

11219



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

**RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE ENTEROBACTERIAS Y
PSEUDOMONAS A VIEJOS Y NUEVOS ANTIMICROBIANOS**

I. M. S. S. C. M. N.
HOSPITAL DE PEDIATRIA

20 de Mayo 1986

DEPTO. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

TESIS DE POSTGRADO

Curso de Especialización en Enfermedades
Infecciosas y Microbiología Médica

presenta:

DR. FORTINO SOLORIZANO SANTOS

Tutor: Dr. Héctor Gbiscadre-Gallardo

Hospital de Pediatría - Centro Médico Nacional I.M.S.S.



IMSS
Instituto Mexicano del Seguro Social

Febrero -

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	2
RESULTADOS	4
DISCUSION	8
RESUMEN	16
BIBLIOGRAFIA	18

INTRODUCCION

Las infecciones por enterobacterias y Bruidonias se han situado en un amplio porcentaje de las infecciones hospitalarias e incluso entre los microorganismos más frecuentemente aislados en los laboratorios de Microbiología Clínica (1).

Posterior al advenimiento de los antibióticos, el género Xitov e iramonobacterias, son diferentes miembros de la familia Enterobacteriaceae así como Bruidonias (2), a pesar de su baja virulencia, son responsables de un alto porcentaje de las infecciones endógenas y nosocomiales capaces de afectar prácticamente cualquier sitio anatómico (1, 3). La letalidad por septicemias y otras infecciones graves por enterobacterias y Bruidonias es muy elevada (1-40%) (3).

El tratamiento de las infecciones por estos microorganismos se dificulta por su frecuente resistencia a la mayoría de los agentes antimicrobianos (4). Esta resistencia se ha ido incrementando en forma progresiva y alarmante en relación directa con el uso extensivo de los antibióticos (5).

Considerando que el conocimiento de la resistencia bacteriana en un área hospitalaria es fundamental para la elaboración de recomendaciones terapéuticas, analizamos la sensibilidad de las enterobacterias y Bruidonias aisladas durante los últimos cinco años en el Hospital de Pediatría -- del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. Los gérmenes aislados fueron probados con ocho de los antimicrobianos de uso común en el Hospital y con siete nuevos antimicrobianos, buscando otras alternativas terapéuticas.

MATERIAL Y METODOS

A todas las cepas de enterobacterias y Pseudomonas obtenidas de aislamientos clínicos (hemocultivo, exudados diversos y urocultivo) de niños internados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, se les determinó la sensibilidad antimicrobiana, durante el período comprendido de 1980 hasta el primer semestre de 1985. Se estudiaron un total de 9538 cepas, de ellas 6458 procedentes de hemocultivos y exudados diversos y 3080 de urocultivos. El número de cepas por género fueron: E. coli 3671, Klebsiella 2275, Proteus 1207, -- Enterobacter 827 y Pseudomonas 1558.

A las cepas aisladas de hemocultivos y exudados diversos se les realizó sensibilidad a: ampicilina, cloranfenicol, carbenicilina, gentamicina, amikacina, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) y cefotaxima. A las cepas aisladas de urocultivo se les determinó sensibilidad a: ampicilina, gentamicina, amikacina, TMP/SMX, nitrofurantoina y ácido nalidíxico. De los aislamientos obtenidos de 1981 a 1984 se investigó la sensibilidad a nuevos antimicrobianos a 310 cepas: E. coli 107, Klebsiella 73, Enterobacter 61, Proteus - 22 y Pseudomonas 47; estas cepas fueron probadas con: piperacilina, sulbenicilina, moxalactam, cefotaxima, tobramicina, netilmicina y aztreonam.

Durante el período de estudio se emplearon sales puras de los antimicrobianos, que fueron proporcionadas por los laboratorios comerciales.

Para determinar la sensibilidad antimicrobiana, se utilizó el método de dilución en placa (6) con agar Muller Hinton a un pH de 7.30, con los antibióticos ya mencionados, a concentraciones correspondientes al valor de corte para considerar sensibilidad o resistencia y dos diluciones menores. Para los nuevos antimicrobianos se realizaron diluciones dobles seriadas de 0.5 a 256 ug/ml.

Las cepas fueron incubadas en caldo BHI durante tres horas a 37°C, posteriormente fueron inoculadas en las cajas de Petri con agar Muller-Hinton mediante un replicador de Steers (7) depositando un inóculo de 0.001 ml (10^4 unidades formadoras de colonia). Además de las placas con antimicrobiano, se sembraron cajas sin antibiótico como control de pureza del cultivo y de crecimiento. Se incubaron las placas a 37°C durante 18 horas realizándose posteriormente la lectura. En cada placa se probaron 30 cepas problema y dos cepas de sensibilidad conocida como control: - E. coli ATC 25922 y Pseudomonas aeruginosa ATC 27853.

Al grupo de cepas seleccionadas a las que se les realizó sensibilidad a siete nuevos antimicrobianos, se les determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI), que correspondió a la primera dilución seriada del antimicrobiano en la que no hubo crecimiento.

El valor de corte dado en ug/ml corresponde a la concentración que alcanza el antimicrobiano en el líquido cor-poral de donde se cultivó la bacteria y fueron, para las muestras procedentes de hemocultivo y exudados diversos -- los siguientes: ampicilina 32 ug/ml, carbenicilina 128ug/ml gentamicina 8 ug/ml, amikacina 16 ug/ml, cloranfenicol -- 16 ug/ml, TMP/SMX 32 ug/ml, cefotaxima 16 ug/ml, piperaci-

lina 32 ug/ml, sulbenicilina 16 ug/ml, moxalactam 16 ug/ml, tobramicina 4 ug/ml, netilmicina 4 ug/ml, aztreonam 16 ug/ml. Para los aislamientos procedentes de urocultivo el valor de corte fue más elevado: ampicilina 128 ug/ml, gentamicina -- 64 ug/ml, amikacina 128 ug/ml, TTP/GRX 128 ug/ml, nitrofurantoina 256 ug/ml y ácido nalidixico 64 ug/ml.

Las cepas que crecieron a la concentración correspondiente al valor de corte se consideraron resistentes.

