

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

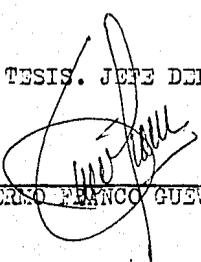
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES.

FACULTAD DE MEDICINA.

Estudio de las Infecciones más Frecuentes y su Manejo Antibiótico en la Unidad de Cuidados Intensivos del - Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro".

I . S . S . S . T . E .

ASESOR DE TESIS. JEFE DEL SERVICIO


DR. GUILLERMO FRANCO GUEVARA

JEFE DE ENSEÑANZA MEDICA.


DR. MANUEL TOPEPE DEL RIO

COORDINADORA DE TESIS DE POSTGRADO.


DRA. MA. DEL PILAR VALENCIA C.

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

I N D I C E .

INTRODUCCION 1

OBJETIVOS 6

MATERIAL Y METODOS 8

RESULTADOS Y ANALISIS 10

DISCUSION Y CONCLUSIONES 16

BIBLIOGRAFIA 19

1990.

I N T R O D U C C I O N .

Antecedentes Históricos.- La época moderna de la quimioterapia de las infecciones comienza en 1936, con el uso clínico de la sulfanilamida. La "edad de oro de la terapéutica antimicrobiana principia en 1941 con la producción en masa de la Penicilina, compuesto descubierto en 1929, y la realización de los primeros ensayos clínicos. Aunque los primeros descubrimientos de antibióticos se debieron a la venturosa casualidad, se ha procurado seguir, desde el descubrimiento de la estreptomina por Schatz, Bugie y Waskman (1944), un método cuidadosamente planeado y trazado en forma científica para la investigación de nuevas sustancias de este tipo.

Definición y Caracteres de un Antibiótico.- Los antibióticos son sustancias químicas producidas por microorganismos de diversas especies (bacterias, hongos, actinomicetos) los cuales reprimen la proliferación de otros organismos y en muchos casos los destruyen. Actualmente se conocen centenares de antibióticos, y más de 60 -- son útiles en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Estas sustancias presentan diferencias considerables en sus propiedades químicas, físicas y farmacológicas, en el espectro antibacteriano y en el mecanismo de acción. La mayor parte de los antibióticos han sido identificados químicamente y algunos cuantos se obtienen hoy por medio de síntesis farmacológica.

Propiedades del Antibiótico Ideal.- La sustancia antibiótica ideal debe tener las siguientes propiedades:

- 1.- Habrá de tener actividad antimicrobiana selectiva y eficaz, y debe ser bactericida y no bacteriostático.
- 2.- El fármaco matará una amplia gama de microorganismos sin ocasionar problemas de suprainfección o sobre infección.
- 3.- Las bacterias no deben adquirir resistencia contra el medicamento.
- 4.- Su eficacia antimicrobiana no debe reducirse notablemente por

la acción de los líquidos orgánicos, exudados, proteínas plasmáticas y enzimas tisulares.

5.- La absorción distribución, destino y excreción deben ser tales que permitan alcanzar rápidamente y mantener por largo tiempo concentraciones bactericidas en la sangre, tejidos y líquidos orgánicos (entre ellos el líquido cefalorraquídeo).

6.- La eliminación urinaria del antibiótico a concentraciones bactericidas adquieren gran valor en las enfermedades del aparato urinario; la excreción no debe provocar lesiones renales.

7.- Debe tener los muchos caracteres generales convenientes en cualquier agente farmacológico.

Los antibióticos actuales tienen diferentes mecanismos de acción como la inhibición de la síntesis de la membrana celular bacteriana, aumento de la permeabilidad en la misma, inhibición en la síntesis proteica, etc.

Resistencia Bacteriana.- Una bacteria se considera resistente cuando las concentraciones de un antibiótico, necesarias para inhibir una bacteria in vitro (CMI) es mayor que las concentraciones alcanzadas en suero o en los tejidos. Claramente, el desarrollo de resistencia a agentes antimicrobianos es continuo y cada vez mayor, no solo en hospitales, sino también en la comunidad, lo que puede llegar a serias consecuencias clínicas y forzar al médico al uso de combinación de antibióticos o de aquellos de amplio espectro.

Sin embargo, también los antibióticos de reciente aparición se han asociado a cepas resistentes, como es el caso de *Enterobacter Serratia marcescens* y *Pseudomona aeruginosa* para cefalosporinas de tercera generación (Ceftriaxona y Cefotaxima); *Bacteroides fragilis* para quinolonas o *Pseudomona* para Imipenem.

