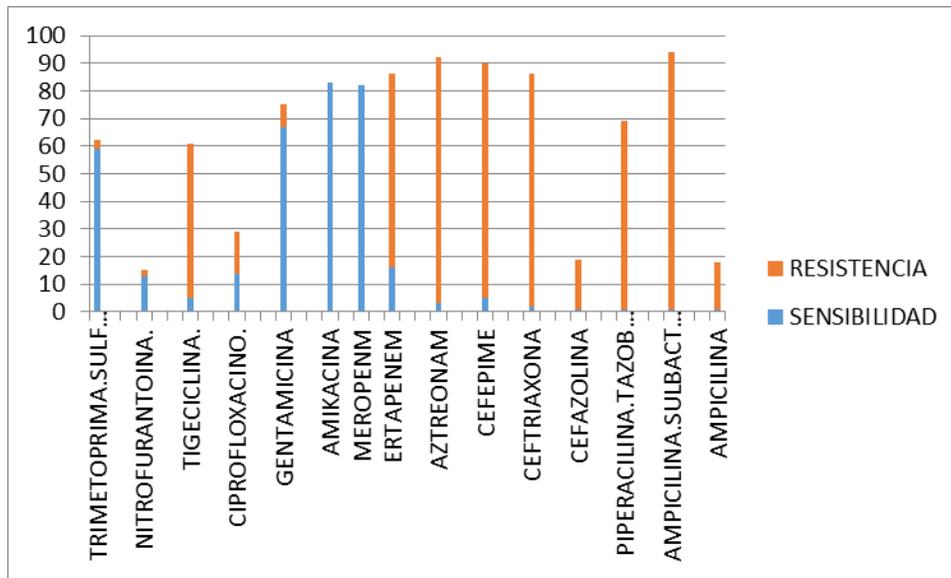
Figura 13. Resistencia de antimicrobianos de P. aeruginosa



Los porcentajes se reportan sobre el total de cepas

Escherichia coli. la sensibilidad reportada a Amikacina en 83%, para ampicilina y trimetoprim/sulfametoxazol 1 y 59% respectivamente. La resistencia a cefalosporinas de tercera se encuentra en 85 %, no se reportó resistencia para meropenem , para aztreonam la resistencia fue de 89% .

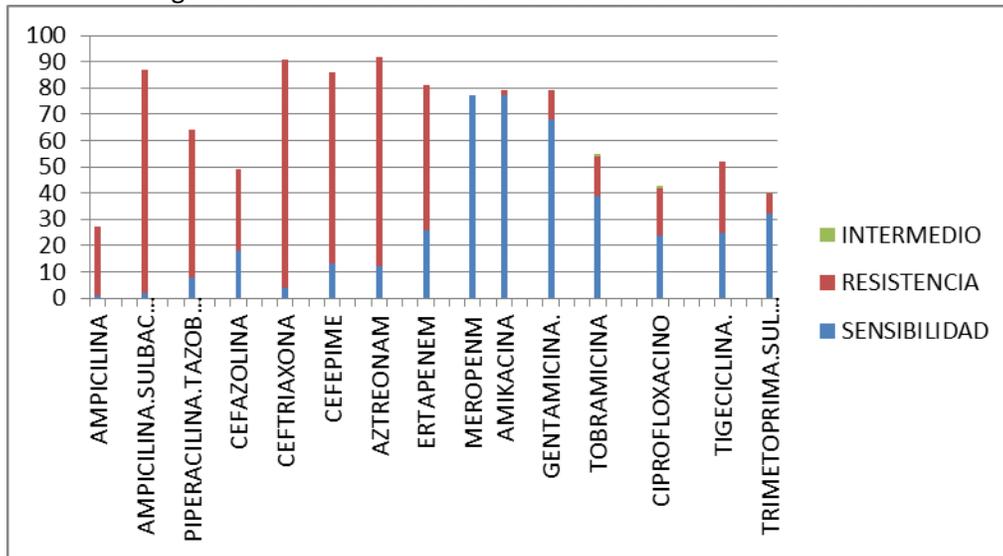
Figura 14. Resistencia de antimicrobianos de E.coli