Con los resultados obtenidos se determinó la CMI 50 y CMI 90 (concentración menor del antibiótico capaz de inhibir el crecimiento del 50 y 90 por ciento de las cepas respectivamente) a los siete nuevos antimicrobianos, asimismo se -- calculó el porcentaje acumulado de CMI de cada género bacteriano a cada antibiótico.

RESULTADOS

En los cuadros 1 a 5 se muestra en forma evolutiva los porcentajes de resistencia encontrados en los aislamientos de enterobacterias y Pseudomonas obtenidos a partir de hemocultivos y exudados diversos durante los años de 1980 a -- 1985. En el cuadro 6 se resume la resistencia antimicrobiana de los aislamientos de urocultivos. En los cuadros 7 y 8 se encuentran los resultados de resistencia a siete nuevos antimicrobianos, así como la CMI de los mismos. En todos los cuadros se señala el valor de corte en ug/ml que se utilizó. En las figuras 1 a 3 se muestra gráficamente los porcentajes acumulados de CMI en tres géneros bacterianos -- representativos, para tres de los siete nuevos antimicrobia

nos; en estas gráficas debe considerarse al antimicrobiano con mejor sensibilidad in vitro aquel cuya pendiente se en cuentre más hacia arriba y a la izquierda.

Para las cepas de E. coli aisladas de sangre y exudados diversos (cuadro 1) la resistencia para ampicilina y - carbenicilina oscila entre 57 y 77%, para cloranfenicol entre 41 y 63% y para TMP/SMX entre 25 y 78%. Para los aminoglucoídos la resistencia fue comparativamente menor estando entre 10 a 26% para gentamicina y del 2 al 18% para amikacina. Los resultados obtenidos en los aislamientos - en orina son similares, observándose además una baja resistencia hacia nitrofurantoina y ácido nalidixico que fue de 4.2 y 11.9% respectivamente (cuadro 6).

Para Klebsiella (cuadro 2) la resistencia es mucho -- más elevada comparada con E. coli estando entre el 60 y 80% para ampicilina, carbenicilina, cloranfenicol y TMP/SMX. - Para gentamicina oscila entre 23 y 43%, existiendo solo -- una buena sensibilidad hacia amikacina, ya que la resistencia tan solo varió entre 4 y 13%. En los aislamientos en orina (cuadro 6), la resistencia es semejante. Para nitrofurantoina y ácido nalidixico fue del 13%.

El comportamiento en cuanto a resistencia de las cepas de Enterobacter (cuadro 3) es substancialmente el mismo que para Klebsiella.

Para Proteus (cuadro 4), el mejor antimicrobiano fue la amikacina con una resistencia entre 0 y 13%, siguiéndole en orden gentamicina con 10 a 23%. Tanto para carbenicilina como para cloranfenicol hubo una tendencia progresiva a disminuir la resistencia del 60 al 20%, para ampicili

na se mantuvo siempre alta entre 60 y 70% y para TMP/SMX hubo variaciones más amplias entre 15 y 60%. Para los aislamientos en orina la resistencia es semejante para los antimicrobianos comentados, habiéndose encontrado una resistencia menor al 15% para nitrofurantoina y ácido nalidixico -- (cuadro 6).

La resistencia observada para Pseudomonas (cuadro 5) - fue muy elevada para ampicilina, cloranfenicol y TMP/SMX variando entre el 70 y 90%. De los aminoglucósidos la resistencia hacia amikacina fue baja, habiéndose presentado una resistencia máxima en los últimos tres años de 13%. Los porcentajes encontrados para gentamicina y carbenicilina -- son similares estando entre el 20 y 39%, destacando el descenso para carbenicilina en los últimos tres años. De los aislamientos en orina (cuadro 6) los porcentajes de resistencia son muy elevados oscilando entre 28 y 72% para los antimicrobianos probados, siendo únicamente amikacina el antimicrobiano al que se encontró baja resistencia que fue tan solo de 3.8%.

De los nuevos antimicrobianos probados (cuadro 7) resalta la buena sensibilidad in vitro encontrada para las cefalosporinas de tercera generación y el monobactámico aztreonam. Para las dos primeras, meropenam y cefotaxima, la resistencia de enterobacterias varió del 2.7 al 13.6% y para Pseudomonas entre 25 y 27%; en relación a aztreonam la resistencia tanto de enterobacterias como Pseudomonas fue mínima con un margen entre 1.6 y 6.1%. Para los betalactámicos piperacilina y sulbencilina, los porcentajes de resistencia de las enterobacterias y Pseudomonas son elevados estando entre el 36 y 80% siendo las excepciones Protocus con 9.1% y Pseudomonas con una resistencia menor al 20%, ambos-

a piperacilina. Los aminoglucósidos tobramicina y netilmicina mostraron una buena actividad in vitro contra Proteus con una resistencia de 4.5% y para E. coli entre 10 y 18%. Para Klebsiella y Enterobacter fue menor la resistencia a netilmicina que a tobramicina aunque en ambos casos fue superior al 20%. La resistencia de Pseudomonas fue elevada para ambos aminoglucósidos siendo mayor para netilmicina para la que alcanzó 42.6%.

Los resultados mostrados en el cuadro 8 en relación a la CMI confirman lo antes descrito, se necesitaron concentraciones muy bajas de cefotaxima y moxalactam para inhibir el crecimiento de la mayoría de las enterobacterias, no así para Pseudomonas en donde se necesitó de una concentración mínima inhibitoria muy por arriba del valor de corte para alcanzar la CMI 90. Para piperacilina y sulbenicilina la CMI 90 en todos los casos fue $>$ a 256 μ g/ml y para netilmicina y tobramicina la CMI 90 para Klebsiella, Enterobacter y Pseudomonas siempre fue superior al valor de corte.

En las gráficas 1 y 2 se observa que se necesita una CMI más baja de cefotaxima, para inhibir un mayor número de cepas de enterobacterias, para netilmicina y piperacilina se necesitó una CMI mayor comparado con cefotaxima.