Se sabe, que la información genética de algunas células es capaz de transferirse fácilmente y existen varios mecanismos diferentes mediante los cuales se modifica su composición en forma rápida. Estos mecanismos se han descrito como Resistencia Natural y

Resistencia Adquirida.

Resistencia Natural.- Este tipo de resistencia también es llamada intrínseca o constitucional. Se presenta cuando existe una pérdida de la sensibilidad genéticamente determinada, específica y permanente en una especie bacteriana y dirigida hacia ciertos antibióticos. Un gran número de antibióticos, que son muy efectivos contra bacterias gram positivas, no tienen efectividad contra gram negativos. Esto puede ser explicado por los recientes conocimientos de la estructura molecular y propiedades de estas bacterias gram negativas, que presentan baja permeabilidad de su membrana externa a estos antibióticos, debido a la naturaleza asimétrica de su doble capa de lípidos, la cual en la capa más externa de esta membrana contiene, en forma casi exclusiva, un tipo especial de lipopolisacáridos, compuestos por más de siete cadenas de ácidos grasos saturados conectados a una columna estructural y hace que estos lipopolisacáridos actúen como una barrera contra la penetración de las moléculas hidrofóbicas, mostrando muy alta resistencia a compuestos de esta naturaleza, como por ejemplo los macrólidos.

Resistencia Adquirida.- Este mecanismo incluye cepas que inicialmente eran sensibles a un determinado antibiótico y que por: 1.- Mutación (Cromosómica) o, 2.- Transferencia de Material Genético (Extracromosómico), se vuelven resistentes.

1.- Resistencia Cromosómica o Mutación.- Depende de modificaciones o pérdida del material genético de una bacteria, de tal manera, que una clona genotípicamente sensible, al desarrollarse en presencia de un antibiótico, puede conducir a la aparición de una progenie en la que la descendencia posee el genotipo de resistencia, condicionando el mantenimiento de la infección. Las mutaciones por lo general son estables y se pueden manifestar por cualquiera de los siguientes mecanismos: 1.- Poca penetración de los antibióticos por cierre de los canales de difusión en la membrana celular bacteriana, con disminución de la permeabilidad en rela--

ción con la hidrofobicidad de la misma. 2.- Cambios en la polaridad, ya que las cargas eléctricas también influyen en la penetración de los antibióticos, ya que los de carga neutra penetran más fácilmente que los de carga negativa. 3.- Alteraciones en el sitio de acción de los antibióticos y por último 4.- Inactivación - Enzimática, ya que algunas enzimas también pueden actuar como mediadores de resistencia adquirida por mutación cromosómica, entre ellas están las betalactamasas, que se encuentran practicamente - en casi todas las bacterias, algunas en cantidades insuficientes - para causar resistencia. El aumento en la cantidad de estas enzimas, pueden ocurrir de dos formas: Inducible (ocurre en presencia de antibiótico) o Constitutivas (Independientemente de la concentración del antibiótico).

2.- Resistencia Extracromosómica.- La resistencia adquirida por - el mecanismo extracromosómico consiste en la transferencia de material genético de origen cromosómico o extracromosómico de una - bacteria a otra. A partir de 1955, se demostró que en la mayoría - de los casos, cuando hay resistencia bacteriana múltiple a varios antibióticos, ésta es mediada por elementos extracromosómicos llamados plásmidos de resistencia o plásmidos "R". Los plásmidos están constituidos de material genético accesorio (fragmentos o círculos de DNA), que varían de tamaño, desde pequeñas unidades con pocos genes, hasta grandes unidades que pueden acomodar hasta 500 genes.

Tales plásmidos se pueden replicar independientemente del genoma bacteriano o integrarse al cromosoma, por lo que se deduce que son semiautónomos y son el principal medio molecular de transmisión eficiente de resistencia entre bacterias. Esta transferencia que codifica la resistencia a los antibióticos puede efectuarse - por medio de tres mecanismos: a saber; 1.- Conjugación, 2.- Transducción y 3.- Transformación.

1.- Conjugación: El mecanismo más importante de transferencia genética es la conjugación, ya que este proceso requiere de unos po

cos minutos. Durante la conjugación, una bacteria resistente entra en contacto con una bacteria sensible y ocurre transferencia directa de DNA cromosómico o plásmido a través del pili sexual o factor "F".

