



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

“FENOTIPOS DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN
CEPAS BACTERIANAS AISLADAS DE LOS CATÉTERES DE
PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA”.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

B I O L O G O

P R E S E N T A:

MARLEN JULIETA PAEZ AGUILAR

DIRECTOR DE TESIS: M. en C. ERIC MONROY PÉREZ



IZTACALA

LOS REYES IZTACALA, EDO. DE MÉXICO. 2006



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.

REFLEXIONES

“Mira todas las cosas como si fuera la primera o la última vez, así tu tiempo sobre la tierra se llenara de gloria”

-anónimo-

“Haz que las contrariedades te alienten y los obstáculos te engrandezcan”

-anónimo-

“Todos los triunfos nacen cuando nos atrevemos a comenzar”

-Eugene Ware-



**La presente tesis fue realizada en el Laboratorio de Análisis
Clínicos (C U S I) de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala,
bajo la dirección del M. en C. Eric Monroy Pérez**



DEDICATORIAS

A Dios:

Toda la felicidad y los beneficios que he recibido en mi vida te los debo sin duda alguna a ti Dios. No ha habido ocasión en que no estés conmigo. Gracias Dios mío por estar aquí siempre.

A mi padre

Porque a través de su vida a demostrado tesón, inteligencia, honestidad, trabajo y sus enseñanzas viven en mí. Por no perder la fe en mí, por sus consejos y cuidados, motivándome siempre ha realizar mis sueños, por ser de tus hijas unas profesionales muchas gracias por todo tu amor.

A mi mami:

A ti te doy gracias por todos tus cuidados y porque siempre creíste en mí. Eres la mejor mujer que conozco. Te dedico este trabajo porque es algo que sin tus desvelos no hubiera podido ser.

A mis hermanas:

A cada una de mis hermanas, Aurora y Marisol porque a pesar de nuestro silencio se que nos queremos entrañablemente. A ti Karla porque tus palabras han sido de gran ayuda en los últimos años, con la esperanza de que siempre busquemos estar juntas. Las quiero mucho.

AGRADECIMIENTOS

A México:

*Por que a pesar de sus problemas,
no deja de ser un país extraordinario,
lleno de historia, grandioso por su gente,
enigmático por sus culturas y único en
sus bellezas naturales; pero sobre todo
generoso al permitirme crecer junto con él.*

A la UNAM:

*A la Universidad Autónoma de México,
mi Alma mater, y en especial a la
FES- Iztacala por haberme dado tanto,
por toda la libertad de expresión ,
mi más profundo agradecimiento
y deuda con ella.*

A mi asesor:

*M. en C. Eric Monroy Pérez
Por su ayuda invaluable en la
realización de este trabajo,
quien con su orientación, ánimo, apoyo,
consejos y su eterna paciencia, me impulso
hasta alcanzar la meta.*

¡Gracias por todo!

A la M. en C.
Gloria Paniagua Contreras,
porque ha sido y será para mi siempre un
modelo de inteligencia, sabiduría e
integridad como mujer.

Agradezco a mis sinodales:

*Dr. Sergio Vaca Pacheco,
Dra. Beatriz Vázquez Cruz y
Biol. Susana González Almazán ,
Por su tiempo y paciencia en la revisión
del presente trabajo y por sus críticas,
que sin duda alguna sirvieron
para enriquecerlo.*

A mis amigos:

*De Iztacala del grupo "02", con quienes
crecí, aprendí, sufrí y llore,
con quienes compartí uno de los
momentos más grandes de mi vida....
La Universidad. ¡Gracias por todo!:
Dante, Dario, Saúlo, Julio, Cristian, Lucila,
Lizeth, Adriana, Juanito, Ramse, Eric, Jessica, Jorge,
Fany, David y Nadia.*

A mis grandes amigos:

*Un especial agradecimiento a
Erika Rivas, Norma Perea, Graciela López,
Dante Espinosa, Viridiana Sánchez,
Cesar , Alejandro y Mactzil Peto.
Por su confianza y
por estar a mi lado en los momentos
más difíciles.*

Al laboratorio:

*Un sincero agradecimiento
a mis amigos y compañeros
del laboratorio de Análisis Clínicos,
por brindarme su amistad y apoyo a lo
largo ya de un buen camino:
Susan, Olivia, Imelda, Judith y Alejandra.*

*A Ramón, porque a través de su amor,
tolerancia, inteligencia, y solidaridad,
me ha estimulado a encontrar
mi propia felicidad y ha compartido
conmigo la suya.
Gracias amor.*

“A todos ustedes que han estado conmigo en cada una de las etapas de mi vida, y que me han apoyado y ayudado cuando normalmente más lo he necesitado, con un agradecimiento eterno.....”

Nombre de archivo: A 1
Directorio: C:\Mis documentos\TESIS\MARLEN\DOC
Plantilla: C:\WINDOWS\Application Data\Microsoft\Plantillas\Normal.dot
Título: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
Asunto:
Autor: Usuario Autorizado de HP
Palabras clave:
Comentarios:
Fecha de creación: 14/01/06 05:31 P.M.
Cambio número: 2
Guardado el: 16/01/06 07:22 P.M.
Guardado por: Usuario Autorizado de HP
Tiempo de edición: 2 minutos
Impreso el: 18/01/06 01:41 P.M.
Última impresión completa
Número de páginas: 8
Número de palabras: 635 (aprox.)
Número de caracteres:3,621 (aprox.)