En la gráfica 3, se observa que para Pseudomonas no existe diferencia importante entre los tres antimicrobianos ya que la pendiente de la curva se extiende hacia la derecha.

(CUADRO 1)

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE *E. COLI*
HEMOCULTIVOS Y EXUDADOS DIVERSOS

ANTIMICROBIANO	VALOR DE CORTE	PORCENTAJE ANUAL DE RESISTENCIA				
		1980 (126)	1981-82 (135)	1983 (935)	1984 (622)	1985 (253)
AMPICILINA	32	76.9	76.3	63.8	63.9	67.1
CASENICILINA	128	70.6	77.0	62.8	57.7	58.1
GENTAMICINA	8	19.8	17.0	12.0	15.5	10.6
AMINACINA	16	2.3	17.8	4.8	3.4	4.3
CLORAMFENICOL	16	63.4	60.7	48.3	41.2	49.4
TMP/SMX	32	30.9	78.5	59.7	44.6	25.2
CEFOTAXIMA	16	—	—	—	0.7	0.7

() NUMERO DE CEPAS PROBADAS CADA AÑO

— NO SE REALIZO.

(CUADRO 2)

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE KLEBSIELLA
HEMOCULTIVOS Y EXUDADOS DIVERSOS

ANTIMICROBIANO	VALOR DE CORTE ug/ml	PORCENTAJE ANUAL DE RESISTENCIA				
		1980 (237)	1981-82 (102)	1983 (627)	1984 (541)	1985 (191)
AMPICILINA	32	81.0	83.3	75.4	73.8	76.9
CARBENICILINA	128	76.3	57.0	76.1	68.1	71.7
GENTAMICINA	8	29.5	23.0	43.4	34.4	30.8
AMIKACINA	16	4.2	10.7	13.2	7.3	7.3
CLORAMFENICOL	16	66.6	57.8	55.3	54.2	51.3
TMP/SMX	32	34.1	73.5	73.9	66.2	63.8
CEFOTAXIMA	16	—	—	—	1.9	4.7

() NUMERO DE CEPAS PROBADAS CADA AÑO.

— NO SE REALIZO

(CUADRO 3)

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE ENTEROBACTER
HEMOCULTIVOS Y EXUDADOS DIVERSOS

ANTIMICROBIANO	VALOR DE CORTI: ug/ml	PORCENTAJE ANUAL DE RESISTENCIA			
		1981-82 (95)	1983 (352)	1984 (245)	1985 (69)
AMPICILINA	32	89.4	72.5	75.7	72.4
CARBENICILINA	128	68.4	51.9	59.4	40.5
CENTAMICINA	8	50.5	34.2	41.3	18.8
AMIKACINA	16	16.8	9.6	10.3	2.8
CLORANFENICOL	16	80.0	45.3	49.7	23.1
TMP/SMX	32	82.2	60.4	49.8	26.0
CEFOTAXIMA	16	---	---	0.7	0.0

() Número de copas probadas cada año.

--- No se realizó.

(CUADRO 4)

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE PROTEUS
HEMOCULTIVOS Y EXUDADOS DIVERSOS

ANTIMICROBIANO	VALOR DE CORTE ug/ml	PORCENTAJE ANUAL DE RESISTENCIA				
		1980 (20)	1981-82 (30)	1983 (245)	1984 (176)	1985 (84)
AMPICILINA	32	70.0	70.0	60.5	47.8	62.5
CARBENICILINA	128	65.0	46.6	28.7	24.1	19.0
GENTAMICINA	8	15.0	23.3	12.9	15.9	10.7
AMIKACINA	16	0.0	13.3	6.0	2.7	1.1
CLORANFENICOL	16	60.0	73.3	31.7	46.4	21.4
TMP/SMX	32	15.0	60.0	58.7	45.9	28.5
CEFOTAXIMA	16	---	---	---	1.1	2.3

() NUMERO DE CEPAS PROBADAS CADA AÑO.

--- NO SE REALIZO.

(CUADRO 5)

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE PSEUDOMONAS
HEMOCULTIVOS Y EXUDADOS DIVERSOS

ANTIMICROBIANO	VALOR DE CORTE ug/ml	PORCENTAJE ANUAL DE RESISTENCIA				
		1980 (56)	1981-82 (80)	1983 (617)	1984 (506)	1985 (115)
AMPICILINA	32	90.0	88.7	73.1	80.5	92.1
CARBENICILINA	128	39.0	37.0	20.7	22.4	22.6
GENTAMICINA	8	29.5	38.7	23.3	31.5	37.3
AMBOCICINA	16	5.0	25.0	11.7	8.5	13.0
CLORAMFENICOL	16	73.2	76.2	64.7	74.6	74.7
TM ² /SMX	32	46.3	70.0	52.5	69.6	81.7
CEFOTAXIMA	16	—	—	—	21.2	26.9

() NUMERO DE CEPAS PROBADAS CADA AÑO.

— NO SE REALIZO.

(CUADRO 6)

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE ENTEROBACTERIAS⁺ Y PSEUDOMONAS⁺
UROCULTIVOS

ANTIMICROBIANO	VALOR DE CORTE	PORCENTAJE DE RESISTENCIA				
		<u>E. Coli</u>	<u>Klebsiella</u>	<u>Proteus</u>	<u>Enterobacter</u>	<u>Pseudomonas</u>
		(1600)	(577)	(652)	(67)	(184)
AMPICILINA	128	65.1	71.7	43.4	58.2	72.8
CLINDAMICINA	64	7.4	24.0	7.0	20.8	23.2
MICOCINA	128	0.8	0.8	0.4	1.5	3.8
TET/SIK	128	42.9	62.7	36.9	52.2	57.0
NITROFURANTOINA	256	4.2	13.5	14.5	5.9	66.8
AC. NALIDIXICO	64	11.9	13.3	13.4	13.4	60.8

() MUESTRO DE CEPAS PROBADAS

+ CEPAS PROVENIENTES DE AISLAMIENTOS CLINICOS DE UROCULTIVOS DURANTE 1982 A 1985.