2.- Transducción.- En este mecanismo, la resistencia de la bacteria recae sobre un virus bacteriano o bacteriófago, que actúa como vector de manera que el contacto de célula a célula es innecesario. El bacteriófago ataca a las bacterias e inyecta su material genético a través de la pared celular bacteriana. Una vez dentro de la bacteria, el DNA del bacteriófago se inserta en el genoma bacteriano, el cual adquiere el plásmido "R" de resistencia y se replica con éste, reproduciéndose en gran número y así pasa la información para la resistencia a los antibióticos.

3.- Transformación.- Se inicia con la lisis bacteriana y la liberación de DNA. Fragmentos lineales o plásmidos son incorporados dentro del cromosoma de la célula. Si el DNA adquirido codifica resistencia a antibióticos, la bacteria se vuelve resistente al antibiótico en cuestión.

Al igual que la resistencia cromosómica, la extracromosómica actúa por medio de tres mecanismos: a) Poca penetración a los antibióticos; b) Alteraciones en su sitio de acción; y c) Inactivación enzimática.

Uno de los problemas más frecuentes y preocupantes en la práctica médica lo constituye el paciente infectado que no responde al tratamiento antimicrobiano. Esto puede depender de algunos factores como la selección inapropiada del medicamento, dosificación inadecuada, antagonismo o factores relacionados propiamente con el organismo como la Resistencia Bacteriana a los Antibióticos.

O B J E T I V O S .

¿Cuál es el manejo de un paciente infectado en la Unidad de Cuidados Intensivos ?. Todo paciente que ingresa a una Unidad de Cuidados Intensivos, debe ser estudiado en una forma integral; -- por lo tanto, una parte importante y trascendental es el estudio bacteriológico del mismo, para poder evaluar adecuadamente la eficacia o resistencia del tratamiento antibacteriano establecido.

Existen múltiples estudios que hablan acerca de las infecciones intrahospitalarias y específicamente en las Unidades de Terapia Intensiva, pero en esta ocasión, los antecedentes fueron tomados de un análisis retrospectivo realizado en los primeros tres meses y medio del presente año en la misma Unidad del hospital. -- En el cual se pudo observar que de 38 pacientes que ingresaron en este lapso de tiempo, a 21 (55%) se les realizó algún tipo de cultivo, y a 17 (44%) no se les tomó cultivo. Se obtuvieron reportes de laboratorio únicamente en 7 casos (18%), observándose un mínimo control acerca del manejo antibiótico y bacteriológico. Además el manejo antibiótico fue de 31 pacientes (83%) con antibióticos de uso común y que se encuentran dentro del cuadro básico del Sector Salud, y 7 pacientes fueron manejados con los nuevos antibióticos de baja resistencia como lo son las cefalosporinas de tercera generación, inhibidores betalactámicos y quinolonas.

Ahora bien, el objetivo principal del actual estudio es la determinación de los microorganismos más frecuentemente encontrados en la Unidad de Terapia Intensiva, la eficacia y/o resistencia a los diferentes tipos de antibióticos utilizados y por último la morbi-mortalidad que se presenta con antibióticos de uso común y catalogados como de alta resistencia en comparación con los nuevos antibióticos disponibles en el mercado y que se consideran como de baja resistencia.

Sí únicamente se maneja por clínica a un paciente infectado -- sin monitorización de los supuestos focos infecciosos, se ha vis-

to que los resultados pueden llegar a ser contraproducentes, tanto para el paciente como para la Institución, por la alta resistencia antimicrobiana que existe a nivel nosocomial y por tal motivo su estancia en la Unidad mucho más prolongada. Sin embargo, al realizar un protocolo de estudio, que en este caso es acerca de las infecciones, se puede llevar un mejor control de lo que es ta sucediendo acerca de determinado tema; y por ejemplo, aunque los nuevos antibióticos sean de mayor costo, los resultados a corto plazo son de mayor trascendencia, ya que la mejoría del paciente es más rápida y sin mayores complicaciones. Lo anterior se tratará de comprobar en el actual estudio de las infecciones en la -
Terapia Intensiva.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

