



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

PREVALENCIA DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN
PACIENTES DE UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS EN
UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA
Dr. Mario Alberto Gutierrez Tavarez

ASESORES
Dr. Sergio Zamora Varela



CIUDAD DE MÉXICO

ENERO DE 2020



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.

Dr. Alejandro Esquivel Chávez
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Crítica
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Sergio Zamora Varela
Asesor de Tesis
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Mario Alberto Gutierrez Tavaréz
Residente del Curso de Especialización en Medicina Crítica
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de registro: R-2019-3501-124

INDICE

	Página
Resumen	4
Abstract	5
Antecedentes científicos	6
Material y métodos	11
Resultados	13
Discusión	34
Conclusiones	37
Bibliografía	38

RESUMEN

Título: Prevalencia de resistencia antimicrobiana en pacientes de una Unidad de Cuidados Intensivos en una Unidad de tercer nivel.

Objetivo: Cuantificar la prevalencia de resistencia antimicrobiana en los pacientes infectados en la unidad de cuidados intensivos.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional y comparativo basado en informes de microbiología clínica de muestras de cultivo tomadas de pacientes con un cuadro infeccioso documentado, que hayan sido ingresados en la unidad de cuidados intensivos. Se registró el número de cultivos positivos, el tipo de muestra, el organismo aislado, los antibióticos incluidos en la prueba de sensibilidad, la sensibilidad o resistencia del organismo aislado a cada antibiótico y los antibióticos utilizados como tratamiento. Se midieron frecuencias y proporciones, de los organismos aislados, resistencia y susceptibilidad. **Análisis estadístico:** Estadística descriptiva

Resultados: Se recabaron un total de 126 pacientes de los cuales 55% (n=70) fueron hombres y 45% (n=56) fueron mujeres. La edad promedio de los pacientes fue de 54 años (RI 42 – 68). En cuanto a las condiciones basales al ingreso, el puntaje de SOFA promedio fue de 8.46 ± 3.68 y el de APACHE II de 16.13 ± 5.16 . Los tres sitios de infección más comunes fueron intraabdominal con 52% (n=41.3%), pulmonar en un 37.1% (n=37.3%) y urinario en un 19% (n=24). Los microorganismos frecuentes fueron *E. coli* (35.7%), seguido por *E. faecium*, *P.aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. aureus*. La mayor resistencia fue a penicilinas (80%), cefalosporinas (76%), y fluoroquinolonas (76%). El organismo con mayor número de resistencias fue *A. baumannii*.

Conclusiones: La frecuencia de resistencia a antibióticos se incrementó en los últimos diez años, así como la frecuencia de organismos gramnegativos resistentes, particularmente *A. baumannii*

Palabras clave: Resistencia antibiótica, sepsis, choque séptico, infecciones

ABSTRACT

Title: Prevalence of antimicrobial resistance among ICU patients in a tertiary care hospital

Objectives: To quantify the prevalence of antimicrobial resistance among infected patients in an intensive care unit.

Patients and methods: We conducted an observational retrospective cross-sectional comparative study based on bacterial culture samples obtained from patients admitted to the intensive care unit with proven infectious disease. We recounted the number of positive cultures, sample type, isolated organisms, all antibiotics included in sensitivity assays, the individual susceptibility or resistance for each isolated organisms and all antibiotics employed as therapy. We measured frequencies and proportions for the isolated organisms, their resistance and susceptibility and we compared our data from those obtained in 2009 by Baltazar et. al, as well as those reported in 2017 by the National Autonomous University of Mexico

Results: A total of 126 subjects were collected, 55% of which were men and 45% were women. The average age of subjects was 54 years. SOFA and APACHE II scores at admission were of 8.46 ± 3.68 and 16.13 ± 5.16 respectively. The most common sites of infection were intraabdominal (52%), pulmonary 37.1% and urinary tract (19%). The most frequently isolated organisms were *E. coli* (35.7%), followed by *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* and *S. aureus*. The greatest rates of resistance were against penicillins, cephalosporins and fluoroquinolones. *A. baumannii* possessed the greatest amount overall of resistance.

Conclusions: The rate of antibiotic resistance has increased over the last 10 years, especially among Gram-negative bacteria, particularly *A. baumannii*

Keywords: Antibiotic resistance, sepsis, septic shock, infectious disease.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La resistencia a antibióticos es una de los mayores retos de la salud pública en la actualidad. El surgimiento de especies bacterianas resistentes a nivel mundial pone en riesgo la efectividad de las terapias antimicrobianas establecidas y ha convertido nuevamente a las infecciones bacterianas en problemas clínicos difíciles, y ocasionalmente imposibles de tratar. (1) La OMS define resistencia antimicrobiana como la capacidad de un organismo para resistir los efectos de una droga. La misma organización describe como multidrogorresistente (MDR) a todo organismo no susceptible a por lo menos un 1 antibiótico en 3 o más categorías, con resistencia extensiva a drogas (XDR) a todo organismo no susceptible a por lo menos un 1 antibiótico en todas excepto 2 categorías o menos y como pandrogorresistente (PDR) a todo organismo no susceptible a ningún antibiótico en todas las categorías (2)

Los fenómenos de resistencia antimicrobiana se describieron por primera vez en la década de 1940 en cepas de *Staphylococcus* resistentes a penicilina. Hacia 1962 se reportó la aparición en el Reino Unido en 1962 del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, y en las décadas subsecuentes se desarrollaron en mayor o menor medida resistencia a todos los antibióticos conocidos. Las consecuencias de esto fueron mantenidas a raya por el desarrollo de nuevas clases de antibióticos en las décadas de 1960 a 1980, sin embargo en los años posteriores al desarrollo de las fluoroquinolonas, la velocidad a la que se descubren nuevos antibióticos ha ido en constante descenso. Las causas de la actual crisis de resistencia antibiótica se arraigan en cuatro fenómenos principales: La sobreutilización de los antibióticos, su prescripción inadecuada, su uso extenso en agricultura y ganadería y la poca disponibilidad de nuevos antibióticos. (3)

En décadas recientes se ha observado un incremento dramático en prevalencia de organismos multidrogorresistentes a nivel mundial, y las unidades de cuidados intensivos se han posicionado como el epicentro tanto para el surgimiento como para la diseminación de organismos multidrogorresistentes. (4)

De acuerdo a los CDC, la prevalencia de *S. aureus* en hospitales de Estados Unidos aumento de 20% en 1999 a 59.5% de todos los cultivos positivos para dicho germen en 2003. De la misma manera, la prevalencia de enterococos resistentes a vancomicina alcanzó el 28.5% en cultivos positivos de pacientes de UCI, en contraste con el 1% reportado en 1999. En cuanto a lo reportado para bacilos gramnegativos, los datos del Monitoreo Nacional de Infecciones Nosocomiales del CDC (NNIS, National Nosocomial Infections Surveillance) reportó que para 2003, el 20.6% de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* eran resistentes a cefalosporinas de tercera generación; la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a fluoroquinolonas aumentó de 23 a 29.5%, y la resistencia de *Acinetobacter baumannii* a carbapenems alcanzó el 53% (2).