(CUADRO 7)

RESISTENCIA DE ENTEROBACTERIAS* Y PSEUDOMONAS*
A NUEVOS ANTIMICROBIANOS

ANTIMICROBIANOS	VALOR DE CORTE ug/ml	PORCENTAJE DE RESISTENCIA				
		<u>E. coli</u>	<u>Klebsiella</u>	<u>Enterobacter</u>	<u>Proteus</u>	<u>Pseudomonas</u>
		(107)	(73)	(61)	(22)	(47)
PIPERACILINA	32	45.8	38.4	36.0	9.1	19.1
SULBACTAM	16	69.1	60.0	62.3	50.0	63.9
NOXALACTAM	16	3.7	6.8	4.9	4.5	27.6
CEFOTANIDA	16	4.7	2.7	3.3	13.6	25.5
TOBRAMICINA	4	18.7	35.6	32.8	4.5	38.3
NETILMICINA	4	10.3	24.6	21.3	4.5	42.6
AZTRENAM	16	2.6	1.6	5.0	2.6	6.1

() NUMERO DE CEPAS

* CEPAS PROVENIENTES DE AISLAMIENTO CLINICOS DE 1981 A 1984.

(CUADRO 8)

CM150 Y CM190 DE NUEVOS ANTIBIOTICOS -
PARA ENTEROBACTERIAS Y PSEUDOMONAS

ANTIBIOTICO	<u>E. coli</u>		<u>Klebsiella sp</u>		<u>Enterobacter</u>		<u>Proteus sp</u>		<u>Pseudomonas</u>	
	(107)		(73)		(81)		(22)		(47)	
	CM150	CM190	CM150	CM190	CM150	CM190	CM150	CM190	CM150	CM190
PIPERACILINA	16	>256	8	>256	4	>256	<0.5	32	4	256
SULBACTAM	>256	>256	256	>256	256	>256	16	>256	64	>256
INDINACAV	<0.5	4	<0.5	8	<0.5	8	<0.5	2	8	128
CERTAZAM	<0.5	0.5	<0.5	8	<0.5	8	<0.5	32	4	128
TORSEMIDA	1	32	<0.5	128	1	128	<0.5	2	1	128
NETILMIDAZ	1	4	0.5	64	1	32	<0.5	1	4	128

() NUMERO DE CEPAS

* EN ug/ml.

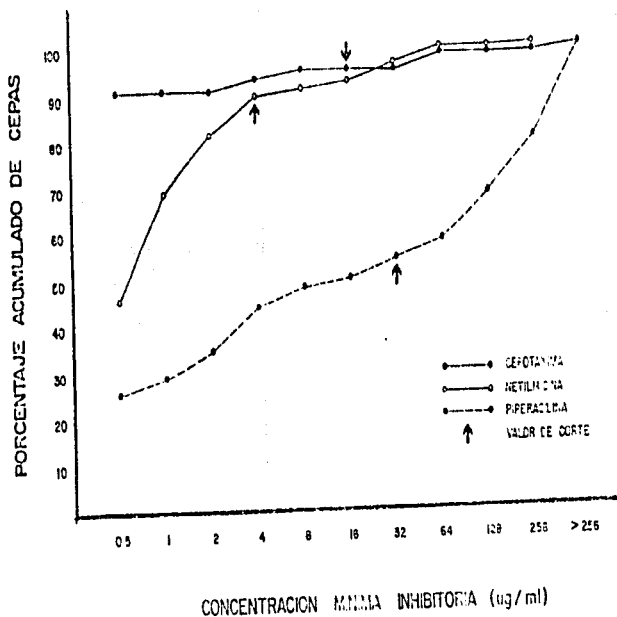


FIG. 1 Susceptibilidad in vitro de 107 cepas de *E. coli* a tres antimicrobianos. Porcentaje acumulado de cepas de acuerdo a su CIM. Se señala el valor de corte para considerar a las bacterias sensibles (a la izquierda) ó resistentes (a la derecha) .

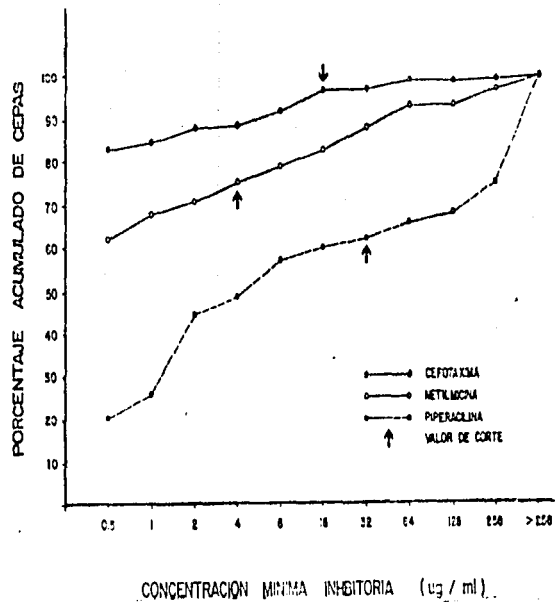


FIG. 2 Susceptibilidad in vitro de 73 cepas de *Klebsiella* a tres antimicrobianos. Porcentaje acumulado de cepas de acuerdo a su CM_{50} . Se señala el valor de corte para considerar a las bacterias sensibles o resistentes.

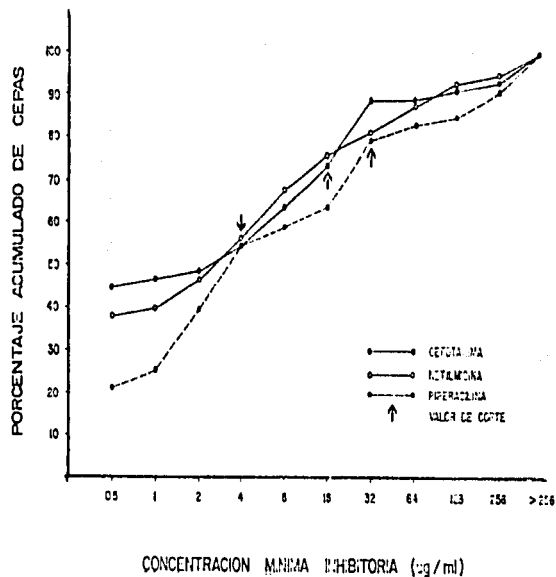


FIG. 3 Susceptibilidad in vitro de 47 cepas de *Pseudomonas* a tres antimicrobianos. Porcentaje acumulado de cepas de acuerdo a su CMI. Se señala el valor de corte para considerar a las bacterias sensibles o resistentes.