El presente estudio se llevó a cabo en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General "Dr. Dario Fernández Fierro" de carácter observacional con una perspectiva longitudinal y con un análisis prospectivo, ya que el período de estudio fue del 10 de mayo al 31 de octubre de 1989, en el cual se incluyó todo paciente que ingresara a la Unidad y que tuviera como requisito, más de 24 horas de estancia en la misma, para poderles realizar muestreo bacteriológico de todos los puntos infecciosos que se detectaban por clínica, como lo son: urocultivo, coprocultivo, cultivo de heridas quirúrgicas, hemocultivo, etc. Posteriormente se iniciaba la terapéutica antimicrobiana, tomando en cuenta los gérmenes más frecuentes en dichas regiones infectadas: por ejemplo; e. coli en vías urinarias; stafilococo dorado en vías respiratorias altas; etc. Esperando a la brevedad posible los resultados de los cultivos tomados.

Durante estos seis meses de análisis ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva un total de 97 pacientes, provenientes de los diferentes servicios del Hospital como lo son: Urgencias Adultos, Medicina Interna, Cirugía General, Ortopedia, Quirófano. Ahora bien, de los 97 ingresados, 16 fallecieron dentro de las primeras 24 horas posteriores, ya que la gravedad de su patología se encontraba en periodos muy avanzados, sin tener oportunidad de realizarles muestreo bacteriológico, motivo por el cual quedaron excluidos del estudio, restando 81 pacientes por analizar.

De estos 81 se les tomó muestras bacteriológicas al 100 %, dependiendo del foco infeccioso por sospecha clínica.

Por otro lado, del total de pacientes estudiados 25 (30%) no tuvieron manejo antimicrobiano, ya que su patología no ameritaba la administración de dichas sustancias, tales problemas en su mayoría eran de tipo cardiológico como lo son: infartos agudos al miocardio, trastornos del ritmo con repercusión hemodinámica, --

crisis hipertensivas agudas, status epilepticus, etc; y 56 pacientes (70%) sí fueron manejados con algún tipo de antibiótico (Figura No. I).

La disposición fue de la siguiente manera: se tomaron en base tres grupos:

1.- Pacientes tratados con antibióticos catalogados de alta resistencia como lo son las penicilinas, aminoglucósidos, tetraciclinas sulfas, etc y que fueron administrados en una primera instancia.

2.- Pacientes que fueron tratados en primera instancia con antibióticos de alta resistencia y en un segundo tiempo, se administraron sustancias catalogadas como de baja resistencia entre las cuales se encuentran las cefalosporinas de tercera generación, quinolonas e inhibidores betalactámicos, ya que por laboratorio eran reportados eficaces contra el germen o germenos aislados.

3.- Por último el grupo de pacientes tratados desde el inicio con antibióticos etiquetados como de baja resistencia, ya que la gravedad del cuadro clínico así lo ameritaba.

Finalmente se esperaba a la brevedad posible los resultados de bacteriología para así poder rectificar o ratificar la decisión -- que se tomó en un principio, analizando la morbi-mortalidad y comparando dicho evento entre los tratados con antibióticos catalogados como de alta resistencia versus antibióticos de baja resistencia. Además de evidenciar a los germenos patógenos más frecuentemente aislados.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

R E S U L T A D O S Y A N A L I S I S .

Como se mencionó anteriormente, quedaron 16 pacientes fuera del estudio por muerte prematura, dada la gravedad de su padecimiento.

Quedando por analizar 81 pacientes, de los cuales fallecieron - un total de 18 con una mortalidad general del 22 % (Figura No. 2).

Por parte del Departamento de bacteriología se reportaron un -- total de 65 cultivos equivalente al 80 % del total y quedándose -- sin reporte 16 pacientes que equivale al 20 %. (Figura No. 3).

Ahora bien de la disposición de los tres grupos manejados con -- los diferentes tipos de antibióticos obtuvimos los siguientes re-- sultados:

1.- Fueron 41 pacientes manejados con antibióticos de alta resis-- tencia, de los cuales fallecieron 8 pacientes, siendo éstos un 44 % de la mortalidad general.

2.- Del segundo grupo, orsea, los tratados con antibióticos de alta resistencia y luego con los de baja resistencia fueron un total de 15 pacientes, falleciendo en este grupo un total de 5 casos, lo -- cual es equivalente al 28 % de la mortalidad general.

3.- Y finalmente en el tercer grupo, los manejados desde el inicio con antibióticos de baja resistencia fueron un total de 13 pacien-- tes, habiéndose reportado 4 fallecimientos siendo el 22 % de la -- mortalidad general. (Figura No. 4).