Los porcentajes se reportan sobre el total de cepas

Se agruparon a las enterobacterias(E.coli, Klebsiella pneumoniae , Enterobacter cloacae , Enterobacter asburiae, Enterobacter aerogenes)para determinación de sensibilidades y resistencias reportándose 212 cultivos de los cuales la se reportó altos porcentajes de resistencias para ampicilina fue de 26% , ampicilina sulbactam de 85%, para cefalosporinas de tercera generación fue de cefepime de 73% , ceftriaxona de 87% , para ertapenem fue de 55% , meropenem no se reportó la resistencia pero con una sensibilidad de 77% , los aminoglucosidos con sensibilidades de amikacina reporte de 77% y gentamicina de 68% , para ciprofloxacino con sensibilidad de 24% , la sensibilidad para Trimetoprim – Sulfametoxazol fue de 32% y resistencia del 8% .

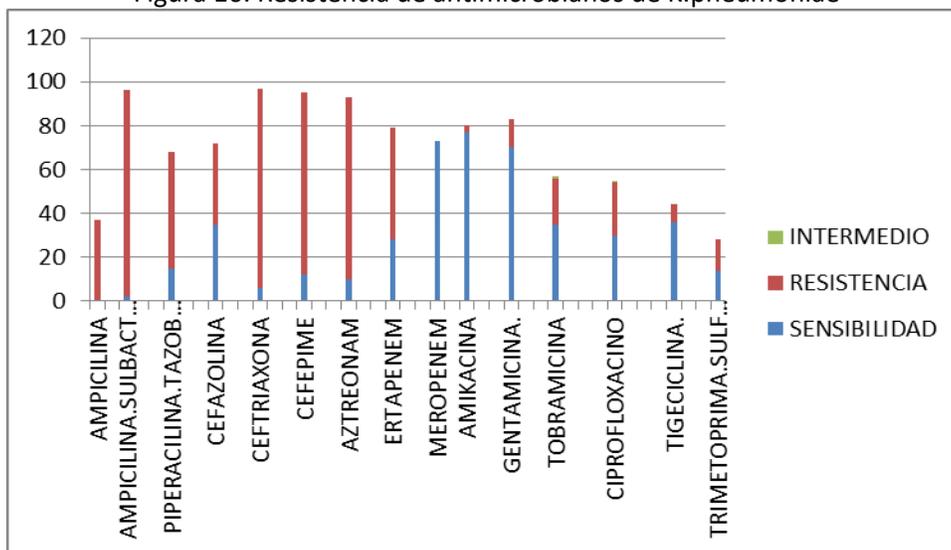
Figura 15. Resistencia de antimicrobianos de Enterobacterias



Los porcentajes se reportan sobre el total de cepas

Por último considerando que dentro del grupo ESKAPE se encuentra *Klebsiella pneumoniae* se reportó sensibilidad para amikacina del 77%, alta resistencia a ampicilina sulbactam con un 94%, resistencia para cefalosporinas de tercera generación entre un 83 a 91 %, resistencia para cefepima 83 %, la sensibilidad mas alta fue para amikacina , gentamicina y meropenem con 77 , 70 y 73 % respectivamente. Llama mucho la atención que aunque no se reporto resistencia a meropenem entre las cepas probadas si se reportó resistencia a ertapenem

Figura 16. Resistencia de antimicrobianos de *K.pneumoniae*



Los porcentajes se reportan sobre el total de cepas

XII.- DISCUSIÓN

Debido a que no se logró contar con la base de datos completa y detallada de consumo de antimicrobianos, no fue posible cumplir el objetivo principal planteado al inicio de este trabajo. Sin embargo logramos describir y resumir la epidemiología de las infecciones nosocomiales y de la resistencia bacteriana en los servicios de pediatría del Hospital General del CMN La Raza

DR: "Gaudencio González Garza".