INDICE

PÁGINA

INTRODUCCIÓN	1
Anatomía del Riñón	1
Fisiología Renal	2
Formación de la Orina	3
Filtración Glomerular	3
Enfermedades Renales	6
Causas de la Insuficiencia Renal Crónica	7
Diabetes Mellitus	7
Factores de riesgo para el desarrollo de IRC	8
Tratamiento	8
Procedimiento	9
Catéteres	10
Infecciones en los pacientes de Hemodiálisis	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	12
Morfología y características de <i>S. aureus</i>	13
Morfología y características de <i>S. epidermidis</i>	13
Patogenia	14
Resistencia a Antibióticos	14
Los mecanismos de Acción de los Antimicrobianos y Mecanismos de Resistencia	16
Resistencia a Antibióticos β -lactámicos	18
Meticilina	19
ANTECEDENTES	21
OBJETIVOS	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	44
BIBLIOGRAFÍA	45

Nombre de archivo: A 2
Directorio: C:\Mis documentos\TESIS\MARLEN\DOC
Plantilla: C:\WINDOWS\Application Data\Microsoft\Plantillas\Normal.dot
Título: INDICE
Asunto:
Autor: Usuario Autorizado de HP
Palabras clave:
Comentarios:
Fecha de creación: 14/01/06 05:33 P.M.
Cambio número: 3
Guardado el: 16/01/06 07:22 P.M.
Guardado por: Usuario Autorizado de HP
Tiempo de edición: 0 minutos
Impreso el: 18/01/06 01:41 P.M.
Última impresión completa
Número de páginas: 1
Número de palabras: 137 (aprox.)
Número de caracteres:785 (aprox.)

RESUMEN

El propósito de este estudio fue determinar in vitro la eficacia de antibióticos contra cepas de *Staphylococcus* spp. Aisladas de los catéteres tipo Mahurkar de 46 pacientes de hemodiálisis del Centro Médico "La Raza". Las cepas se identificaron por el sistema API-STAPH. La susceptibilidad a la meticilina se determinó mediante el uso de discos con oxacilina. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de 7 antibióticos se determinaron por el método de dilución en placa y las β -lactamasas se detectaron mediante la hidrólisis de la cefalosporina cromogénica nitrocefín. Cuarenta y cinco catéteres dieron cultivo positivo (97.8%): de 35 (77.8%) se aisló *S. aureus*; de 5 (11.1%) *S. epidermidis* y de 5 (11.1%) *S. aureus* y *S. epidermidis*. La resistencia a meticilina se detectó en el 35% de las cepas de *S. aureus* (MRSA) y en el 40% de las de *S. epidermidis* (MRSE), de las cuales 78.6% y 75%, respectivamente, produjeron β -lactamasas. Todas las cepas MRSA fueron resistentes a penicilina, ampicilina y dicloxacilina, pero sensibles a vancomicina y ampicilina más sulbactam. Todas las cepas MRSE fueron sensibles a vancomicina y ampicilina más sulbactam; la mitad, resistente a cefuroxima y todas resistentes a los demás antibióticos probados. La presencia de cepas MRSA y MRSE en los catéteres de los pacientes demuestra la importancia de establecer programas de prevención que ayuden a disminuir los principales factores de riesgo de contaminación bacteriana.

INTRODUCCIÓN

Anatomía del Riñón

Los riñones están colocados justamente por encima de la cintura, entre el peritoneo parietal y la parte posterior de la cavidad abdominal. Por ello se dice que están en situación retroperitoneal. En relación con la columna vertebral están situados entre la última vértebra torácica y la tercera lumbar. Están parcialmente protegidos por las costillas 11 y 12. El riñón izquierdo suele estar un poco más bajo que el derecho (1.5 cm) debido a que éste último es presionado hacia arriba por el hígado. Un riñón adulto mide unos 11.5 cm de alto, por 5.5 a 6 cm de ancho por 2.5 cm de grueso. Pesa entre 120 y 170 gramos. Es cóncavo en la parte que se enfrenta a la columna vertebral y convexo por la parte opuesta. En el centro de la parte cóncava se encuentra el hilio, por donde el uréter abandona el riñón y por donde entran los vasos renales y linfáticos y los nervios. El hilio es también la entrada a una cavidad llamada seno renal (Argeri, L. 1993).

Cada riñón está rodeado de tres capas de tejido:

1. **Cápsula renal:** es una membrana transparente, fibrosa y continua con la capa externa del uréter. Sirve para aislar al riñón de posibles infecciones
2. **Grasa peri renal o cápsula adiposa:** es una capa de grasa de grosor variable que protege al riñón de golpes y traumas y que lo mantiene en su puesto en la cavidad abdominal.

3. **Fascia renal:** es una capa de tejido conjuntivo denso que separa la grasa perirenal de otra grasa, la grasa pararenal. También recibe el nombre de fascia fibrosa renal de Geroto.

La unidad funcional del riñón es la nefrona. Sus funciones básicas son:

1. **filtración:** algunas sustancias son transferidas desde la sangre hasta las nefronas.
2. **secreción:** cuando el líquido filtrado se mueve a través de la nefrona, gana materiales adicionales (desechos y sustancias en exceso).
3. **reabsorción:** algunas sustancias útiles son devueltas a la sangre para su reutilización.