A partir de 2017, la Organización Mundial de la Salud hizo pública una lista de los microorganismos resistentes a antimicrobianos más prioritarios, con el objeto de encaminar el desarrollo y descubrimiento de nuevos antibióticos. Encabezando esta lista se encuentran *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenems, enterobacterias resistentes a carbapenems y a cefalosporinas de tercera generación, asignándose un nivel de prioridad crítico a estos organismos. Otros organismos con prioridad alta incluyen a *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente, y *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas (5)

Los CDC estimaron que en 2013, más de 2 millones de personas contrajeron una infección por alguno de los agentes identificados en la lista de microorganismos de la OMS, y de estos al menos 22,000 fallecieron a causa de dichas infecciones. Se reportan cifras similares en Europa y Asia. (5, 6)

A nivel nacional los niveles de resistencia más elevados se reportan en bacterias gramnegativas. De acuerdo al reporte publicado en 2017 por el Programa Universitario para el Control de Resistencia Antimicrobiana (PUCRA) de la Universidad Nacional Autónoma de México, en un revisión realizada en 14 centros ubicados en diferentes estados de país el germen aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli*, la cual presenta resistencias elevadas a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (60%) piperacilina/tazobactam (22%) y

fluoroquinolonas (62%). En cuanto a *S. aureus*, se reportó una resistencia del 30% contra oxacilina, así como resistencias elevadas contra eritromicina, clindamicina y ciprofloxacino. La tasa de resistencia contra vancomicina y linezolid sigue siendo menor a 1% (0.5 y 0.2% respectivamente). El microorganismo con menor susceptibilidad fue *Acinetobacter baumannii* el cual presentó resistencias elevadas a todas las categorías de antimicrobianos, desde 56% para ampicilina/sulbactam hasta 92% en el caso de amikacina. (7)

Un reporte subsecuente publicado en 2019 en Salud Pública de México aborda específicamente la frecuencia de resistencias a antibióticos en bacterias aisladas de hemocultivos y urocultivos. En esta serie los microorganismos más frecuentemente aislados en hemocultivos, ordenados de mayor a menor fueron *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. Aureus*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. En cultivos de orina el 90% de los aislamientos correspondió a *E. coli* y el 10% a *K. pneumoniae*. Dicho reporte además describió las frecuencias de empleo en los centros participantes, en orden de frecuencia los más utilizados fueron cefalosporinas, carbapenems, vancomicina. (8)

Por su parte, un estudio realizado en 2009 por Baltazar et al en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza describió los patrones de resistencia antimicrobiana locales, siendo el germen aislado con mayor frecuencia *Staphylococcus aureus* (29.8%), seguido por gramnegativos multidrogosresistentes i.e; *Pseudomonas aeruginosa* (15.58%), *Escherichia coli* (10.39%) y *Acinetobacter baumannii* (10.39%). Se reportó resistencia de 100% a oxacilina en las cepas aisladas de *S. aureus*. Las cepas aisladas de *P. aeruginosa* presentaron resistencia del 100% a penicilinas, cefalosporinas de tercera generación, y resistencia elevada a carbapenems (62% a meropenem y 57% a imipenem). *E. coli* presentó resistencia elevada a cefalosporinas y fluoroquinolonas, sin embargo la resistencia a carbapenems fue de 0% para imipenem y 14% para meropenem. La levadura *Candida albicans* se presentó en el 5% de los cultivos reportados, sin embargo cabe destacar que fue el microorganismo más frecuentemente aislado en cultivos de orina. (9)

El entorno de la unidad de cuidados intensivos y las características de sus pacientes favorecen el desarrollo y propagación de cepas

multidrogorresistentes. Situaciones como el uso de microorganismos de amplio espectro, el uso de dispositivos invasivos, la severidad de la enfermedad, la duración de la estancia intrahospitalaria y el uso de ventilación mecánica son comunes en la unidad de cuidados intensivos y todas han sido descritas como factores de riesgo en la literatura. (10) En cuanto al uso de antibióticos de amplio espectro, se ha observado que el uso extenso de carbapenems se ha visto asociado al surgimiento de cepas resistentes de *A. baumannii* y Enterobacterias. Por otra parte, un estudio realizado en 2017 en unidades de cuidados intensivos de Europa oriental demostró que la incidencia de infecciones por *K. pneumoniae* BLEE (+) se ha relaciona con el uso de ceftazidima, imipenem y amoxicilina/ácido clavulánico. También se ha visto mayor incidencia de infecciones por este gramnegativo en unidades que emplean fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación (3, 11)

Otros factores de riesgo de riesgo descritos en la literatura se encuentran antecedentes oncológicos, la severidad de la enfermedad inicial evidenciada por un puntaje de APACHE elevado y la presencia de dispositivos invasivos (accesos vasculares centrales, intubación orotraqueal con ventilación mecánica) con una permanencia mayor a 2 días (12, 13, 14)

En un estudio multicéntrico publicado en 2018, Huang et. al reportaron como factores de riesgo para infección por *A. baumannii* MDR el uso de múltiples antibióticos (OR = 4.111), el uso de ventilación mecánica por más de 10 días (OR = 2.87), la ventilación mecánica prolongada (i.e; mayor a 20 días) (OR = 6,80) y la presencia de dispositivos invasivos (OR = 4,15). Otros factores de riesgo identificados fueron la edad, la presencia de otras infecciones intrahospitalarias, el antecedente de más de 3 hospitalizaciones previas, el puntaje de APACHE II y el uso de cefalosporinas de tercera generación. (15)

El surgimiento de cepas resistentes a antibióticos repercute de forma importante en la atención unidades de cuidados intensivos. La capacidad de estos agentes para desarrollar mecanismos que limiten la efectividad de los antimicrobianos empleados comúnmente y de transmitirlos tanto de manera horizontal como vertical. Un ejemplo de esto es *Pseudomonas aeruginosa*, un germen ubicuo en el entorno nosocomial el cual es conocido por su aptitud para desarrollar resistencia a través de mutaciones cromosómicas o transferir

plásmidos codificadores para enzimas tales como las carbapenemasas y betalactamasas de espectro extendido y que es una causa importante de infecciones en dispositivos invasivos, particularmente en el paciente con ventilación mecánica, por lo que los pacientes de la unidad de cuidados intensivos son especialmente vulnerables a infecciones por dicho agente (16). Estas características favorecen la extensión de la resistencia tanto de un paciente a otro, como de una especie bacteriana a otra, permitiendo el surgimiento de brotes de infecciones que rebasan los recursos terapéuticos disponibles.

Por otro lado, la infección por *Acinetobacter baumannii* (CRAB) resistente a carbapenems es uno de los principales problemas de salud identificados por la OMS. La aparición de este patrón de resistencia en pacientes infectados por *Acinetobacter baumannii* duplica la mortalidad con respecto los que presentan cepas sensibles; en la actualidad las estrategias terapéuticas disponibles para CRAB incluyen tigeciclina, colistina y sulbactam cuyo costo y perfil de toxicidad es más elevado que el de los antimicrobianos a los cuales sustituyen (17).

De esta manera, la aparición y diseminación de resistencia a antibióticos es un problema que ha modificado de manera importante la práctica médica en la unidad de cuidados intensivos; aumentando el consumo de recursos de salud y disminuyendo la sobrevida de los pacientes afectados. La velocidad a la que los organismos crean y diseminan mecanismos de resistencia y ha creado la necesidad de contar con conocimiento actualizado y extenso que permita el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento de estas entidades. (18,19)

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional y comparativo basado en informes de microbiología clínica de muestras de cultivo tomadas de pacientes con un cuadro infeccioso documentado, que hayan sido ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza en el periodo comprendido entre Agosto de 2014 y Agosto de 2019.

Se registró el número de cultivos positivos, el tipo de muestra, el organismo aislado, los antibióticos incluidos en la prueba de sensibilidad, la sensibilidad o resistencia del germen aislado a cada antibiótico y los antibióticos utilizados como tratamiento.

Se incluyeron pacientes mayores de 16 años, con foco infeccioso documentado o sospechado en los cuales se realizó toma de muestra para cultivo. Se excluyó a aquellos pacientes sin evidencia de foco infeccioso o en los cuales el proceso infeccioso fuera debido a colitis pseudomembranosa o con infecciones de origen viral o fúngicas, así como aquellos en quienes no se realizó toma de cultivos. Se excluyó a los pacientes cuyos cultivos y aquellos cuyo expediente clínico no consignó el antimicrobiano empleado.