D I S C U S I O N

Durante el período de seis años que abarca este trabajo se logró analizar la sensibilidad de más de nueve mil cepas de enterobacterias y Pseudomonas, que por su número elevado proporciona una buena panorámica respecto a los cambios ocurridos en la resistencia antimicrobiana en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional. Aún cuando es conocida la variación en cuanto a sensibilidad de hospital a hospital, los resultados que presentamos pueden servir como guía a otras unidades de atención médica en el empleo de los antimicrobianos.

Por la variación encontrada en los porcentajes de resistencia en los aislamientos de sangre y exudados diversos se decidió presentarlos en forma evolutiva (cuadros 1 a 5). Esta variación no se encontró en los aislamientos en orina, por lo que se presenta el porcentaje global del período estudiado (cuadro 6).

Para efectuar los antibiogramas se empleó el método de dilución en placa (6) por las ventajas que ofrece sobre otros métodos de susceptibilidad antimicrobiana como el de difusión en disco o de Kirby-Bauer (8) y el de dilución entubo (9).

La resistencia de las enterobacterias y Pseudomonas -- probadas fue en general muy elevada para los antimicrobianos de uso común, lo que es similar a lo reportado en otros trabajos nacionales (4, 10, 11, 12) y del extranjero (13, - 14, 15).

En los aislamientos a partir de sangre y exudados diversos la resistencia encontrada para ampicilina, cloranfenicol y TMP/SMX fue muy elevada durante todo el periodo estudiado, este fenómeno ya ha sido encontrado en otros centros hospitalarios (10, 11, 12, 16), lo cual está en función directa del abuso en su prescripción en procesos infecciosos respiratorios no bacterianos, diarreas y como tratamiento "profiláctico" en muchos casos. De acuerdo a los resultados obtenidos podemos sugerir que estos tres antimicrobianos tienen escasa utilidad en las infecciones por enterobacterias y Pseudomonas.

Las enterobacterias mostraron también porcentajes de resistencia elevados para carbenicilina, por lo que es de poca utilidad para el tratamiento de las infecciones por estos microorganismos; sin embargo, este antimicrobiano sigue siendo útil para Pseudomonas. Debemos hacer notar que la resistencia de Pseudomonas a carbenicilina fue alrededor de un 20% lo que es superior a lo encontrado en Inglaterra - (17) y Norteamérica (13).

De los antimicrobianos de uso común para las infecciones por enterobacterias y Pseudomonas, los que mostraron menores porcentajes de resistencia fueron los aminoglucósidos. Antes de 1980, en el Hospital de Pediatría se usaban como aminoglucósidos kanamicina y gentamicina y la amikacina se consideraba como antibiótico de uso restringido y solo se usaba en casos especiales. De acuerdo a los resultados de antibiogramas por dilución en placa realizados en ese año - (5), se decidió por parte del Comité de Control de Antimicrobianos del mismo Hospital, suspender el uso de kanamicina y liberar el empleo de amikacina, por lo que paulatinamente se incrementó su prescripción en las infecciones gra-

ves por enterobacterias y Pseudomonas y en consecuencia se disminuyó el uso de gentamicina (18). Como resultado de esta decisión se puede observar una disminución a través de los años de la resistencia a gentamicina, sobre todo por E. coli y Protoms. Por el contrario a pesar del uso cada vez mayor de amikacina, los porcentajes de resistencia se mantienen por debajo del 10% con excepción de los años 81-82, en que se presentaron varios brotes epidémicos por E. coli, Protoms y Enterobacter multiresistentes (19) y en 1983, en que hubo un brote por Klebsiella, también multiresistente en la rama de hematología (20).

En los análisis de orina (cuadro 6), puede observarse que existe una alta resistencia para amikacina, gentamicina, nitrofurantoina y ácido nalidixico, por su biodisponibilidad los dos primeros pueden emplearse en el manejo de las infecciones urinarias altas y los dos últimos en las infecciones bajas. Tanto para ampicilina como para TMP/SMX hubo elevada resistencia por lo que estos antimicrobianos tienen poca utilidad en infección urinaria. Es probable que el empleo de TMP/SMX como profiláctico en cirugía y en malformación de vía urinarias haya facilitado este incremento en la resistencia, como ha sucedido en otros países (14).

Existen diversos mecanismos de resistencia empleados por las enterobacterias y Pseudomonas, siendo el principal a través de la transmisión de plásmidos que contienen el factor R o de resistencia que es transmitido por conjugación principalmente y transducción. Estos plásmidos pueden codificar para diversas enzimas (4, 21). Los antimicrobianos beta-lactámicos son en general hidrolizados por acción de beta-lactamasas (21, 22). La resistencia bacte-

riana hacia los aminoglucósidos puede ser por tres mecanismos: 1) por alteración en la permeabilidad; 2) modificación enzimática y; 3) por alteración de los sitios de unión; de estos mecanismos el más frecuentemente empleado por las enterobacterias es la modificación enzimática. Kanamicina -- puede ser afectada en seis diferentes sitios de su estructura química, gentamicina sólo puede ser modificada en su estructura en cuatro sitios, mientras que amikacina, sólo es afectada por la enzima 6-acetiltransferasa en un sitio, ya que su composición química la hace resistente a las demás -- enzimas producidas por gérmenes gram negativos (21, 23). Todo lo anterior explica el porqué la resistencia bacteriana se adquiere más rápidamente para kanamicina, en forma moderada para gentamicina y más lentamente para amikacina (23).

La resistencia para la combinación de TMP/SMX es determinada por transposones que pueden residir en un mismo plásmido lo que facilita su rápida resistencia (16). La resistencia para cloranfenicol es mediada por la enzima acetil-transferasa --cloranfenicol que lo inactiva por acetilación (4). La nitrofurantoina y el ácido nalidixico pertenecen al grupo de agentes antimicrobianos en los que no se ha detectado resistencia determinada por plásmidos y sus mecanismos no son totalmente conocidos (21).