Fisiología Renal

El riñón es el principal regulador de todos los fluidos corporales y es primariamente responsable de mantener la homeostasis, o equilibrio entre fluido y electrolitos en el organismo. El riñón tiene seis funciones principales:

1. Formación de la orina
2. Regulación del equilibrio hidroelectrolítico
3. Regulación del equilibrio ácido-base
4. Excreción de los productos de desecho del metabolismo proteico
5. Función hormonal

6. Conservación proteica

El riñón es capaz de efectuar estas funciones complejas porque aproximadamente el 25% del volumen de sangre bombeado por el corazón en la circulación sistémica circula a través de los riñones; por lo tanto los riñones, que constituyen cerca del 0.5% del peso total del cuerpo, reciben un cuarto del gasto cardiaco (Bernard, J. 1988).

Formación de la orina

Una de las funciones principales de los riñones es la eliminación de productos del metabolismo potencialmente tóxicos (urea, ácido úrico etc.) y es realizada mediante los procesos básicos involucrados en la formación de la orina, como son filtración glomerular, reabsorción y secreción tubular. Los riñones filtran grandes volúmenes de plasma, reabsorben la mayoría del filtrado, y queda para su eliminación una solución concentrada de desechos del metabolismo normal de proteínas y aminoácidos, para bases puras y pirimidinas, de electrolitos y de otros metabolitos como xenobióticos. En personas sanas los riñones compensan cualquier cambio variando el volumen y la concentración de electrolitos en la orina (Strasinger, S. 1991).

Filtración glomerular.

Por los riñones pasan entre 1000 y 1500 mL de sangre por minuto. El glomérulo tiene una membrana basal semipermeable que permite el libre pasaje de agua y electrolitos pero es relativamente impermeable a moléculas grandes. En los

capilares glomerulares la presión hidrostática es aproximadamente tres veces mayor que la presión en otros capilares. Como resultado de esta gran presión, las sustancias son filtradas a través de la membrana semipermeable en la cápsula de Bowman a una velocidad aproximada de 130 mL/min; esto es conocido como la velocidad de filtración glomerular (IFG). Las células y proteínas plasmáticas de gran peso molecular son incapaces de pasar a través de la membrana semipermeable. Por lo tanto el filtrado glomerular es esencialmente plasma sin las proteínas (Argeri, L. 1993).

Los desechos de la sangre se forman a partir del metabolismo normal de los nutrientes de los alimentos consumidos. El organismo toma estos nutrientes (proteínas, lípidos, carbohidratos, sales, minerales) y los convierte en energía, y en productos de desechos como urea, creatinina y ácido úrico, entre otros, que pasan a la sangre y son filtrados por los riñones. Si los riñones no retiraran estos productos de desechos, se acumularían en la sangre y serían perjudiciales para el organismo (Hemstreet, G, 1996).

En el túbulo se produce un complicado intercambio de electrolitos y sustancias químicas a medida que los desechos y el agua son filtrados y entran a los túbulos (National Kindney, 2003).

Al principio, los túbulos reciben una mezcla de desechos y sustancias químicas que el organismo requiere para su funcionamiento como glucosa y aminoácidos que todavía puede utilizar. Los riñones reabsorben estos compuestos, además de electrolitos como sodio, fósforo, potasio, bicarbonatos, cloruros e hidrogeniones y las envía de regreso a la sangre; de esa manera, los riñones regulan la

concentración de estas sustancias en el organismo (National Research Council. 1995).

Los riñones, constituyen una parte esencial del organismo para el mantenimiento de la homeostasis, por sus funciones reguladoras excretoras y secretoras que a continuación se mencionan:

- La regulación de la osmolaridad de los fluidos corporales y su volumen
- La regulación del balance de electrolitos
- La regulación del balance ácido-base
- La eliminación de productos del metabolismo y sustancias extrañas
- La producción y excreción de hormonas que regulan la presión arterial, en particular de la **renina**, a través del **sistema renina-angiotensina**
- La producción de otras sustancias importantes para el metabolismo como el **calcitriol** (forma activa de la vitamina D), prostaglandinas o **eritropoyetina** (sustancia que estimula la producción de hematíes en la médula ósea)

Casi todas las enfermedades de los riñones atacan las nefronas y les hacen perder su capacidad de filtración. La lesión a las nefronas puede suceder rápidamente, a menudo como resultado de lesión o intoxicación. Pero casi todas las enfermedades de los riñones destruyen las nefronas lenta y silenciosamente. Quizá pasen muchos años o aun decenios antes de que se manifieste el daño (Hemstreet G, 1996).

Los riñones sanos limpian la sangre eliminando los desechos del metabolismo cuerpo y el exceso de electrolitos y agua. También producen hormonas que

contribuyen a la fuerza de los huesos y a la producción de eritrocitos. Cuando fallan ambos riñones, el cuerpo retiene electrolitos, y como consecuencia agua, lo que ocasiona aumento de la presión sanguínea, se acumulan los desechos nocivos y no se producen suficientes eritrocitos. Cuando esto sucede, es necesario recurrir a tratamiento para sustituir el trabajo que los riñones ya no pueden realizar (Schrier W. 1989).

La pérdida irreversible de nefronas y la consiguiente reducción progresiva del filtrado glomerular configuran el síndrome de Insuficiencia Renal Crónica.

Cuando el deterioro es tan importante que la situación es incompatible con la vida, se habla de insuficiencia renal terminal. Sólo la diálisis y el trasplante permiten la supervivencia (Schrier W. 1989).

Enfermedades Renales

La Insuficiencia Renal Crónica (IRC) es la consecuencia de una pérdida progresiva del filtrado glomerular y de mecanismos adaptativos renales y sistémicos que en la actualidad la padecen 750 personas por cada millón de habitantes (Bernardo, D. 2001).