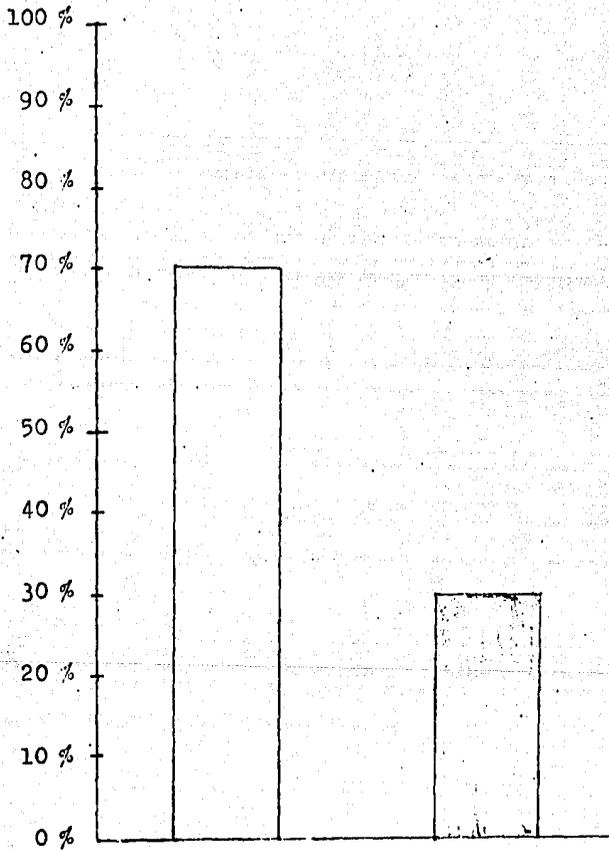
Se reportó un fallecimiento aislado de un caso de Hepatitis ful minante, a la cual por las características de su patología de fon do, no se le administró ningún tipo de antibiótico, correspondien-- do al 6 % de la mortalidad total.

Por último se muestra en el cuadro No. 1 los gérmenes más fre-- cuentemente aislados, así como su índice de presentación.

CUADRO No. 1 .- GERMENES MAS FRECUENTEMENTE AISLADOS E INDICE DE PRESENTACION.

Gérmén Patógeno Aislado	Número de Casos	Porcentaje
Escherichia coli.	20	30.7 %
Klibsiella ozenae	20	30.7 %
Candida albicans	17	26.1 %
Stafilococo aureus	13	20.0 %
Stafilococo albus	9	13.8 %
Streptococo hemolítico	8	12.3 %
Enterobacter	6	9.2 %
Pseudomona aeruginosa	5	7.6 %
Proteus	4	6.1 %
Streptococo Pneumoniae	2	3.0 %

FIGURA No. 1.- MANEJO ANTIBIOTICO.



☐ = Con manejo Antimicrobiano

☐ = Sin Manejo Antimicrobiano.

FIGURA No. II.- MORTALIDAD GENERAL TOTAL.