Parte de las limitaciones de este trabajo es que es una descripción de bases de datos por lo que no podemos asumir que todos los microorganismos sean causales de un diagnóstico infeccioso en particular y estrictamente tampoco podemos hacer distinción entre las bacterias que fueron contaminantes, colonizantes o causantes de infección, sin embargo es un primer paso para darnos cuenta de la problemática y situación actual de la resistencia bacteriana en nuestro hospital.

La incidencia de las infecciones nosocomiales están dentro de los estándares nacionales e internacionales, sin embargo llama mucho la atención la ausencia de infecciones nosocomiales en algunos de los meses en el periodo de estudio, esto sugiere que hay un subregistro derivado del sistema pasivo de vigilancia epidemiológica de nuestro hospital.

A pesar de la baja incidencia de las infecciones nosocomiales llama la atención que las bacteremias prevalecen como principal infección nosocomial 43.45 % lo cual podría explicarse por el gran número de pacientes oncológicos y pacientes en las terapias intensivas de nuestro hospital, sin embargo es claro que hay medidas de prevención de bacteriemias que han sido muy eficaces, incluso en México existe el programa "bacteriemia cero", sin embargo implica que debe de haber un equipo de enfermería entrenado en el manejo de catéteres y si es posible una central de mezclas para minimizar la posibilidad de bacteriemia relacionada a catéter así como las bacteriemias primarias. Esto debe de tener el apoyo de las autoridades ya que representa una reingeniería de procesos y se requiere de una distribución de personal diferente a la actual.

De los aislamientos bacterianos en el 2013 *Klebsiella pneumoniae* ocupó el primer lugar con 38 reportes (36.8%) en el 2014 fue *E. coli* 73 reportes (28.51%) mismos

que coinciden con la literatura , las tres bacterias que el informe de la OMS reporta como las principales causantes de infecciones nosocomiales son: *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas, *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos y *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) . Sin embargo la comparación debe hacerse con precaución, dada la naturaleza variable de las mismas en los distintos servicios y pacientes. Cada unidad debe de considerar el tipo de agentes causales más frecuentes en su medio en un momento dado, con el fin de adaptar los antibióticos que se pueden utilizar al tipo de resistencias prevalente. Esta medida es necesaria y puede resultar fundamental, dada la elevada frecuencia con que han de ser prescritos los tratamientos antibióticos de forma empírica.

Un problema para evaluar la real tasa de resistencia bacteriana es que no todos los aislamientos se les probó su susceptibilidad in vitro a todos los antimicrobianos recomendados, por ejemplo *P. aeruginosa* increíblemente solamente tiene 4/55 cepas reportaron la susceptibilidad in vitro a carbapenémicos. En cuanto a las resistencias reportadas tenemos que en este estudio se registró un rango de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de tercera generación de 85% el cual comparado con la literatura se encuentra ligeramente mayor lo que según la literatura reporta con una incidencia de 0 a 82 %, en lo que respecta a *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación se registró entre un 83 a 91 % que es un porcentaje alto con respecto a lo que la OMS en el 2014 establece en la literatura un rango de 2 a 82 %. Independientemente de la tasa de resistencia de otros países este es una tasa inaceptablemente alta, que saca del arsenal terapéutico a las cefalosporinas de 3ª generación en este tipo de infecciones y lo más alarmante aun es que también hay un alto porcentaje de resistencia a piperacilina/tazobactam y cefepima. Por último, *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) reportó un rango de resistencia a meticilina de 44.89% que comparado con la literatura está en el rango promedio de 0.3 a 90 %.