En condiciones normales, 180 litros de plasma son filtrados diariamente por los riñones, de los cuales el 99% son reabsorbidos y vueltos a la circulación general. El resto son los desechos que el organismo no necesita y van a constituir la orina. En la insuficiencia renal crónica el riñón es incapaz de manejar estos volúmenes, retiene líquidos y solutos (sodio, potasio, calcio, urea, etc.) con graves repercusiones orgánicas (Bernardo, D. 2001).

La IRC es un proceso continuo que comienza cuando algunas nefronas pierden su función y finaliza cuando las nefronas restantes son incapaces de mantener la vida del paciente, siendo necesario el inicio de tratamiento sustitutivo (diálisis o trasplante) (Bernardo, D. 2001).

Cada año comienzan tratamiento con diálisis entre 80 – 120 personas (por millón de población), habiéndose convertido la IRC en un problema sanitario, social y económico de primera magnitud (Bernardo, D. 2001).

Causas de la Insuficiencia Renal Crónica (IRC)

Son múltiples las causas capaces de producir este deterioro de la función renal. Las principales causas en todo el mundo en los adultos de esta patología son en primer lugar la Diabetes Mellitus, en segundo lugar la hipertensión arterial sistémica, y luego se añade a esta lista las glomerulonefritis (proceso inflamatorio de la unidad funcional del riñón), las pielonefritis (infección de la vía urinaria superior) y las enfermedades quísticas del riñón (Schrier, W. 1989).

Diabetes Mellitus

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más comunes y su prevalencia en el mundo occidental oscila entre el 5 y el 7% de la población, estimándose que en el año 2025 habrá trescientos millones de personas con diabetes (American Diabetes Association, 1999).

Las complicaciones vasculares de la diabetes mellitus representan la principal causa de morbi-mortalidad entre la población diabética y dan lugar a un importante número de secuelas invalidantes como son la ceguera, la insuficiencia renal

crónica o la amputación de la extremidad inferior, y originan una disminución de la calidad de vida de los pacientes y un elevado costo económico y social (American Diabetes Association, 1999).

Factores de riesgo para el desarrollo de IRC

Los 4 factores de riesgo más importantes para el desarrollo de IRC son la edad, la raza, el sexo y los antecedentes familiares. La tasa de IRC en adultos entre 65-74 años es seis veces superior que entre los de 20-44 años. Igualmente, las personas de raza negra presentan una tasa de IRC tres veces superior que los blancos. Con relación al sexo, la incidencia de IRC es mayor en los hombres que en las mujeres (entre 55 y 60 % de los pacientes con IRC son varones). A pesar de esta mayor incidencia en los varones, algunas enfermedades causantes de IRC son más frecuentes en mujeres. En cuanto a la historia familiar en ciertas enfermedades como la poliquistosis renal del adulto, enfermedad quística medular, esclerosis tuberosa, enfermedad de Fabry, cistinosis, y oxalosis (Bernardo, D. 2001).

Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico de certeza de Insuficiencia Renal Crónica, existen 3 alternativas terapéuticas, las que son: la diálisis peritoneal en sus diferentes variedades, la hemodiálisis y la mejor opción en pacientes aptos el trasplante renal. Actualmente una de las alternativas mas utilizadas en todo el mundo es la hemodiálisis (Whitworth, J. 1990). El objetivo de este procedimiento es sustituir la función filtradora y limpiadora del riñón. Extrae del cuerpo la sal, exceso de líquido y desechos tóxicos. Ayudando a mantener en el paciente un control de la presión arterial y ayuda al cuerpo a mantener un equilibrio

adecuado de los electrolitos, como son el potasio, el sodio y el ion cloruro. La sangre pasa por un dializador, es decir un filtro de características especiales capaz de limpiar la sangre. El dializado se efectúa fuera del cuerpo en un dializador desechable que tiene una membrana semipermeable sintética. Un aparato, que junto con el dializador se llama riñón artificial, prepara y verifica el dializado y circula tanto a éste como a la sangre a través del dializador. (Whitworth J, 1990).

Procedimiento

El procedimiento se realiza, a través de un acceso vascular, el que puede ser un catéter insertado en una vena o bien a través de una fístula arteriovenosa ya sea con tejidos naturales o con injertos, a través de ellos se extrae la sangre con una pequeña bomba y se hace circular por un filtro o dializador para que sea depurada de sustancia tóxicas, una vez hecho lo anterior se devuelve a el organismo ya depurada de toxinas, este procedimiento se hace 2 o 3 veces por semana con una duración de 4 hrs. aproximadamente, pero todo depende de la adecuación de diálisis y de tolerancia a el procedimiento en cada paciente (Whitworth, J. 1990).

Catéteres

Los catéteres intravasculares son dispositivos plásticos que permiten acceder al compartimiento intravascular a nivel central. Varían en su diseño y estructura según se utilicen en forma temporal (días) o permanente (semanas, meses) así como también en el material con que son fabricados, en el número de lúmenes y

en el motivo por el cual se instalan. El uso de estos dispositivos ha sido de gran utilidad clínica ya que permiten un acceso rápido y seguro al torrente sanguíneo para la administración de medicamentos, fluidos y nutrición parenteral (Allon, M, 2004).

Además permiten en pacientes críticos una monitorización venosa central o pulmonar. Sin embargo, no están exentos de riesgos describiéndose complicaciones mecánicas e infecciosas asociadas a su uso (Allon, M. 2004).