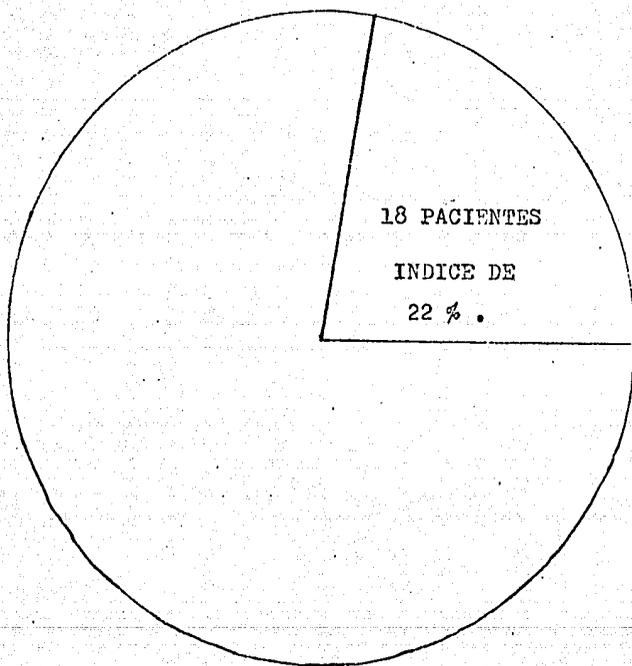
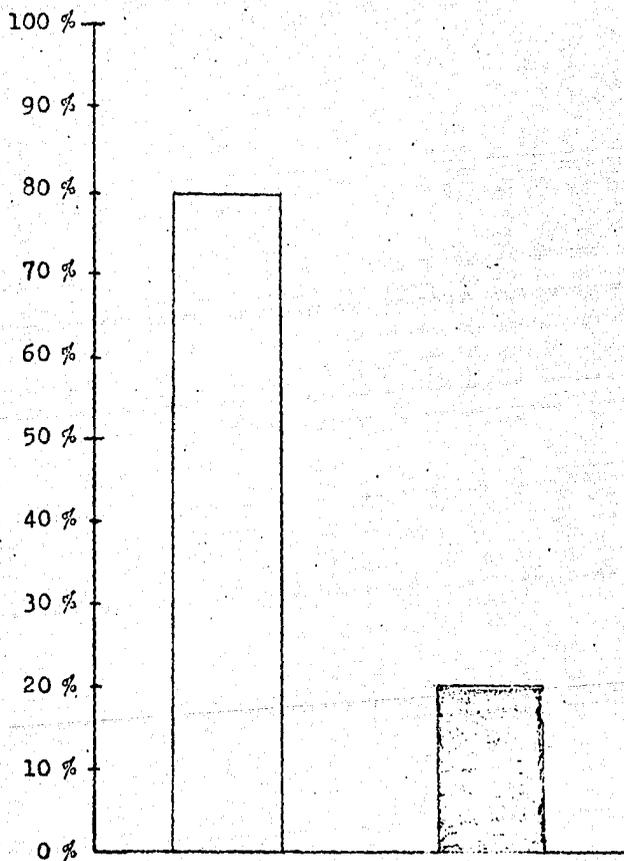


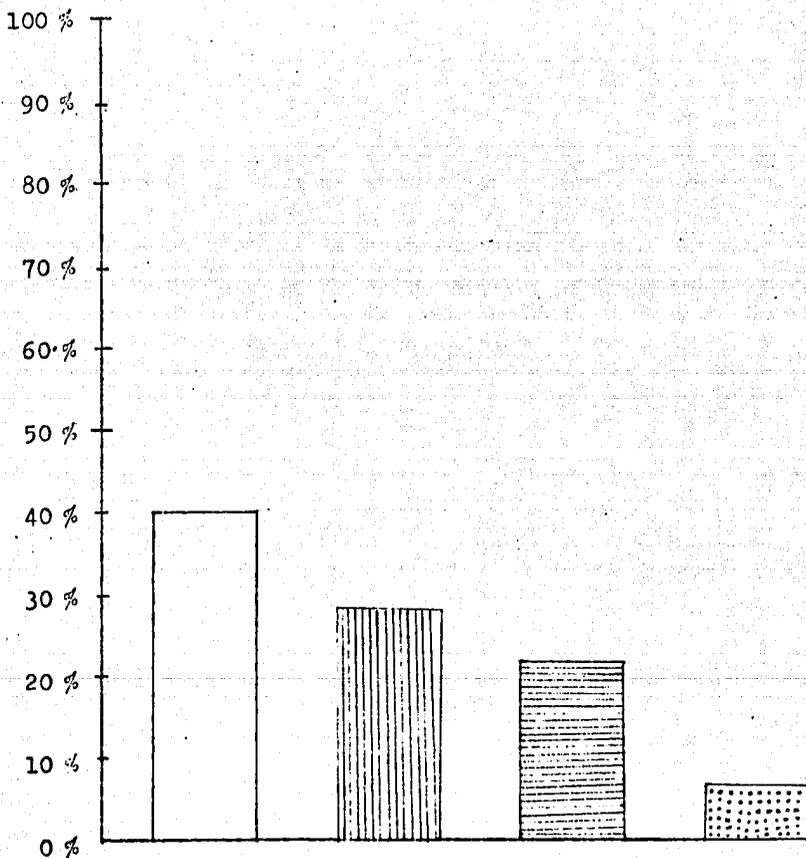
FIGURA NO III.- REPORTE BACTERIOLOGICO.



□ * PORCENTAJE DE CULTIVOS REPORTADOS

■ = PORCENTAJE DE CULTIVOS NO REPORTADOS.