Pseudomonas aeruginosa no susceptibles a meropenem se reportaron en 4 % por debajo de lo reportado en América Latina y México de hasta 33 a 55.8 % y 28.8% respectivamente. *Acinetobacter baumannii* se registró con resistencia del 67% para el

carbapenemico ertapenem los cual debería de reconsiderarse con el laboratorio ya que en lo general se considera que una de las bondades de ertapenem es la no presión selectiva de ertapenem sobre Acinetobacter y Pseudomonas aeruginosa por lo que ni siquiera se debería de probar sensibilidad a ertapenem; en hospitales de México se han reportado un rango de 75% de resistencia de Acinetobacter baumannii. a carbapenemicos (Llaca-Díaz 2012). Con todo lo antes mencionado se puede concluir que en nuestro hospital se está teniendo una alta resistencia a más de un grupo de antimicrobianos, en los estudios en bacteriemias hay una claro aumento de la mortalidad en infecciones por cepas resistentes y por ende un aumento en el uso de recursos.

Lo alarmante de este estudio es que con la tasa de resistencia bacteriana que reportamos, las opciones terapéuticas particularmente a los bacilos Gram negativos son muy limitadas, por lo que se debería de hacer un programa de educación para la prescripción d los antimicrobianos enfocado a evitar el uso de antimicrobianos cuando no es necesario, por ejemplo el no tratar la colonización o la contaminación en los cultivos, así como a evaluar las prácticas de profilaxis prequirúrgica. De no hacerlo podemos tener brotes de bacterias panresistentes.

La mortalidad como desenlace de una infección es un parámetro duro, la única dificultad en su medición en los estudios que la reportan es que se defina si es ocasionada, relacionada o sin ninguna relación a la infección del paciente y la definición del tiempo de seguimiento de los pacientes con infecciones (si solo es en el hospital o pos-egreso del hospital). , en este estudio no se pudo determinar tal variable debido a que en las bases de datos consultadas no se registraron el total de defunciones ni las causas de estas

XIII.- CONCLUSIÓN

La resistencia bacteriana es un problema a nivel mundial, incluso recientemente se ha propuesto que los antibióticos sean parte del legado inmaterial de la humanidad. La resistencia bacteriana amenaza la prevención efectiva y el tratamiento de un rango cada vez mayor de infecciones causadas por bacterias, virus parásitos y hongos. Existe una tasa muy alta de resistencia en bacterias que causan infecciones asociadas a la atención médica e infecciones adquiridas en la comunidad, en prácticamente todas las regiones del mundo.

En nuestro trabajo destacaron como gérmenes más frecuentemente aislados el grupo de los Gramnegativos .

Dentro de los gérmenes Gram negativos Enterobacterias encontrados en primer lugar destaca *Klebsiella pneumoniae* y en segundo lugar con predominio *E. coli*.

En lo que respecta a Gram positivos, *Staphylococcus aureus* se encuentra como tercer lugar seguido de *Enterococcus sp.*

Dado que de acuerdo a la literatura revisada no existe actualmente un consenso en la definición de “multirresistencia” nos limitamos simplemente a describir los porcentajes de resistencias para los diferentes tipos de antibióticos sin poder determinar el porcentaje de bacterias multirresistentes. Solo se concluye que todas las cepas reportadas fueron sensibles al menos a un grupo de los antibióticos normalmente utilizados para su tratamiento.

En general encontramos porcentajes de resistencia iguales o ligeramente mayores comparados a los reportados en la literatura de México y América latina, sin embargo están en los límites altos reportados y debe de tomarse como una alerta para la seguridad de los niños hospitalizados, sobre todo tomando en cuenta las pocas opciones de tratamiento que quedan disponibles.

Debemos continuar instaurando medidas para no incrementar las resistencias como lo es la higiene de manos y el uso racional de antibióticos.

Este primer trabajo pretende ser el inicio de una serie de estudios posteriores para determinar las resistencias y sensibilidades de las bacterias involucradas en infecciones nosocomiales así como aquellas causantes de procesos infecciosos específicos. De igual manera habrá que monitorizar periódicamente los cambios en

las sensibilidades y resistencias bacterianas para normar conductas terapéuticas, reforzar medidas preventivas y hacer los ajustes pertinentes en los manejos antibióticos empíricos.