Infecciones en los Pacientes de Hemodiálisis

La inserción de catéteres vasculares en los pacientes con IRC representa la principal alternativa de tratamiento, por ejemplo en los Estados Unidos de América (EUA) aproximadamente 75,000 (25%) de los 300,000 pacientes de hemodiálisis utilizan catéteres vasculares (Tokars JI, 2000., Reddan, D. 2002). La presencia de catéteres en los pacientes de hemodiálisis constituye un factor de riesgo de contraer bacteremia, (Krishnasami Z, 2002., Allon, M. 2004) pudiendo ocasionar complicaciones como shock séptico, endocarditis, osteomielitis, o abscesos epidurales, que en determinado momento pueden resultar fatal para los pacientes (Tanriover B, 2000., Braun B, 2003). En los EUA anualmente se registran de 7,000 a 15,000 episodios graves de bacteremia relacionados con catéteres (Allon, M. 2004). Se ha descrito que el tratamiento de los pacientes con bacteremia asociada a catéteres es la administración sistémica de antibióticos, el reemplazamiento de los catéteres o ambos (Haimi-Cohen, 2001., Boorgu R, 2000).

La incidencia de bacteremia atribuible a su uso es variable entre distintos centros hospitalarios y calculándose de 4 a 5 eventos por 1.000 días de cateterización en nuestro país (Poole C, 2004).

Se ha reportado que en las bacteremias relacionadas con los catéteres se han aislado bacterias como; *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* meticilina resistente (MRSE), *Enterococcus* spp, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. entre otras (Jefterys, 2003., Poole CV, 2004). La fuente principal de las bacteremias en los pacientes de hemodiálisis se debe al desarrollo de una película bacteriana en el interior de los túneles de los catéteres (Donlan R, 2001., Donlan R, 2002). Las películas bacterianas de los catéteres pueden ser erradicadas farmacológicamente mediante la administración de una solución de antibiótico con anticoagulante, sin necesidad de reemplazar el catéter en el mejor de los casos (Haimi-Cohen, 2001., Boorgu R, 2000).

Los antibióticos utilizados con mayor frecuencia en el manejo de las bacteremias asociadas con los catéteres, son la cefalozina, ceftazidima, ciprofloxacina, vancomicina, entre otros (Poole C, 2004), sin embargo cada vez es más común encontrar cepas bacterianas resistentes a los antimicrobianos (Centres, 2002).

Staphylococcus aureus

En los años 60, el *Staphylococcus aureus* era señalado como principal causante de infecciones nosocomiales en el mundo. Años después esta preponderancia disminuyó, pero en la actualidad, tanto este germen como los estafilococos coagulasa negativa, sobre todo *Staphylococcus epidermidis*, están comprendidos

dentro de los patógenos emergentes responsables de sepsis hospitalarias; su incidencia es mayor en las relaciones con dispositivos intravasculares, heridas y en pacientes inmunodeprimidos (Wenzel, R, 1991).

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, han sido reportadas como las infecciones bacterianas que con mayor frecuencia se presentan en los pacientes que acuden al servicio de hemodiálisis (Roubicek, C. 1995., Peacock, S. 1999).

El porcentaje de portadores de *S. aureus*, así como la densidad de la colonización, aumenta en los grupos de pacientes sometidos a punciones frecuentes, como los enfermos hospitalizados, diabéticos con dependencia de insulina, usuarios de drogas por vía parenteral y hemodializados (Lucas, G.1998). En la actualidad un nuevo cambio en la epidemiología de las infecciones se ha producido en los hospitales con un nuevo aumento de los cocos Grampositivos, entre ellos *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* y *Enterococcus* spp asociado además a un aumento en la resistencia de estos microorganismos a una gran cantidad de antibióticos (Lucas, G. 1998).

Morfología y características generales de *Staphylococcus aureus*

Los *Staphylococcus aureus* pertenecen a la familia Microcaceae, son cocos Gram positivos, son inmóviles y no esporulados, que miden de 0.5-1.2 μ m de diámetro, aerobios facultativos, catalasa positivos y capaces de crecer en un medio con el 10% de cloruro de sodio, a PH (4.5 a 9) y a temperaturas entre 18 a 40 °C. En los

medios de cultivo forma colonias opacas, redondas, regulares, convexas y de color amarillo dorado debido a la producción de carotenoides, sin embargo se ha demostrado que este pigmento no se produce en presencia de glucosa. Bajo condiciones anaeróbicas fermentan manitol, xilosa, lactosa, sucrosa, glicerol y maltosa con producción de ácido, coagulan el plasma, además de que suelen producir hemólisis en el medio de gelosa sangre (Novick, R. 1993).

Staphylococcus aureus produce enzimas y toxinas que son consideradas como potenciales factores de patogenicidad. Entre las enzimas que produce se encuentran: Catalasa, Coagulasa, Hialuronidasa, β -lactamasas, Lipasa y Nucleasas. Las toxinas producidas por los estafilococos patógenos son: Exotoxinas, Leucocidina, Toxina exfoliativa, Toxina 1 del síndrome del Shock tóxico (TSST-1), y Enterotoxinas (Novick, R. 1993).

Morfología y características generales de *Staphylococcus epidermidis*

Staphylococcus epidermidis se caracteriza por ser coagulasa negativo, no fermenta el manitol ni tolera el cloruro de sodio, posee una hemolisina diferente de *S. aureus* llamada "epsilon". Su pared se caracteriza por tener ácido glicerol teicoico (en vez de ribitol teicoico) y carecer de proteína A (Acher, G. 2000). Su sensibilidad a antimicrobianos es similar a la de *S. aureus*, con producción de β -lactamasas, y cepas metilina resistentes (bastante más extendidas que *S. aureus*), (Acher, G. 2000).