El incremento progresivo en la resistencia bacteriana -- hacia los antimicrobianos actualmente disponibles ha obligado al empleo de nuevos compuestos, algunos de los cuales han sido usados en México y otros no se encuentran aún disponibles en el comercio. Analizamos un grupo de estos antimicrobianos para tratar de establecer su posible utilidad como alternativas en el tratamiento de las infecciones causadas por enterobacterias y Pseudomonas.

Del grupo analizado las cefalosporinas de tercera generación, cefotaxima y moxalactam, tuvieron porcentajes muy bajos de resistencia para las enterobacterias, para pseudomonas estuvo alrededor del 25%. Aún cuando la CMI encontrada en este trabajo estuvo por arriba de lo referido en otras publicaciones (11, 14, 24, 25), estas concentraciones son fácilmente alcanzables en suero con las dosis recomendadas. De estas dos cefalosporinas solo se cuenta en México con cefotaxima la cual ha sido utilizada con buenos resultados en nuestro país y en el extranjero (26, 26). Moxalactam ha sido probado en Norteamérica mostrando ser útil en infecciones graves por enterobacterias en neonatos y lactantes (27) y en infecciones del sistema nervioso central; las concentraciones alcanzadas en 100 permiten una buena respuesta terapéutica (28).

El derivado monobactámico aztreonam también mostró una baja resistencia para las enterobacterias, al igual que se ha referido en otros reportes (29); la ventaja que ofrece sobre las cefalosporinas de tercera generación es su baja resistencia para Pseudomonas, aunque se ha encontrado que las cepas resistentes a gentamicina tienen una mayor resistencia al aztreonam (29). En los pocos estudios clínicos que existen, este antimicrobiano ha mostrado ser útil (29). Es probable que cuando se encuentre disponible en México pueda ser una buena alternativa en la terapia de infecciones por gómenes gram negativos y principalmente por Pseudomonas.

Tanto tobramicina como netilmicina no mostraron superioridad in vitro sobre gentamicina ni amikacina, por lo que no se justifica su empleo en forma general, reduciéndose su indicación a casos específicos.

(CUADRO 9)

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS EN INFECCIONES POR
ENTEROBACTERIAS* Y PSEUDOMONAS

SITUACION CLINICA	ETIOLOGIA	ANTIBIOTICOTERAPIA	
		INICIAL	ALTERNATIVA
I. Síndrome clínico de septicemia Junto de: Anomalías de tubo digestivo Inmunocomprometido.	<u>E. coli</u>	Amikacina	Carbenicilina + Amikacina
	<u> Klebsiella</u>		Cefotaxima
	<u> Proteus</u>		"
	<u> Pseudomonas</u>		Cefotaxima
II. Septicemia confirmada por bacteriología*	<u>E. coli</u>	Amikacina	Cefotaxima
	<u> Klebsiella</u>	"	"
	<u> Proteus</u>	"	"
	<u> Enterobacter</u>	"	"
	<u> Pseudomonas</u>	Amikacina + Carbenicilina	Aztreonam
III. Infección de vías urinarias altas	<u>E. coli</u>	Gentamicina	Amikacina
	<u> Proteus</u>	"	"
	<u> Klebsiella</u>	Amikacina	Cefotaxima
	<u> Pseudomonas</u>	"	Amikacina + Carbenicilina
IV. Infección de vías urinarias bajas.	<u>E. coli</u>	Nitrofurantoina	Ac. Nalidixico
	<u> Klebsiella</u>	"	"
	<u> Proteus</u>	"	"
V. Infección de heridas quirúrgicas, abscesos y empiemas.	<u>E. coli</u>	DRENAJE QUIRURGICO Y ASEO LOCAL	
	<u> Proteus</u>	Gentamicina	"
	<u> Klebsiella</u>	Amikacina	"
	<u> Pseudomonas</u>	"	"
	VI. Infecciones del Sistema Nervioso Central.	<u>E. coli</u>	Cefotaxima +
<u> Klebsiella</u>		Amikacina **	??
<u> Proteus</u>		Idem	
<u> Pseudomonas</u>		Carbenicilina +	
		Amikacina **	??

* Sólo se justifica modificación de antimicrobianos de acuerdo a bacteriología y antibiograma si la respuesta clínica no es favorable.

** Valorar su aplicación intraventricular .

De las nuevas penicilinas antipseudomonas en estudios en el extranjero (13, 30) piperacilina parecía ofrecer las mejores expectativas. Nosotros encontramos una resistencia del 20% a pesar de que este fármaco no ha sido utilizado en México. En estudios clínicos tampoco se ha demostrado su superioridad al compararse con carbenicilina (31). Probablemente no será de utilidad en el futuro.

Sulbenicilina es una alfa-sulfobenzil penicilina, que desde el punto de vista teórico, por su estructura química parecía una buena alternativa de carbenicilina contra las Pseudomonas, con la ventaja de su existencia en México; sin embargo, su elevada resistencia observada en este trabajo, no permite elegirla como una buena alternativa. Los resultados en otras partes del mundo también han sido contradictorios (32,33).

A pesar de la excelente actividad contra enterobacterias de las cefalosporinas de tercera generación y del aztreonam, el uso de estos antimicrobianos debe ser restringido, pues existen la posibilidad de que surjan cepas resistentes incluso durante el tratamiento (34).

De acuerdo a los resultados de resistencia antimicrobiana encontrados se elaboraron las recomendaciones terapéuticas que se muestran en el cuadro 9.

En los casos de sospecha de septicemia en pacientes mayores de un año de edad, con anomalías de tubo digestivo y en el paciente inmunosuprimido el germen más frecuentemente aislado es Klebsiella, por lo que se sugiere iniciar el tratamiento empírico con amikacina; si no hay buena respuesta puede emplearse como alternativa cefotaxima. Si se sospe-

cha Pseudomonas el esquema inicial puede ser con carbenicilina-amikacina. Estudios in vitro e in vivo indican que -- existe buena actividad sinérgica al combinar un aminoglucósido más un beta-lactámico en el tratamiento de infecciones por Pseudomonas, disminuyendo en forma notable la mortalidad comparado con el empleo por separado de los mismos anti microbianos (35).