Sistema de captación de la información: Los datos de cada paciente individual fueron registrados en la hoja de recolección de datos por el médico residente investigador asociado, esta información fue capturada en una base de datos electrónica para todo el grupo.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó estadística descriptiva para representar las variables de acuerdo a sus características. Las variables cuantitativas se expresaron en función de su distribución la cual se determinó con la prueba de Kolmogorov-Smirnoff, las que resultaron con distribución normal se expresaron en media y desviación estándar y las que tuvieron distribución libre se expresaron en mediana con rango intercuartilar. Las variables cualitativas se expresaron en proporciones.

Para el cálculo de las frecuencias utilizó como denominador todos los sujetos con cultivos y numerados los que hayan tenido cultivos positivos, de la misma manera se determinó la frecuencia específica de cada germen. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA v12.0 para Mac OS.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 270 expedientes de pacientes, de los cuales se eliminaron 144 expedientes debido a que no contaban con información completa acerca del tratamiento empleado o no contaban con reporte de antibiograma. Se recabaron un total de 126 pacientes de los cuales 55% (n=70) fueron hombres y 45% (n=56) fueron mujeres. La edad promedio de los pacientes fue de 54 años (RI 42 – 68), el IMC promedio fue de 26.69 (RI 24.21 – 29.86). En cuanto a las condiciones basales al ingreso, el puntaje de SOFA promedio fue de 8.46 ± 3.68 y el de APACHE II de 16.13 ± 5.16 .

En cuanto a procedimientos invasivos, el 96.83% (n=122) contaban con catéter venoso central, y 22.2% (n=28) contaban con un catéter para hemodiálisis. El 97.6% (n=123) se encontraron con ventilación mecánica invasiva. El promedio de días con ventilación mecánica fue de 6 (RI 2 – 13).

Las comorbilidades más frecuentes presentadas fueron Diabetes Mellitus tipo 2 con un 33.3% (n=42), Hipertensión Arterial sistémica en un 30.16% (n=38), y Enfermedad Renal Crónica en el 22% de los pacientes (n=22). (Ver Tabla 1)

En cuanto al padecimiento infeccioso, el 85.7% (n=108) de los pacientes presentaron un solo sitio de infección, el 12.7% (n=16) presentaron dos sitios de infección y el 12.7% pacientes (n=2) presentaron 3 sitios de infección. En cuanto a los aislamientos del número total de sitios de infección, en el 38% de pacientes (n=48) se aislaron dos organismos, en 12.7% (n=16) se aislaron tres organismos y en el 4.77%(6) se aislaron 4 organismos. En el resto de los pacientes se aisló un solo organismo. (Ver Tabla 2)

CARACTERISTICAS DE LOS SITIOS DE INFECCION

Los tres sitios de infección más comunes fueron intraabdominal con 52% (n=41.3%), pulmonar en un 37.1% (n=37.3%) y urinario en un 19% (n=24). (Ver Tabla 3.) Los microorganismos más comúnmente aislados fueron *Escherichia coli* en un 35.7%, *Enterococcus faecium* en el 25% de los aislados, *Pseudomonas aeruginosa* en un 20.6%, *Acinetobacter baumannii* en el 19.0% y *Staphylococcus aureus* en el 15.9%. (Ver Tabla 4.)

Por sitio, los microorganismos más comunes fueron de la siguiente manera: En sistema nervioso central se reportaron dos aislados positivos, ambos con *S. aureus*. A nivel de angio accesos se reportaron 14 aislamientos, de los cuales 2 correspondieron a *S. aureus*, 4 a *S. epidermidis*, 2 a otras especies de estafilococos, 2 a *E. coli* y 2 a *E. faecium*. En tejidos blandos se reportaron 10 aislamientos, siendo el principal *P. aeruginosa* con 4 cultivos positivos, correspondiendo el resto a *S. aureus*, *S. spp.* y *E. faecium* con 2 cultivos positivos cada uno. En muestras de orina, de 30 aislamientos positivos, 20 correspondieron a *E. coli*. A nivel pulmonar el organismo más frecuente fue *A. baumannii* (14 aislamientos positivos), seguido de *E. coli* y *S. aureus*. Por último, en infecciones intraabdominales el principal organismo aislado fue *E. faecium* (20 aislamientos), seguido de *P. aeruginosa* y *E. coli*. (Ver Fig. 1.)

PERFILES DE SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA

Se cuantificó la frecuencia de resistencias a antibióticos, siendo las más frecuentes de la siguiente manera: ampicilina con resistencia en el 80% de los aislamientos (n=107), ceftriaxona y ciprofloxacino con resistencia en el 76% de los aislamientos (n=97). No se encontraron aislamientos resistentes a vancomicina, linezolid o colistina. (Ver Tablas 5 y 6.)

En cuanto a los perfiles de resistencia de los cuatro microorganismos más comúnmente aislados se reportó lo siguiente: *Escherichia coli* presentó resistencia del 100% para bencilpenicilina, del 95% para ampicilina, y del 80% para cefalosporinas. Todos los aislados fueron susceptibles a carbapenems, colistina y tigeciclina. (Ver Tabla 7 y Fig. 2).

Las cepas de *P. aeruginosa* que se aislaron presentaron resistencia del 100% a penicilinas y cefalosporinas de tercera generación. Las penicilinas con acción específica contra *P. aeruginosa* (i.e; cefepime y ceftazidima) presentaron resistencias del 11 y 15% respectivamente. Se encontró una resistencia del 69% a carbapenems. No se reportaron aislamientos resistentes a ciprofloxacino, levofloxacino, amikacina y colistina. (Ver Tabla 8 y Fig. 3).

Acinetobacter baumannii presentó resistencia del 100% a penicilinas, fluoroquinolonas, carbapenems y aztreonam. También presentó resistencia

elevada a cefalosporinas (91%), ampicilina/sulbactam (87.5%) y aminoglucósidos, (71%). La resistencia a tigeciclina fue de 41%. No se reportaron aislados resistentes a colistina. (Ver tabla 9 y Fig. 4).

Con respecto a *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis* se encontró resistencia del 100% a penicilinas. El 80% de los aislados fueron resistentes a meticilina. La resistencia a quinolonas fue de 77% para moxifloxacino y de 50% para levofloxacino y ciprofloxacino. No se reportaron aislamientos resistentes a tigeciclina, vancomicina o linezolid. (Ver Tabla 10 y Fig. 5).

Para *Enterococcus faecium*, la mayor resistencia fue a fluoroquinolonas, penicilinas y aminoglucósidos; con una resistencia de 71% a moxifloxacino, 62% a bencilpenicilina, 50% para ampicilina/sulbactam y 44% a ciprofloxacino y levofloxacino. No se reportaron aislados resistentes a vancomicina ni linezolid. (Ver Tabla 11 y Fig. 6).

En cuanto al empleo de antimicrobianos, el más comúnmente empleado como monoterapia fue el meropenem: (n=64) (50.79%), los sitios más comunes tratados con meropenem fueron: abdomen (n=22) (36.67%), pulmón (n=20) (33.33%), orina 14 (23.33%) y acceso vascular 4 (6.67%). Los microorganismos cubiertos con meropenem como monoterapia fueron: *E. coli* 30 (25.42%), *A. baumannii* 22 (18.64%), *Pseudomonas* 20 (16.95%).

Las terapias combinadas más comunes fueron meropenem / vancomicina: (n=18) (14.3%), imipenem / vancomicina: (n=12) (9.52%) y meropenem/colistina: 4 (3.17%). La frecuencia de uso de global de antimicrobianos se reporta en la Tabla 12.