Patogenia

Entre las infecciones más comunes causadas por *Staphylococcus aureus* encontramos: faringoamigdalitis, otitis, impétigo, foliculitis, celulitis, hasta infecciones graves como bacteriemia, endocarditis, neumonía y osteomielitis. pielonefritis, síndrome de la piel escaldada y síndrome del shock tóxico (Conterno, L. 1998).

Staphylococcus epidermidis es considerado el agente causal de diferentes entidades clínicas, entre ellas: Infecciones urinarias intrahospitalarias, osteomielitis, endocarditis de válvula nativa, bacteremia en pacientes inmunosuprimidos, infecciones de dispositivos médicos o cuerpos extraños (catéteres endovenosos, fístulas para hemodiálisis, catéteres de diálisis peritoneal, articulaciones protésicas e implantes de mama) (Acher, G. 2000).

Staphylococcus aureus y *Staphylococcus epidermidis* en la actualidad representa un problema de salud para los pacientes de hemodiálisis, debido a que se han seleccionado como resistentes a los antibióticos (Roubicek, C. 1995., Peacock, S. 1999).

Resistencia a antibióticos

Los antibióticos son los fármacos que en mayor medida incrementaron la esperanza de vida en la segunda mitad del siglo XX. La mayoría de los que se usan clínicamente son de origen natural, o sus derivados, sintetizados por otros microorganismos: bacterias u hongos (Amábile, C. 1988). Los antibióticos de origen natural han estado presentes en el ambiente en concentraciones pequeñas

desde hace muchos años, antes de su descubrimiento y uso masivo por el hombre. Su liberación por los microorganismos productores explica el que se encuentra cepas de resistentes en cultivos bacterianos conservados desde antes del uso de los antibióticos (Amábile, C. 1988).

La resistencia bacteriana a los antibióticos fue reportada por primera vez por Morgenroth y Kaufman en 1912, posteriormente con la introducción de varios antibióticos se reportaron cepas bacterianas resistentes a sulfanilamida (Maclean et al., 1939), a penicilina (Abraham, E. et al., 1941) y a estreptomicina (Murray, R. et al., 1964).

En la actualidad el uso indiscriminado de los antibióticos constituye el principal factor en la selección de cepas bacterianas resistentes (Bryan, L. 1980). Se ha descrito que la resistencia bacteriana a los antimicrobianos a menudo se encuentra conferido por plásmidos (Bryan, L. 1980). Los plásmidos son capaces de transferirles resistencia a otras bacterias de la misma especie, de especies distintas, e incluso de géneros diferentes (Dudley, M. 1995), lo que constituye una grave fuente de diseminación de la resistencia, que se agudiza en los hospitales, siendo frecuente la aparición de cepas multirresistentes a los antimicrobianos (Dudley, M.1995).

La resistencia creciente a antibióticos por parte de los estafilococos es reportada desde hace varios años. Actualmente más del 95 % de los aislamientos hospitalarios de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativa* son resistentes a la penicilina (Wenzel, R. 1991).

En México, *Staphylococcus aureus* con el tiempo, se seleccionó como resistente a meticilina y comenzó a ser un problema en los hospitales, y como consecuencia el empleo de vancomicina se incrementó (Handwerger S, 1993., Edmond y cols. 1995). En los últimos cuatro años hemos observado la aparición de *S. aureus* con susceptibilidad intermedia a vancomicina no mediada por plásmidos, debido principalmente a una hiperproducción de la pared celular lo que lo vuelve tolerante a este antibiótico (CDC, 2002).

Los Mecanismos de acción de los antimicrobianos y Mecanismos de Resistencia

Se ha descrito que los mecanismos de resistencia a antibióticos mediados por plásmidos se agrupan en 4 categorías (Amábile, C. 1988):

- A) Inactivación del antibiótico.
- B) Alteración del sitio blanco que actúa como receptor al antibiótico.
- C) Disminución del transporte del antimicrobiano al interior de la célula.
- D) Síntesis de vía alterna no sensible al fármaco.

Los mecanismos de resistencia y los mecanismos de acción de los principales grupos de antibióticos se aprecian en la tabla 1.

Tabla 1 Mecanismos de acción y de resistencia por las bacterias

ANTIBIÓTICOS	MECANISMOS DE ACCIÓN	BLANCO DE ACCIÓN	MECANISMOS DE RESISTENCIA	BASE GENÉTICA
β-lactámicos • Penicilinas • Cefalosporinas	Inhibición de la síntesis de la pared celular	Proteínas de la unión de la penicilina (PBPs)	<ul style="list-style-type: none"> Hidrólisis del anillo β-lactámico Alteración del blanco (PBPs) 	Plásmido y cromosoma
Macrólidos y Lincosamidas	Inhibición de la síntesis de proteínas.	Subunidad 50s del ribosoma	<ul style="list-style-type: none"> Metilación del material ribosomal 23s (metilasa) Hidrólisis de la lactona de eritromicina (eritromicin-esterasa) 	Plásmido y cromosoma
Cloranfenicol	Inhibición de la síntesis de proteínas	Subunidad 50s del ribosoma	Modificación del antibiótico evitando su unión al ribosoma (cloranfenicol acetil transferasa)	Plásmido
Aminoglucósidos • Estreptomina • Neomicina • Kanamicina • Gentamicina	Inhibición de la síntesis de proteínas	Subunidad 50s del ribosoma	<ul style="list-style-type: none"> Modificación del antibiótico impidiendo su transporte (acetil transferasa, fosfatil transferasa, adenil transferasa metilasa) Modificación de la subunidad 50s del ribosoma Disminución de la captación por la célula 	Plásmido y cromosoma Plásmido Cromosoma
Quinolonas y ácido nalidixico	Inhibición de la Replicación, Transcripción, Recombinación y Superenrollamiento del ADN	ADN girasa	<ul style="list-style-type: none"> Mutación sobre ADN girasa (ADN girasa) Disminución de la permeabilidad Eflujo 	Cromosoma Cromosoma Cromosoma
Tetraciclina	Inhibición de síntesis de proteínas	Proteína de la subunidad ribosómica 30s	Interferencia con el transporte de la droga (proteínas inducibles)	Plásmido
Sulfonamidas Trimetoprim	Inhibición de la síntesis de ácido fólico		Síntesis de vía alterna no sensible al fármaco	Plásmido