Cuando se ha confirmado el diagnóstico de septicemia - por bacteriología, los esquemas por gérmenes se mencionan - en el cuadro 9. Aún cuando en el momento actual no contamos con aztreonam consideramos que ésta es la única alternativa en caso de fracaso con los esquemas iniciales mencionados en las infecciones por Pseudomonas.

En el caso de infección de vías urinarias deberá precisarse si ésta es alta o baja. En las infecciones altas el antimicrobiano de elección es gentamicina, excepto en los casos en que se haya aislado Klebsiella o Pseudomonas en cuyo caso puede emplearse amikacina. En las infecciones urinarias bajas puede emplearse de primera elección nitrofurantoina y como alternativa ácido nalidíxico. Recientemente se ha introducido un derivado quinocarboxílico, la norfloxacina, que ha mostrado ser un buen antimicrobiano en infección urinaria en adultos (36). Su utilidad clínica no ha sido valorada en niños.

En las infecciones de heridas quirúrgicas o colecciones purulentas (abscesos, empiemas), el drenaje quirúrgico y el aseo local representan el tratamiento fundamental, el tratamiento antimicrobiano es complementario y puede realizarse con gentamicina en los aislamientos de Proteus y - - E. coli y con amikacina si los gérmenes aislados son Kleb-

siella o Pseudomonas.

Las infecciones del sistema nervioso central representan un problema para el tratamiento, debido a la baja penetración de los antimicrobianos a ese nivel, sobre todo para los aminoglicósidos (37). Por este motivo sugerimos la asociación de dos antimicrobianos: cefotaxima más amikacina si el agente etiológico es una enterobacteria y amikacina más carbenicilina si se aísla Pseudomonas. En los casos de sospecha de ependimitis ventricular deberá valorarse el tratamiento intraventricular (38). No disponemos de un esquema terapéutico confiable en caso de fracaso con los esquemas mencionados.

Finalmente puede puntualizarse que el incremento en la resistencia bacteriana conduce en forma periódica a modificar esquemas de tratamiento. Para evitar la aparición de nuevas cepas resistentes deberá hacerse un uso racional de los antimicrobianos. La formación de comités de control de antimicrobianos en los Hospitales es de gran ayuda para este fin.

RESUMEN.

Con la finalidad de conocer la sensibilidad antimicrobiana de las cepas de enterobacterias y Pseudomonas obtenidas de aislamientos clínicos de niños internados en el Hospital de Podiatría del Centro Médico Nacional IMSS, de 1980 a 1985, se probaron 9538 cepas: 6458 procedentes de hemocultivos y exudados diversos y 3080 de urocultivos. Se les realizó antibiograma por el método de dilución en placa a ocho antimicrobianos de uso común: ampicilina, cloranfenicol, carbenicilina, TMP/SMX, gentamicina, amikacina, nitrofurantoína y ácido nalidixico. A un grupo de 310 cepas se les probó además su sensibilidad y CMI a siete nuevos antimicrobianos: piperacilina, sulbactam, monolactam, cefotaxima, tobramicina, netilmicina y estreptozam.

De los aislamientos a partir de sangre y exudados diversos, la resistencia para ampicilina, cloranfenicol y TMP/SMX fue muy elevada, oscilando entre 50 y 80% para enterobacterias y entre 60 y 90% para pseudomonas. La resistencia a carbenicilina también fue muy elevada para enterobacterias; sin embargo, para Pseudomonas fue sólo del 20%. Para gentamicina la resistencia fue de alrededor del 20% y para amikacina del 10%.

De los aislamientos en orina la resistencia para ampicilina y TMP/SMX fue elevada (40 a 70%), para gentamicina en -

tro el 7 y 20% y para amikacina menor al 5%. La resistencia a nitrofurantoina y ácido nalidixico fue menor al 15%, excepto para Pseudomonas en que fue del 60 y 66% respectivamente.

Para los nuevos antimicrobianos la menor resistencia fue hacia cefotaxima, moxalactam y aztreonam, con porcentajes menores al 10% de las enterobacterias; para aztreonam sólo hubo un 6% de resistencia de Pseudomonas. La resistencia para netilmicina y tobramicina fue similar a la encontrada para gentamicina. Tanto para piperacilina como para sulbenicilina hubo resistencia elevada de enterobacterias entre 30 y 80%; Pseudomonas mostró una resistencia del 19.1% para piperacilina y del 63.9% para sulbenicilina.

Con base en los resultados de resistencia encontrados se realizan recomendaciones terapéuticas en infecciones por enterobacterias y Pseudomonas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- McCarty M. Bacilos entéricos y otras bacterias gram negativas. En: Davis B, Dulbecco R, Eisen H, Ginsberg H, Wood H, McCarty M. Tratado de Microbiología. 2a. Ed. Barcelona 1979;777-816.
- 2.- Koneman E, Allen S, Dowell V, Tenover H. The Enterobacteriaceae. En: Diagnostic Microbiology. Lippincot Company Philadelphia. 1979;55-110.
- 3.- Anónimo. Impacto de la ampicilina sobre la letalidad de las bacteremias. Comité de Control de Antimicrobianos, Hospital de Pediatría C.M.N., I.M.S.S. 1982; (8). Noviembre.
- 4.- Olarte J. Quimioterapia de las infecciones y resistencia bacteriana. Bol. Med Hosp Infant Mex 1978; 35:295-309
- 5.- Guiscafre H, García M, Trejo JA y cols. Resistencia de enterobacterias y Proteobacteria. Recomendaciones terapéuticas. Rev. Med. I.M.S.S. 1982; 20:485-492.
- 6.- Washington JA, Barry AL. Dilution test procedures. En: Lennete HE, Ballows A, Hauster J, Truant P. Manual of Clinical Microbiology. Washington DC. American Society for Microbiology 1975;410-417.