Tabla 1. Características basales de la población.

	n= 126 (100%)
Sexo, Hombres, n (%)	70 (55.56)
Edad, años	54 (42 - 68)
IMC, m2	26.69 (24.21- 29.86)
SOFA	8.46 ± 3.68
APACHE II	16.13 ± 5.16
Catéteres, n (%)	
CVC	122 (96.83)
Mahurkar	28 (22.2)
VM, n (%)	123 (97.62)
Días de VM	6 (2 - 13)
Comorbilidades, n (%)	
Cardiopatía	10 (8.06)
Neumopatía	20 (15.87)
Insuficiencia hepática	4 (3.17)
Endocrinopatía	4 (3.17)
EVC	2 (1.59)
Miastenia gravis	2 (1.59)
HAS	38 (30.16)
DM tipo 1	4 (3.17)
DM tipo 2	42 (33.33)
LES	4 (3.17)
ERC	22 (17.46)
Cáncer	8 (6.35)
Trasplante	2 (1.59)
Inmunosupresores	8 (6.35)

IMC: Índice de masa corporal, SOFA: Sequential organ failure assessment, APACHE II: Acute Physiology and chronic health evaluation, CVC: Catéter venoso central, VM: ventilación mecánica, EVC: Enfermedad vascular-cerebral, HAS: Hipertensión arterial sistémica, DM: Diabetes mellitus, LES: Lupus eritematoso sistémico, ERC: Enfermedad renal crónica.

Tabla 2. Características del padecimiento infeccioso.

Focos de infección, n (%)	
Dos	16 (12.70)
Tres	2 (1.59)
Número de microorganismos, n (%)	
Dos	48 (38.1)
Tres	16 (12.70)
Cuatro	6 (12.7)
Tratamiento antimicrobiano, n (%)	
Monoterapia	60 (47.62)
Doble esquema	52 (41.27)
Triple esquema	12 (9.52)
> 3 fármacos	2 (1.59)

Tabla 3. Distribución de los sitios de infección.

	n	%
Sistema nervioso central	2	1,6
Tejido blando	8	6,3
Angio acceso	11	8,7
Orina	24	19,0
Pulmón	47	37,3
Abdomen	52	41,3

Tabla 4. Microorganismos aislados.

	<u>n</u>	<u>%</u>
E.coli	45	35,7
E. faecium	32	25,4
P. aeruginosa	26	20,6
S. aureus	20	15,9
K.pneumoniae	15	11,9
A. baumannii	24	19,0
S. epidermidis	10	7,9
Proteus	2	1,6
Serratia	2	1,6
Burkholderia	2	1,6
Morganella	2	1,6
Staph spp.	4	3,2
E. cloacae	4	3,2
Klebsiella	4	3,2
Klebsiella	4	3,2

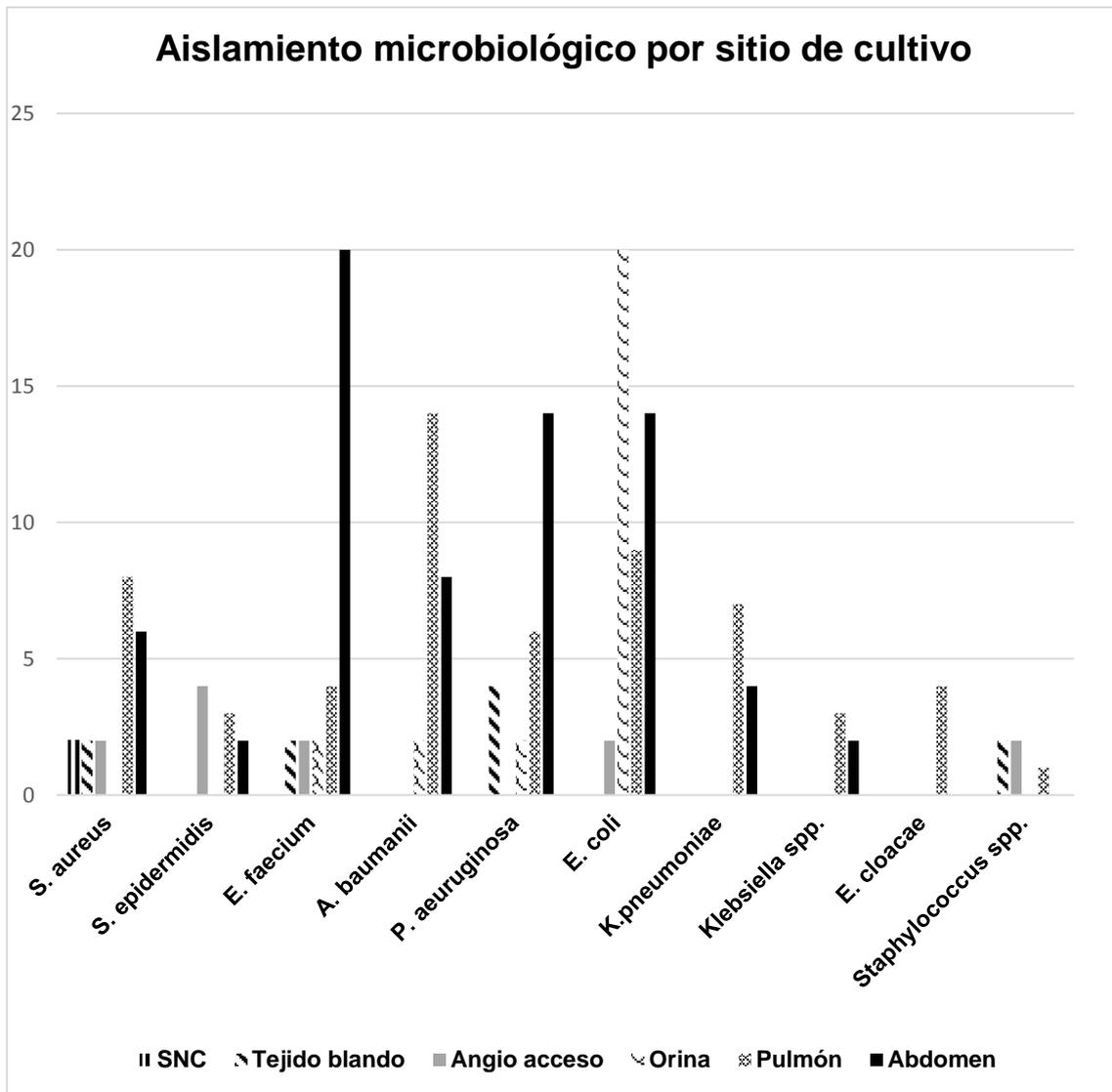


Fig. 1. Gráfica: Aislamiento microbiológico más frecuente por sitio de cultivo.

Tabla 5. Frecuencia de resistencia a fármacos.

	<u>n</u>	<u>%</u>
Ampicilina	101	80,15%
Ceftriaxona	97	76,98%
Ciprofloxacino	97	76,98%
Cefepime	87	69,04%
Moxifloxacino	87	69,04%
Trimetoprim/Sulfametoxazol	87	69,04%
Nitrofurantoína	65	51,58%
Piperacilina /Tazobactam	64	50,79%
Ceftazidima	63	50%
Gentamicina	63	50%
Bencilpenicilina	59	46,82%
Levofloxacino	55	43,65%
Tobramicina	49	38,88%
Meropenem	48	38,09%
Imipenem	44	34,92%
Tigeciclina	42	33,33%
Meticilina	26	20,63%
Cefazolina	17	13,49%
Aztreonam	16	12,69%
Ertapenem	8	6,349%
Amikacina	4	3,17%
Vancomicina	0	0%
Linezolid	0	0%
Colistina	0	0%

Tabla 6. Perfil de sensibilidad y resistencia global a antibióticos en cultivos.