XIV.- BIBLIOGRAFÍA

1. Crespo MP. La Resistencia Bacteriana: ¿Estamos preparados para detectarla? *Infectio* 2007; 9(1): 31-45
2. Ortiz FJ, Morales I, Gil A, Reyna J. El reto de la resistencia bacteriana en México: Los beneficios de contar con una nueva alternativa de manejo antimicrobiano eficaz. *Med Int Mex* 2009;25(5):361-71
3. Alpuche CM, Daza CA. Infecciones nosocomiales por bacterias Gram negativas resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de dos peligrosos enemigos. *Enf Infec y Micro* 2012; 22(4): 192-199
4. Becerra G, Plascencia A, Luevanos A, Dominguez M. Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias. *Enf Inf Microbiol* 2009; 29 (2): 70-76
5. Devasahayam G, Scheld WM, Hoffman PS. Newer Antibacterial Drugs for a New Century. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010 February ; 19(2): 215–234
6. Daza RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2000; 22: 57-67.
7. Benavides L, Aldama AL, Vázquez HJ. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. 2005;47: 219-226.
8. Solórzano F, Miranda MG. Resistencia de bacterias respiratorias y entéricas a antibióticos. *Salud Publica Mex* 2000; 40(6): 510-516 .
9. Hossam AT, Nahed AH. Antibiotics for treatment of resistant Gram-positive coccal infections. *Indian J Pediatr* 2006; 73:323-334
10. Fernández O, Luque S, Berenguer T. Tratamiento de las infecciones por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido: un nuevo reto terapéutico. *Farm Hosp* 2005; 29: 351-353
11. M. V. García MV, Gallardo MM, Rodríguez R, Ropero F. Distribución de los patrones de sensibilidad de *Escherichia coli* intrahospitalario y extrahospitalario y los fenotipos de resistencia asociados durante el año 2005. *Rev Esp Quimioter* 2008;21(3):157-165
12. Cornejo P, Velásquez C, Sandoval S, Gordillo P. Patrones de Resistencia

Bacteriana en Urocultivos en un Hospital Oncológico. Salud Publica Mex 2007;49(5): 330-336

13. Amábile CF. Resistance in México: a brief overview of the current status and its causes. J Infect Developing Countries 2010; 4(3):126-131.

14. Guajardo CE, González PM, Ayala JJ. Resistencia antimicrobiana en la Infección urinaria por Escherichia coli adquirida en la comunidad. ¿Cuál antibiótico voy a usar? Salud Publica Mex 2009;51: 155-158

15. Camacho RI, Avila R, Sanchez MA, Montoya NA, Yunes JL, Velazquez NI. Epidemiología de las Infecciones Nosocomiales en Hospital Pediátrico de Tercer Nivel. Enf Infec y Micro 2002: 22(4): 200-205

16. Arredondo JL, Amábile CF. High resistance prevalence towards Ampicillin, Cotrimoxazole and Ciprofloxacin, among uropathogenic Escherichia coli isolates in Mexico City. J Infect Developing Countries 2008; 2(5):350-353.

17. www.whocc.nmd.no. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015. 18. Meyer E, Gastmeier, Deja M, Schwab F. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. Int J Med Microbiol 2013;303 : 388-395.

19. Wenzel RP, Edmond MB. Managing antibiotic resistance. N Engl J Med 2002; 343: 1961-1993.

20 . Metlay JP, Powers JH, Dudley MN, Christiansen K, Finch RG. Antimicrobial drug resistance, regulation, and research. Emerg Infect Dis 2009; 12: 183-190.

21. WHO , Guidelines on Hand Hygiene in Health Care . First Global Patient Safety Challenge Clean is Safer Care . Disponible en [http:// whqlibdoc.who.int](http://whqlibdoc.who.int)