Resistencia a antibióticos β -lactámicos

Se ha descrito que el mecanismo más importante de resistencia bacteriana a los antibióticos β -lactámicos es la producción de β -lactamasas (BL), estas enzimas hidrolizan el enlace amida del anillo β -lactámico, lo cual origina un compuesto sin actividad antibacteriana (ácido peniciloico) (Sykes & Mathew, 1976). Las β -lactamasas pueden ser codificadas por plásmidos, o como en el caso de algunas bacterias Gramnegativas por el cromosoma bacteriano (Sykes & Mathew, 1976).

En las bacterias Grampositivas las β -lactamasas se excretan extracelularmente y destruyen el antibiótico antes de que entren en contacto con la superficie de la célula (Sykes & Mathew, 1976).

Otro de los mecanismos de resistencia que presentan las bacterias a los antibióticos β -lactámicos es debido a mutaciones cromosómicas que alteran la cantidad o afinidad de proteínas de membrana externa llamadas PBPs (por penicillin binding proteins). La introducción en 1960 de la meticilina, un compuesto derivado de la penicilina y resistente a β -lactamasa, fue seguida rápidamente por la aparición de cepas resistentes (Hartman & Tomasz, 1984; Fasola, et al., 1995). El mecanismo de resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus* (MRSA) se debe a la síntesis de una nueva PBP (PBP2a ó PBP2') de 78 kDa con baja afinidad por la meticilina que es codificada por el gen cromosómico mec (De Lencastre *et al.*, 1994).

Meticilina

La metilina fue introducida en 1959 como la primera generaci3n de penicilinas semisint3ticas para el tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a penicilina. A s3lo dos a3os de su introducci3n fue descrito el primer *S. aureus* metilina resistente (MRSA) y en 1963 el primer MRSA nosocomial epid3mico (Guerra, J. 1997; Sigvas A. 1997). Desde entonces, numerosas epidemias por MRSA han ocurrido tanto en pa3ses desarrollados como subdesarrollados (V3zquez, H. 1997; Lowy I. 1998).

La frecuencia de resistencia a las penicilinas resistentes a penicilinas (PRP) en este g3nero se ha incrementado significativamente en los EE.UU, Jap3n, Espa3a, B3lgica, etc. S3lo unos pocos agentes antimicrobianos est3n disponibles para el tratamiento de estas infecciones (vancomicina), por ser microorganismos resistentes a antibi3ticos de otras familias como los aminogluc3sidos, los macr3lidos y las quinolonas (Echevarria J, 1997).

Aunque el t3rmino resistencia a metilina incluye resistencia a derivados β -lact3micos, las cepas MRSA presentan, en general, resistencia m3ltiple a varios grupos de antibi3ticos. Las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina (MRSA) deben considerarse resistentes a todos los betalact3micos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y combinaciones de betalact3micos con inhibidores de betalactamasas). En USA la proporci3n de MRSA comunicados al NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance) aument3 del 2% en 1975 a 35% en 1996. En Jap3n encontraron que el 60% de 7.000 cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en 1992-1993 eran MRSA (Echevarria J, 1997).

Se estima que, actualmente, en USA el 25% de los *Staphylococcus aureus* nosocomiales son MRSA. En Europa la prevalencia varía mucho de un país a otro siendo superior en los países del sur y en Irlanda. En un estudio multicéntrico sobre cepas aisladas de hemocultivos en 1999, la prevalencia de MRSA oscilaba entre el 0% (Dinamarca, Islandia) y el 53% (Grecia). En España, desde 1986 a 1996, la prevalencia de MRSA, en cepas hospitalarias, aumentó desde el 1,5% al 17,9% y también era diferente entre unas regiones y otras (Echevarria J, 1997).

Nombre de archivo: A 3
Directorio: C:\Mis documentos\TESIS\MARLEN\DOC
Plantilla: C:\WINDOWS\Application Data\Microsoft\Plantillas\Normal.dot
Título: RESUMEN
Asunto:
Autor: Usuario Autorizado de HP
Palabras clave:
Comentarios:
Fecha de creación: 14/01/06 05:34 P.M.
Cambio número: 3
Guardado el: 14/01/06 05:39 P.M.
Guardado por: Usuario Autorizado de HP
Tiempo de edición: 1 minuto
Impreso el: 18/01/06 01:41 P.M.
Última impresión completa
Número de páginas: 21
Número de palabras: 4,652 (aprox.)
Número de caracteres:26,522 (aprox.)