Antibiótico	Sensibilidad		Resistencia	
	n	%	N	%
Ampicilina	24	19,2	101	80,8
Cefazolina	4	19,0	17	81,0
Meticilina	9	22,0	32	78,0
Bencilpenicilina	17	22,4	59	77,6
Ceftriaxona	30	23,8	97	77,0
Aztreonam	5	23,8	16	76,2
Ampicilina Sulbactam	34	31,2	75	68,8
Moxifloxacino	49	36,0	87	64,0
Trimetoprim	51	37,0	87	63,0
Cefepime	53	37,6	88	62,4
Levofloxacino	35	38,9	55	61,1
Ciprofloxacino	87	47,3	97	52,7
Ceftazidima	58	47,9	63	52,1
Nitrofurantoína	75	53,6	65	46,4
Tobramicina	61	55,5	49	44,5
Piperacilina /Tazobactam	74	56,1	58	43,9
Imipenem	74	62,7	44	37,3
Meropenem	86	64,2	48	35,8
Gentamicina	114	64,4	63	35,6
Tigeciclina	146	77,7	42	22,3
Amikacina	15	78,9	4	21,1
Ertapenem	70	89,7	8	10,3
Vancomicina	65	100,0	0	0,0
Linezolid	65	100,0	0	0,0
Colistina	31	100,0	0	0,0

Tabla 7. Perfil de sensibilidad y resistencia a antibióticos de *E. coli* en cultivos

Antibiótico	Sensibilidad		Resistencia	
	n	%	n	%
Bencilpenicilina	0	0,0	10	100,0
Ampicilina	2	4,9	39	95,1
Ceftazidima	6	16,2	31	83,8
Cefepime	8	17,8	37	82,2
Ceftriaxona	0	0,0	35	81,4
Trimetroprim	6	18,8	26	81,3
Moxifloxacino	7	20,0	28	80,0
Cefazolina	2	25,0	6	75,0
Aztreonam	2	25,0	6	75,0
Ampicilina Sulbactam	12	27,9	31	72,1
Ciprofloxacino	11	33,3	22	66,7
Levofloxacino	12	35,3	22	64,7
Tobramicina	19	51,4	18	48,6
Gentamicina	25	64,1	14	35,9
Nitrofurantoína	25	67,6	12	32,4
Amikacina	6	75,0	2	25,0
Piperacilina /Tazobactam	37	82,2	8	17,8
Ertapenem	41	100,0	0	0,0
Imipenem	37	100,0	0	0,0
Meropenem	43	100,0	0	0,0
Tigeciclina	45	100,0	0	0,0
Colistina	8	100,0	0	0,0

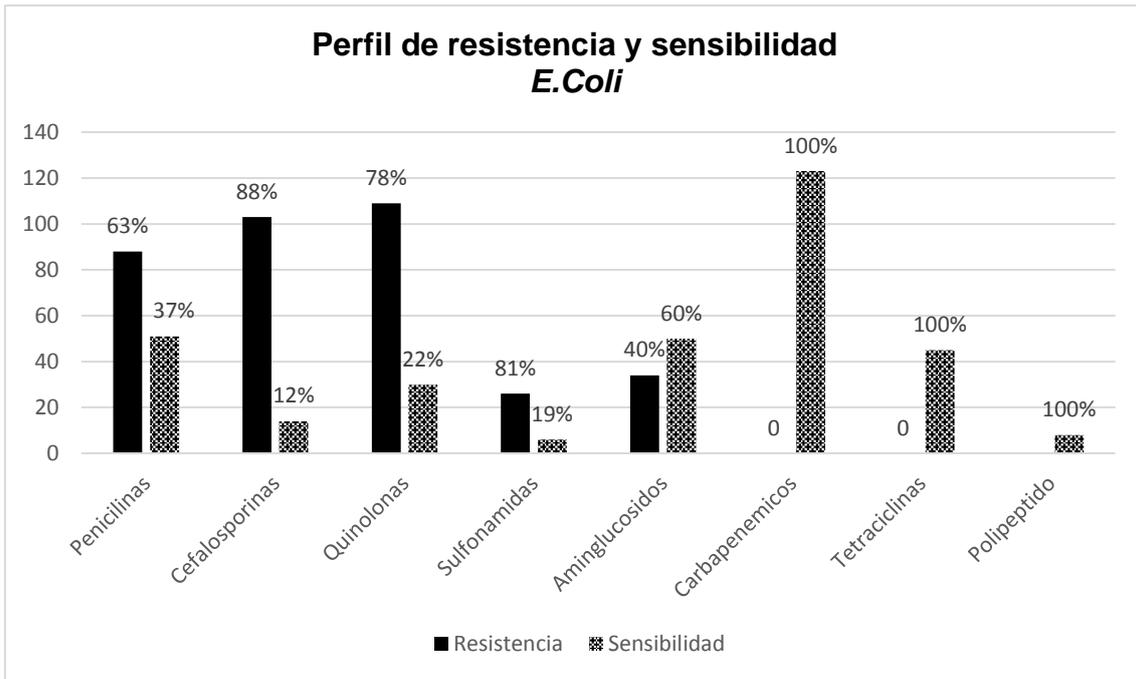


Fig. 2. Gráfica: Perfil de resistencia y sensibilidad por grupo de familia de antimicrobianos para *E. Coli*.

Tabla 8. Perfil de sensibilidad y resistencia a antibióticos de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivos.

Antibiótico	Sensibilidad		Resistencia	
	n	%	n	%
Ampicilina	0	0,0	10	100,0
Ampicilina Sulbactam	0	0,0	10	100,0
Ceftriaxona	0	0,0	12	100,0
Tigeciclina	2	9,1	20	90,9
Imipenem	8	30,8	18	69,2
Meropenem	8	30,8	18	69,2
Ertapenem	2	50,0	2	50,0
Piperacilina /Tazobactam	16	61,5	10	38,5
Moxifloxacino	8	66,7	4	33,3
Gentamicina	20	83,3	4	16,7
Ceftazidima	22	84,6	4	15,4
Cefepime	32	88,9	4	11,1
Tobramicina	20	90,9	2	9,1
Ciprofloxacino	20	100,0	0	0,0
Levofloxacino	20	100,0	0	0,0
Nitrofurantoína	10	100,0	0	0,0
Trimetroprim	8	100,0	0	0,0
Amikacina	2	100,0	0	0,0
Colistina	2	100,0	0	0,0