FIGURA No. IV .- DIFERENCIA PORCENTUAL DE LA MORTALIDAD GENERAL CON LOS DIFERENTES TIPOS DE ANTIBIOTICOS.



□= Antibióticos de Alta Resistencia en la. Instancia.

▨= Antibióticos de Alta Resistencia con una 2a. Instancia de los de baja Resistencia.

▧= Antibióticos de baja resistencia en la. instancia.

▩= Caso aislado de Hepatitis Fulminante que se manejo sin

DISCUSION Y CONCLUSIONES.

Los resultados anteriores nos muestran los siguientes puntos: los reportes bacteriológicos tuvieron un mejor control, ya que se obtuvieron 65 reportes de cultivos siendo el 80 %, y quedando sin informe un total de 16 pacientes abarcando únicamente el 20 % (Figura No. 1), habiendo por lo tanto un mejor control y enlace con el Departamento de bacteriología. La mortalidad en general del actual estudio fue de 18 pacientes de los 81 estudiados, teniendo una tasa de mortalidad del 22 %, independientemente del tipo de manejo antibiótico establecido, quedando por debajo del índice de mortalidad reportado en las Unidades de Terapia Intensiva, que se ha calculado en un 30 % en una forma general.

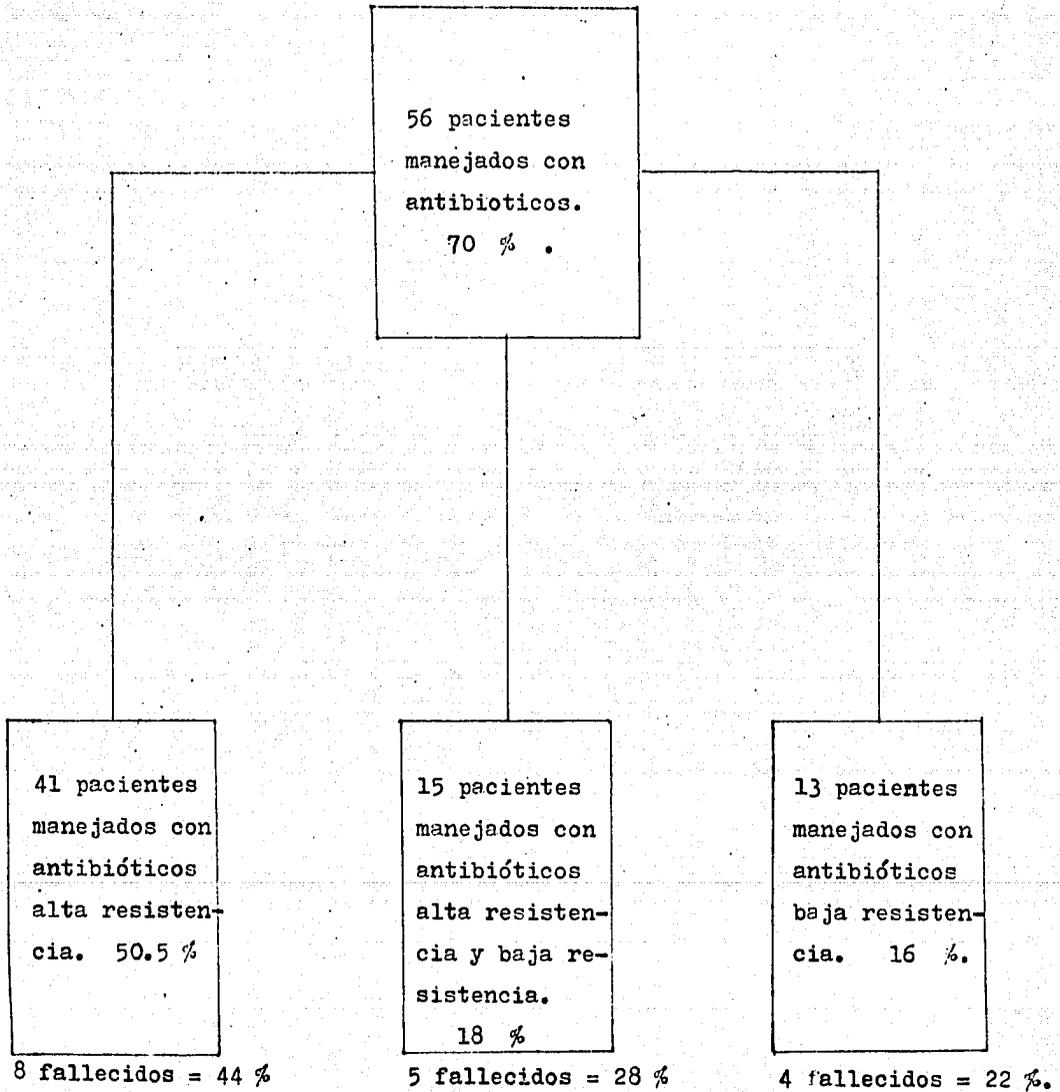
A su vez se puede observar, que el mayor índice de mortalidad que da establecido con los antibióticos etiquetados como de alta resistencia, siendo ésta del 44 %; en segundo lugar los manejados con antibióticos de alta resistencia y en una segunda instancia con antibióticos de baja resistencia, siendo su porcentaje del 28 % en relación a la mortalidad general; y por último, los tratados con las nuevas sustancias catalogadas como de baja resistencia desde el principio de su tratamiento, teniendo un índice de mortalidad del 22 %. Esquema No. 1.