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

- 7.- Steers E, Foltz E, Graves B, Riden J. An inocula replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics. *Antibiot Chemother* 1959; 9:307-311.
- 8.- Bauer A, Kirby W, Park M. Antibiotic susceptibility testing by standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1966; 45:493-499.
- 9.- Ginegold SM, Martin WJ, Scott EG. Determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents; assay of antimicrobial agents. En: Barley R, Scott E. *Diagnostic microbiology*. The CV Mosby Company 1978;365-404.
- 10.- Filloy L, Borjas E, Sierra A. Susceptibilidad a los antimicrobianos de 2060 cepas de diferentes bacterias aisladas en procesos infecciosos de niños. *Bol. Med. Hosp Infant Mex* 1981; 33:13-21.
- 11.- Calderón E, De la Cruz R, González A. Actividad in vitro de diversos fármacos contra bacterias gram negativas. *Infectología* 1983; 9:435-442.
- 12.- Anónimo. Algunas consideraciones sobre uso excesivo de antimicrobianos y algunas alternativas de solución. *Hosp. Infectología, Centro Médico "La Raza"* 1979.
- 13.- Barry A, Jones R, Ayers L, Cavan T, Gerlech E,

- Simmers H. In vitro activity of alpacillin compared with those of piperacillin and carbenicillin against 6797 bacterial isolates from four separate Medical Center. Antimicrob Agents Chemother 1984; 25:669-671.
- 14.- Sutphen N, Balch A, Conroy J, Hammer M, Smith R. Comparative inhibitory and bactericidal activities of moxalactam and seven other antibiotics against 520 clinical isolates including 65 multi-drug resistant strains. J Antimicrob Chemother 1982. 10:11-24
- 15.- Grüneberg R. Antibiotic sensitivities of urinary pathogens, 1971-1982. J Antimicrob Chemother 1984. 14:17-23.
- 16.- Chirnside E, Emmerson A, Smith J. A follow-up survey of transferable plasmid encoded trimethoprim resistance in a general hospital (1975-1983). J Antimicrob Chemother 1985; 16:419-434.
- 17.- Williams R, Lindridge M, Said A, Livermore D, Williams J. National survey of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa. J Antimicrob Chemother 1984; 14:9-16.
- 18.- Anónimo. Consideraciones en relación con el uso de amikacina en el Hospital de Pediatría, C.M.N. Boletín del Comité de Control de Antimicrobianos. 1980 (4) Noviembre.

- 19.- Comité de Infecciones Intrahospitalarias. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional I.M.S.S. 1981-1982.
- 20.- Castellanos JB. Utilidad de cuatro métodos de tipificación en el estudio de un brote de infecciones intrahospitalarias por Escherichia *col*. Tesis de Postgrado. Hospital de Pediatría C.M.N.
- 21.- Davis J, Smith D. Plasmid determined resistance to antimicrobial agents. Ann Rev Microbiol 1978. 32:469-518.
- 22.- Bykes R, Bush K. Interaction of new cephalosporin with B-lactamases and B-lactamases-producing gram negative bacilli. Rev Infect Dis 1983; 5 (Suppl):S356-S366.
- 23.- Moellering R. In vitro activity of the aminoglycoside antibiotics. Rev Infect Dis 1983. 5 (Suppl): S212-S230.
- 24.- Steele J, Edwards E, Bissing J. In vitro activity of EMY 28142, a new aminothiazolidin cephalosporin. J Antimicrobial Chemother 1985; 16:463-468.
- 25.- Olea A. Evaluación de la cefotaxima en el tratamiento de la meningococcal meningitis por enterobacterias en niños. Tesis de Postgrado. Hospital de Pediatría C.M.N. 1985.
- 26.- McKendrick M. Clinical use of cefotaxime with particular reference to septicemia. En: Antibacterial

treatment of infection in the hospital. Introduction of a new cephalosporin: cefotaxime. *Excerpta Medica* 1981;115-122.

- 27.- Schaad U, McCracken G, Threlked N, Thomas M. Clinical evaluation of a new broad-spectrum oxa-beta-lactam antibiotic, moxalactam, in neonates and infants. *J Pediatr*. 1981; 98:129-136.
- 28.- Thirumeerthi M, Buckley J, Aravind M, Kauffman R, Dajani A. Diffusion of moxalactam into the cerebrospinal fluid in children with bacterial meningitis. *J Pediatr* 1981; 9:975-979.
- 29.- Wise R, Andrews J, Hancox J. SQ26-776. A novel beta lactam. An in vivo comparison with other antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8 (Suppl):39-47
- 30.- Anónimo. Piperacillin sodium (Pipracil). *The Medical Letter*. 1982; 24:48-49.
- 31.- Simon G, Snyderman D, Tally F, Corbach S. Clinical trial of piperacillin with acquisition of resistance by Pseudomonas and clinical relapses. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 18:167-170.

- 32.- Kjellander J, Launer A, Norrby R. Bacteriological and clinical studies of sulbennicillin. Scand J Infect Dis 1978; 10:235-241.
- 33.- Nishimura T, Kotani Y, Asatani Y. Clinical and laboratory studies on sulfobenzylpenicillin in pediatric field. Chemother 1971; 19:981-991.
- 34.- Sanders C. Novel resistance selected by new expanded-spectrum cephalosporin: a concern. J Infect Dis 1981. 147:585-590.
- 35.- Andriole V. Synergy of carbenicillin and gentamicin in experimental infection with Pseudomonas. J Infect Dis 1971; 124 (Suppl):546-555.
- 36.- Khan M, Gruninger R, Nelson S, Klicker R. Comparative in vitro activity of norfloxacin (MK-0366) and ten other antimicrobial agents against urinary bacterial isolates. Antimicrob Agents Chemother 1982; 21:848-851
- 37.- Andriole VT. Aminogluco-side antibiotics: antibacterial efficacy in animal models of infection. Rev Infect Dis 1983; 5 (Suppl):S233-S249.
- 38.- Muñoz O, González M, Guiscafré H. Utilidad de la terapia intraventricular en la ependimitis ventricular. Gac Med Mex 1981; 117:62-69.