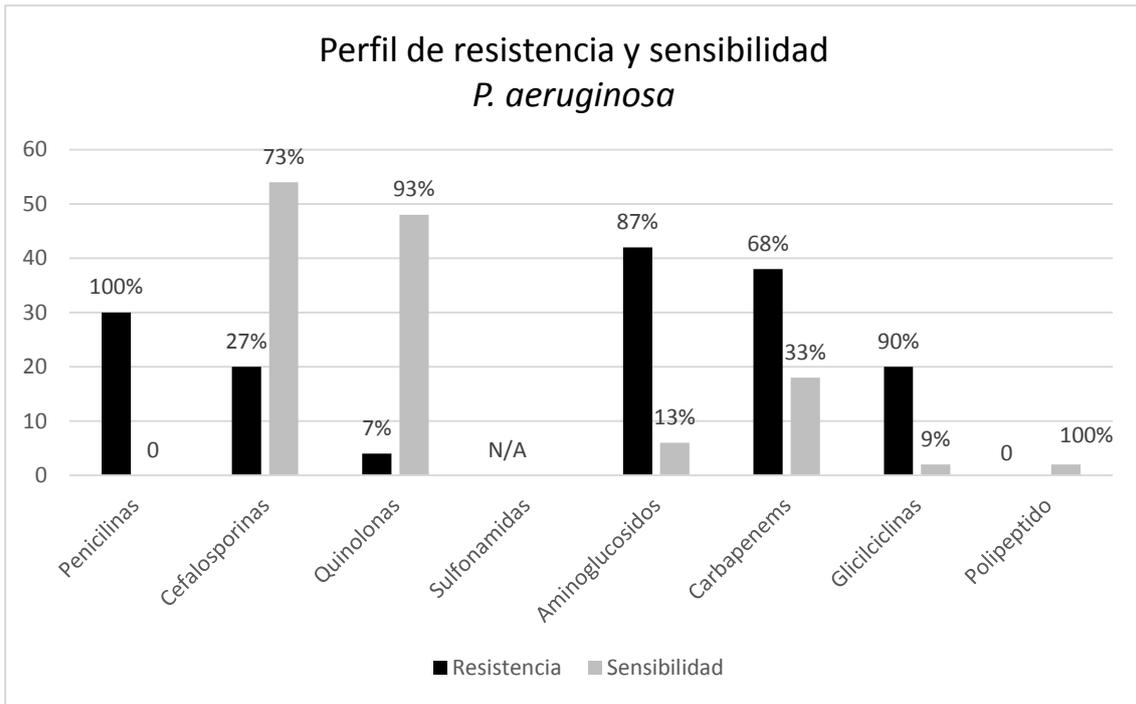


Fig. 3. Gráfica: Perfil de resistencia y sensibilidad por grupo de familia de antimicrobianos para *P.aeuruginosa*.

Tabla 9. Perfil de sensibilidad y resistencia a antibióticos de *Acinetobacter baumannii* en cultivos

Antibiótico	Sensibilidad		Resistencia	
	n	%	n	%
Piperacilina /Tazobactam	0	0,0	20	100,0
Cefazolina	0	0,0	2	100,0
Aztreonam	0	0,0	10	100,0
Ertapenem	0	0,0	2	100,0
Meropenem	0	0,0	24	100,0
Ciprofloxacina	0	0,0	16	100,0
Levofloxacina	0	0,0	16	100,0
Moxifloxacina	0	0,0	12	100,0
Nitrofurantoína	0	0,0	6	100,0
Cefepime	2	8,3	22	91,7
Ampicilina/ Sulbactam	2	12,5	14	87,5
Imipenem	2	12,5	14	87,5
Tobramicina	2	14,3	12	85,7
Trimetroprim	2	14,3	12	85,7
Ceftriaxona	2	8,3	20	83,3
Cefatzidima	2	12,5	12	75,0
Gentamicina	4	28,6	10	71,4
Tigeciclina	14	58,3	10	41,7
Colistina	10	100,0	0	0,0

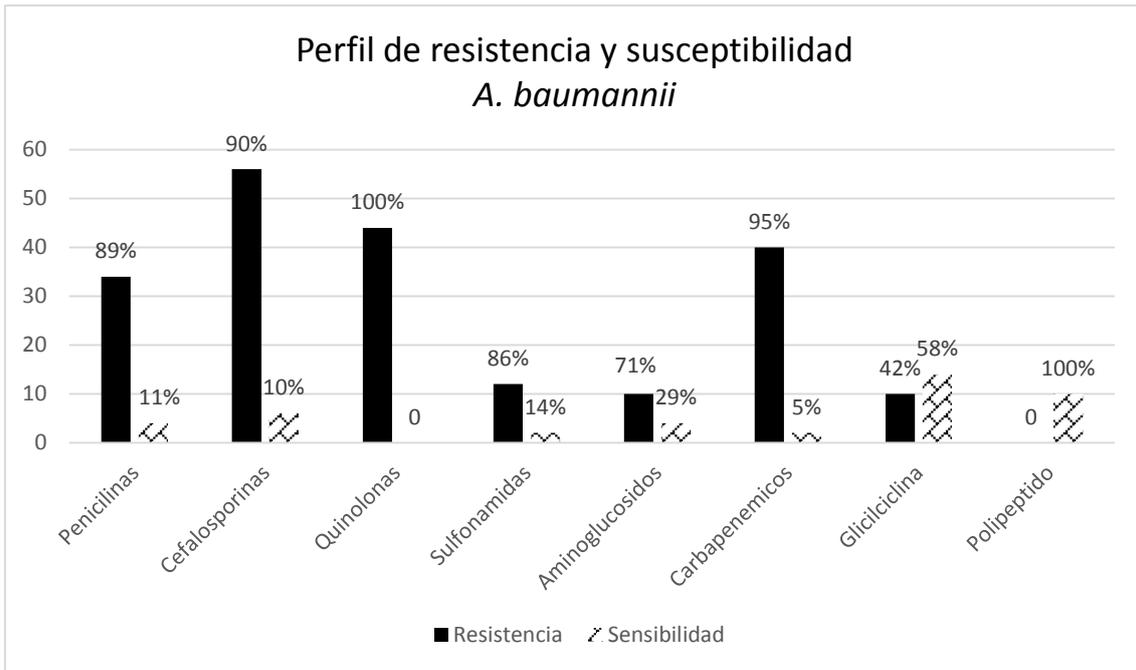


Fig. 4. Gráfica: Perfil de resistencia y sensibilidad por grupo de familia de antimicrobianos para *A. baumannii*.

Tabla 10. Perfil de sensibilidad y resistencia a antibióticos de *Staphylococcus aureus* en cultivos

Antibiótico	Sensibilidad		Resistencia	
	n	%	n	%
Gentamicina	20	100,0	0	0,0
Bencilpenicilina	0	0,0	16	100,0
Ampicilina	0	0,0	12	100,0
Ampicilina Sulbactam	0	0,0	12	100,0
Piperacilina /Tazobactam	0	0,0	6	100,0
Cefazolina	0	0,0	8	100,0
Ceftazidima	0	0,0	8	100,0
Cefepime	0	0,0	9	100,0
Ceftriaxona	0	0,0	10	100,0
Amikacina	0	0,0	2	100,0
Meticilina	4	20,0	16	80,0
Moxifloxacino	4	22,2	14	77,8
Ciprofloxacino	4	50,0	4	50,0
Levofloxacino	4	50,0	4	50,0
Nitrofurantoína	15	78,9	4	21,1
Trimetroprim	15	93,8	1	6,3
Tigeciclina	20	100,0	0	0,0
Vancomicina	20	100,0	0	0,0
Linezolid	20	100,0	0	0,0