CONCLUSIONES: De lo anterior podemos concluir; que en todo paciente con problema infeccioso, debe ser monitorizado en una forma integral y con mayor enfoque a lo que respecta el problema bacteriológico, ya que la resistencia bacteriana a los antibióticos de empleo más común a nivel intrahospitalario, día a día, va en un incremento alarmante y con mayor reto para el clínico que cotidianamente se enfrenta a este problema. Pero gracias a la incensable lucha de los científicos y especialistas en el ramo, cada día aparecen nuevas armas para contrarrestar este grave problema, como lo son los antibióticos empleados en este estudio y que han demostrado tener mejores resultados en la

la lucha contra la temible resistencia bacteriana.

Lo anterior, tiene una gran justificación, ya que va en beneficio de los pacientes gravemente infectados y que comunmente son manejados en las unidades de Terapia Intensiva, por la repercusión biológica que presentan esta clase de pacientes, observándose que la pronta instalación de estos nuevos fármacos favorece el pronóstico del enfermo, disminuyendo por tal motivo, y en una forma importante la morbi-mortalidad, además de que reduce la estancia de los enfermos en las unidades de cuidados intensivos, teniendo como consecuencia un ahorro institucional incalculable y la incorporación a la vida normal de estos pacientes en un menor período de tiempo.

ESQUEMA No. 1. RESUMEN DE LOS PACIENTES MANEJADOS CON ANTIMICROBIANOS.



B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Nakaido H, Vaara M: Molecular basis of bacterial outer membrane permeability. *Microbiol Rev.* 49: 1-32. 1985.
- 2.- Neu HC: Changing mechanisms of bacterial resistance. 13th International Congress of Chemotherapy Symposium: pp 7/6-7/10; 1983.
- 3.- Richard J. Howard, MD. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Inyecciones Quirúrgicas. Interamericana. Volumen 1. - Pags: 25-38; 1988.
- 4.- Louis S. Goodman and Alfred Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Quimioterapia de las Enfermedades Bacterianas. Quinta Edición. Editorial Interamericana S.A. - de C.V. Pags: 914-992. 1978.
- 5.- Sanders CC: Emerging problems of resistance to the newer cephalosporins. Clinical significance. *Inter Med*: Vol. 5-37-41: 1984.
- 6.- Quintiliani R: Bacterial Resistance to beta-lactam antibiotics: Can it be avoided?. *Infect Med*: Vol. 1; 11-14 -- 1984.
- 7.- Sanders CC, Sanders WE: Microbial resistance to newer generation B-lactam antibiotics: Clinical and laboratory -- implications. *J. Infect Dis.* 151: 399-406. 1985.
- 8.- Arvilommi H. Induction of beta-lactamase in clinical bacterial isolates by beta-lactam antibiotics. 13th International Congress of Chemotherapy (Vienna): 2.5/1-6, 1983.
- 9.- Harrison T.R. Principios de Medicina Interna. Padecimientos producidos por agentes biológicos. Editorial McGraw-Hill. Décima Edición. Pags 691-753, 1986.
- 10.- Samuel Eric Wilson MD and Sydney M. Finegold MD. Diagnóstico y tratamiento de las Infecciones Intraabdominales. Editorial McGraw-Hill: 22-68, 1987.
- 11.- Sanders CC. Resistance to the newer cephalosporins. *Infect Surg.* Vol. 4: 597-602, 1985.