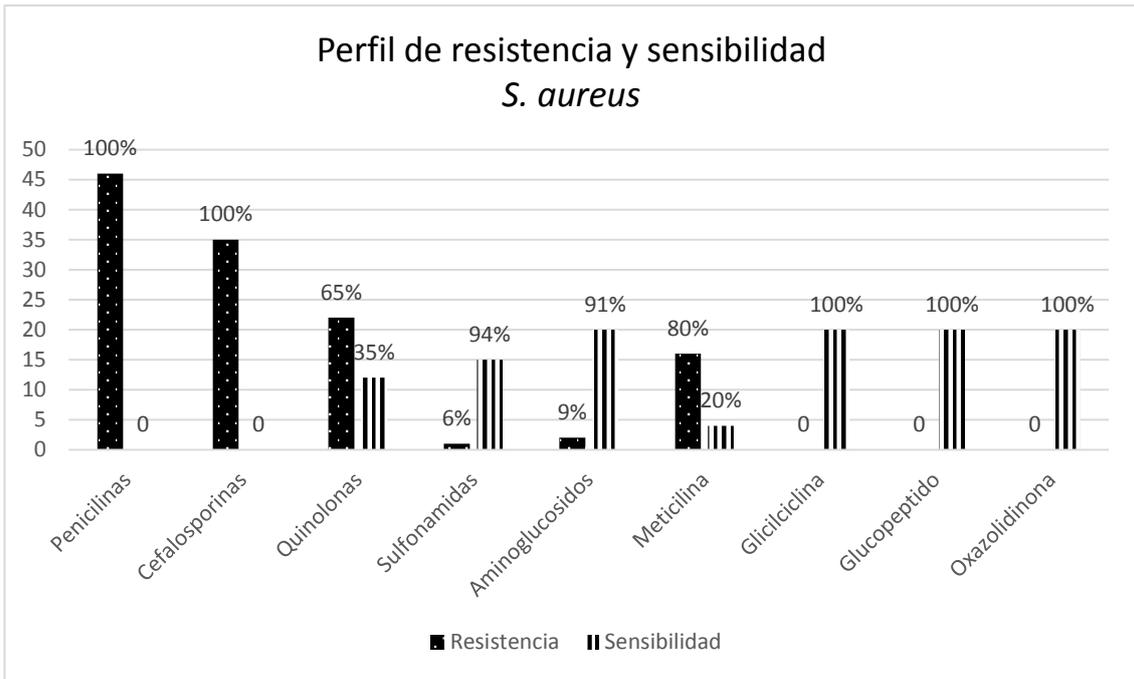


Fig. 5. Gráfica: Perfil de resistencia y sensibilidad por grupo de familia de antimicrobianos para *S.aureus*.

Tabla 11. Perfil de sensibilidad y resistencia a antibióticos de *Enterococcus faecium* en cultivos.

Antibiótico	Sensibilidad		Resistencia	
	n	%	n	%
Moxifloxacina	4	28,6	10	71,4
Bencilpenicilina	12	37,5	20	62,5
Gentamicina	12	40	18	60
Ciprofloxacina	8	44,4	10	55,6
Levofloxacina	8	44,4	10	55,6
Ampicilina/Sulbactam	2	50	2	50
Ampicilina	18	56,25	14	43,75
Nitrofurantoína	19	63,3	11	36,7
Tigeciclina	28	93,3	2	6,7
Trimetoprim	0	0	0	0
Vancomicina	30	100	0	0
Linezolid	30	100	0	0
Colistina	2	100	0	0

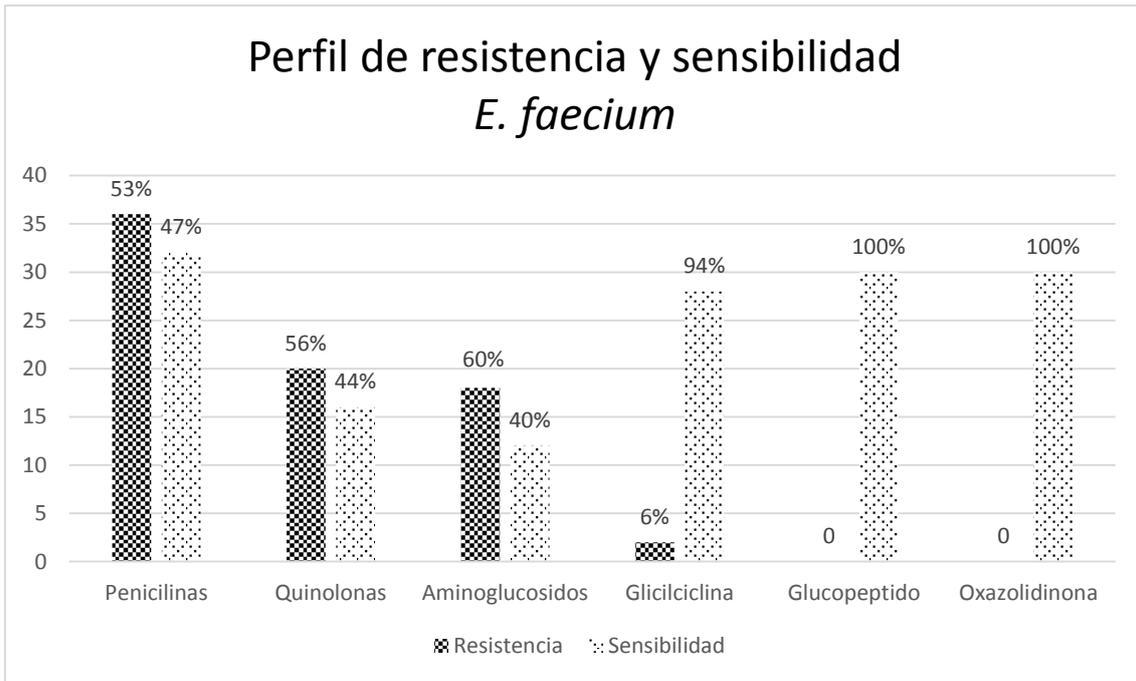


Fig. 6. Gráfica: Perfil de resistencia y sensibilidad por grupo de familia de antimicrobianos para *E. faecium*.

Tabla 12. Frecuencia de uso de antimicrobianos

Antibiótico	n	%
Meropenem	68	54,0
Vancomicina	48	38,1
Imipenem	32	25,4
Piperacilina /Tazobactam	10	7,9
Colistina	8	6,3
Tigeciclina	6	4,8
Linezolid	6	4,8
Ciprofloxacina	4	3,2
Trimetroprim	4	3,2
Cefotaxima	2	1,6
Cefepime	2	1,6
Amikacina	2	1,6

DISCUSION

En el presente estudio los microorganismos más importantes encontrados fueron en orden de frecuencia: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus*. Se observa que de los organismos más frecuentes, tres pertenecen al grupo de los Gramnegativos y dos al grupo de los Grampositivos; todas estas especies bacterianas se encuentran en la lista de prioridad de la Organización Mundial de la Salud para el desarrollo de nuevos antibióticos por sus capacidades de desarrollar resistencia a antimicrobianos.

En comparación con el estudio de Baltazar et. al (2009), se encuentran los mismos 5 organismos encabezando la lista de frecuencia , sin embargo en el presente estudio *Escherichia coli* reemplaza a *S. aureus* como el organismo más frecuente al aumentar su frecuencia de 10.39% a 35.7%, y siendo el principal organismo aislado en urocultivos.

Esto corresponde con lo reportado a nivel nacional por la UNAM en 2017 y 2019 donde la frecuencia de aparición de *E. coli* en orina fue del 90%. Los patrones de resistencia para *E. coli* en estos cultivos fueron similares con otros resultados a nivel nacional: Resistencia elevada a penicilinas (100%) con la excepción de piperacilina/tazobactam (17%), cefalosporinas de tercera generación (88%) y fluoroquinolonas (77%) versus 100%, 60%, 62% y 22% y resistencia baja a carbapenems, 0% tanto en nuestro estudio como a nivel nacional.

Por su parte, *S. aureus* pasó a ser el quinto microorganismo más frecuente, disminuyendo su frecuencia de 29.8% a 15.9%, sin embargo continua ocupando los primeros lugares tanto en hemocultivos como infecciones pulmonares. Específicamente para hemocultivos; en nuestra unidad los organismos más frecuentes fueron en orden de frecuencia: *S. epidermidis*, *S. aureus* y *E. coli*. Nuestro estudio encontró resistencia 4 veces mayor a oxacilina comparada con la mediana de los 20 centros participantes en el PUCRA (80% vs 20%), pero consistente con la resistencia de 70% reportado en 2009 por Baltazar et. al. Los antimicrobianos con resistencia menor al 20% fueron aminoglucósidos, vancomicina y linezolid.

Los aislamientos de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* aumentaron de 15.5% a 20.6% y 10.39% a 19% respectivamente, siguiendo la tendencia a nivel internacional del incremento en frecuencia de gram-negativos multidrogosresistentes. La resistencia de *Acinetobacter baumannii* fue elevada contra todos los antibióticos de primera línea, tanto en nuestra unidad como a nivel nacional. Se encontraron resistencias del 100% a penicilinas, cefalosporinas y carbapenems, así como resistencia entre 71 y 85% a aminoglucósidos, 41% a tigeciclina, y susceptibilidad únicamente a colistina. *Pseudomonas aeruginosa* mantuvo resistencia del 100% a penicilinas y cefalosporinas de tercera generación. Destaca asimismo la resistencia de 90% a tigeciclina. No se cuenta con datos sobre la resistencia a este fármaco en los estudios previos. Por último, la resistencia a carbapenems aumentó de 57% a 69% para imipenem y de 62% a 67% para meropenem.

Llama la atención la aparición de *E. faecium* en el segundo lugar de frecuencia. Consideramos que este fenómeno, así como el aumento paralelo en la frecuencia de otros gérmenes gramnegativos obedece a que la mayoría de los pacientes de este estudio presentaban infecciones intraabdominales como su motivo de ingreso a la UCI.

En cuanto a la resistencia general a antibióticos; la frecuencia de resistencia a beta-lactámicos en nuestra unidad fue elevada. Se reportó una resistencia global del 80% a ampicilina, 78% a Bencilpenicilina, y 77% a ceftriaxona. La excepción a esto fue la excepción de la combinación piperacilina/tazobactam para la cual la resistencia fue de 17.8%. La resistencia a cefalosporinas con acción contra *Pseudomonas* fue de 62% para cefepime y 52% para ceftazidima. Las fluoroquinolonas presentaron resistencia superior a 50% (52% para ciprofloxacino, 61% para Levofloxacino y 64% para moxifloxacino). La resistencia global a carbapenems fue superior al 30% (37% para imipenem/Cilastatina, 35% para meropenem), aunque para ertapenem fue considerablemente menor en 10%.

Concordante a lo reportado por Baltazar et. al en 2009 y a los resultados reportados por la UNAM, la resistencia a vancomicina, linezolid y colistina continua siendo mínima; siendo de 0% en nuestro estudio.

Tanto nuestro estudio como los datos nacionales reportados por la UNAM demuestran una tendencia en los últimos 10 años a la alza en la resistencia a carbapenems y fluoroquinolonas. Este incremento en la resistencia se correlacionó con un mayor consumo de éstos antibióticos, particularmente los carbapenems. En nuestra unidad observa un aumento de 33 a 35% en la resistencia a meropenem, de 31 a 37% en imipenem.

CONCLUSIONES

La resistencia a antibióticos es un problema importante a nivel mundial en las unidades de cuidados intensivos. Los resultados del presente estudio coinciden con lo reportado a nivel internacional en cuanto al crecimiento de la resistencia predominantemente entre bacterias gram-negativas, las cuales desplazaron a *S. aureus* en los primeros lugares de frecuencia reportados en nuestra unidad. Llama la atención asimismo que se mantienen resistencias elevadas a todos los beta-lactámicos y que se reportó aumento en la resistencia a carbapenems, lo cual repercute en los costos de atención por paciente.

Destaca asimismo que la frecuencia de resistencias disminuyó en algunos casos o se mantuvo baja hacia aquellos antibióticos empleados con menor frecuencia en la unidad, lo cual podría utilizarse para implementar una estrategia de rotación de antibióticos.

La evaluación de la relación entre la resistencia a antibióticos y la duración de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, los días de ventilación mecánica y la mortalidad se encontraron fuera del alcance de este estudio.

Se requieren de más estudios para poder establecer de manera precisa una relación entre estos fenómenos y su repercusión en los costos y calidad de atención al derechohabiente.

REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control. (2013). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Retrieved from <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
2. Siegel, J. D., Rhinehart, E., Jackson, M., & Chiarello, L. (2007). Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *American Journal of Infection Control*, 35(10). doi:10.1016/j.ajic.2007.10.006
3. Ventola, L., MSc. (abr 2015). The Antibiotic Resistance Crisis Part 1: Causes and Threats. *Pharmacy & Therapeutics*, 40(4), 277-283. Retrieved July 15, 2019. PMID 25859123
4. Luminita Baditoiu, Carmen Axente, Diana Lungeanu, Delia Muntean, Florin Horhat, Roxana Moldovan, Monica Licker. (2017, November 13). Intensive care antibiotic consumption and resistance patterns: A cross-correlation analysis. Retrieved from <https://dx.doi.org/10.1186/s12941-017-0251-8>
5. Shrivastava, S., Shrivastava, P., & Ramasamy, J. (2018). World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Journal of Medical Society*, 32(1), 76. doi:10.4103/jms.jms_25_17
6. Biggest Threats and Data | Antibiotic/Antimicrobial Resistance | CDC. (n.d.). Retrieved from [1 0174 0](#)
7. Ponce de León, S. et. al. Programa Universitario de Investigación en Salud. Estado Actual de la Resistencia Antimicrobiana en México Reporte de los Hospitales de la Red del PUCRA: Resistencia antimicrobiana y Consumo de antibióticos. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, Agosto 2018
8. Miranda-Novales MG, Flores-Moreno K, López-Vidal Y, Rodríguez-Álvarez M, Solórzano-Santos F, Soto-Hernández JL, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals. *Salud Pública De México* 2019; 62:42. Doi: 10.21149/10543.

9. Baltazar-Torres, J., Zamora-Varela, S., & García-Dorantes, M. (2009). *Patrones de Resistencia Antimicrobianos en una Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital de enseñanza de tercer nivel*. Universidad Nacional Autónoma de México
10. Magira EE, Islam S, Niederman MS. Multi-drug resistant organism infections in a medical ICU: association to clinical features and impact upon outcome. *Med Intensiva*. 2018; 42(4):225-234.
11. Urbánek K, Kolář M, Lovečková Y, Strojil J, Šantavá L. Influence of third generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *J Clin Pharm Ther*. 2007; 32:403–8.
12. Zarrilli, R., Popolo, A. D., Bagattini, M., Giannouli, M., Martino, D., Barchitta, M., Agodi, A. (2012). Clonal spread and patient risk factors for acquisition of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a neonatal intensive care unit in Italy. *Journal of Hospital Infection*, 82(4), 260-265.
doi:10.1016/j.jhin.2012.08.018
13. Perez F, Adachi J, Bonomo RA. Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(Suppl 5):S335–9.
14. Vasudevan A, et al. Risk factors for infection/colonization caused by resistant Gram negative bacilli in critically ill patients (an observational study of 1633 critically ill patients). *Prev Med*. 2013; 57(Suppl):S70–3.
15. Huang, H., Chen, B., Liu, G., Ran, J., Lian, X., Huang, X, Huang, Z. (2018). A multi-center study on the risk factors of infection caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Infectious Diseases*, 18(1). Doi: 10.1186/s12879-017-2932-5
16. Álvarez-Lerma, F., Olaechea-Astigarraga, P., Palomar-Martínez, M., Catalan, M., Nuvials, X., Gimeno, R., . . . Seijas-Betolaza, I. (2018). Invasive device-associated infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients: Evolution over 10 years. *Journal of Hospital Infection*, 100(3).
doi:10.1016/j.jhin.2018.04.027

17. Liang, C., Lin, Y., Lu, P., Chen, H., Chang, H., & Sheu, C. (2018). Antibiotic strategies and clinical outcomes in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(8). doi:10.1016/j.cmi.2017.10.033

18. Hanberger H, Walther S, Leone M, et al. Increased mortality associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the intensive care unit: results from the EPIC II study. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38(4):331-335.

19. Duijn, P. J., Verbrugghe, W., Jorens, P. G., Spöhr, F., Schedler, D., Deja, M., . . . Roca, I. (2018). The effects of antibiotic cycling and mixing on antibiotic resistance in intensive care units: A cluster-randomised crossover trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(4), 401-409. Doi: 10.1016/s1473-3099(18)30056-2