ANTECEDENTES

- En 1995 Chang y cols, demostraron la influencia de tres inhibidores β -lactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) sobre la actividad de oxacilina contra 46 cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA). Los resultados sugieren que la producción de β -lactamasas probablemente juegan un rol en la resistencia a oxacilina en las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina.
- En 1995 Danzinger y cols, reportaron la evolución de la resistencia bacteriana a los antibióticos, los mecanismos de resistencia y clasificación de las β -lactamasas en los últimos años.
- En el 2001 García, comparo la efectividad de los principales grupos de antibióticos β -láctamicos de un inhibidor de β -lactamasas (sulbactam/ampicilina) en 73 cepas de *S. aureus*. Sus resultados muestran que el 85 % de las cepas de esta especie fueron productoras de β -lactamasas, esto demuestra que ha ocurrido un incremento importante en el número de cepas resistentes a los principales antibióticos β -láctamicos, debido a que se necesitan altas concentraciones de los antimicrobianos probados para inhibir el 90% de las cepas.
- En 1998 Graves y cols, comprobaron la solubilidad de la proteína de unión a la penicilina 2^a (Spbp2a) con antibióticos β -lactámicos en cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina.

- En el 2002 Jaimes, realizo un estudio en 296 cepas de *Staphylococcus aureus* y 212 de *Staphylococcus coagulasa negativa*, y encontró que el 100% de las cepas de MRSA y MRS coagulasa negativa fueron resistentes a la oxacilina, amoxicilina-clavulanato, ceftriaxona e imipinem. Los antibióticos más eficaces contra las capas fueron la vancomicina, teicoplanin y linezolid.
- En el 2003 Monrroy y cols., compararon la efectividad de antibióticos β -láctamicos en cepas de *Staphylococcus aureus*, obteniendo que el 85 % de las cepas son productoras de β -lactamasas, y que los antibióticos mas eficaces son cefuroxima y ceftriaxona, al igual que el inhibidor ampicilina + sulbactam para el tratamiento de las infecciones ocasionadas por esta especie.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la resistencia a antibióticos en cepas de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativa* aisladas de los catéteres de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica que acuden al servicio de hemodiálisis del Centro Médico La Raza.

Objetivos Particulares

- Determinar la susceptibilidad de las cepas a la metilina
- Determinar la concentración Mínima Inhibitoria a Penicilina, Ampicilina, Dicloxacilina, Vancomicina, Cefalotina, Cefuroxima, Ceftriaxona y Ampicilina más Sulbactam en las cepas resistentes y no resistentes a la metilina.
- Determinar la producción de β -lactamasas en las cepas identificadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes estudiados

Para el desarrollo de este trabajo se analizaron microbiológicamente los catéteres permanentes (Mahurkan) insertos en la vena subclavia de 46 pacientes de ambos sexos con Insuficiencia Renal Crónica que acudieron al servicio de Hemodiálisis del Centro Médico la Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Aislamiento e identificación de las Bacterias

En condiciones totalmente asépticas y con ayuda de hisopos estériles, se tomaron las muestras de la superficie exterior terminal de los catéteres, se depositaron en el medio de transporte Stuart y se trasladaron al Laboratorio de Análisis Clínicos de la Clínica Universitaria de la Salud Integral (CUSI), ubicada en la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, (FESI), UNAM.

Posteriormente las muestras fueron sembradas en el medio líquido de Infusión-Cerebro-Corazón (BHI) y se incubaron por 24 h a 37 °C, posteriormente las muestras se resembraron en los medios sólidos de Agar sangre, Sabouraud, S110 y Eosina Azul de Metileno (EMB) y se incubaron por 24 h a 37 °C. El crecimiento bacteriano presuntivo de los estafilococos fue identificado mediante las siguientes pruebas: Producción de coagulasa, fermentación del manitol y utilización del sistema Api-STAPH.

Detección de Meticilina

Una vez identificadas las bacterias, se determinó la susceptibilidad a la meticilina, mediante el uso de discos impregnados con 1 µg de oxacilina. Para lo cual cada una de las cepas se creció en BHI (Infusión – Cerebro – Corazón) en un tiempo de 24 h a 37°C. Posteriormente utilizando un hisopo estéril se inoculó totalmente la superficie del agar Mueller-Hinton con el cultivo bacteriano, se colocó el sensidisco de meticilina y se incubaron las cajas durante 24 horas a 37°C. Finalmente las cepas se clasificaron como sensibles o resistentes, de acuerdo al halo de inhibición, el cual se midió con un vernier (≤ 10 mm – resistente y ≥ 11 mm – sensible).

Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de los antibióticos β -lactámicos.

Posteriormente se determinó la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) a penicilina, ampicilina, dicloxacilina, cefalotina, cefuroxima, ceftriaxona, vancomicina y ampicilina más sulbactam en las bacterias por el método de dilución en placa Mueller Hinton (MH) conforme a los métodos establecidos por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (National 2001).

Para lo cual se creció cada una de las cepas bacterianas en caldo nutritivo (37 °C por 24 horas). Cada cultivo se diluyó (1:3) con caldo nutritivo estéril en el pozo del sembrador, para posteriormente hacer las replicas en cajas de MH, realizándose por duplicado cada dilución del antibiótico en el rango de

concentración de 0.20 a 2000 $\mu\text{g/ml}$. La CMI es la mínima concentración del antibiótico que no permite el crecimiento bacteriano después de incubar durante 24 horas a 37°C. La cepa de referencia que se utilizó como control para la reproducibilidad de este método fue *Staphylococcus aureus* ATCC29213. Para interpretar los datos de las CMIs se utilizaron los puntos de corte establecidos por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (National, 2001).

Detección de β -lactamasas

Para la detección de β -lactamasas se utilizaron discos impregnados con una cefalosporina cromógena nitrocefín (BBL). Este compuesto cambió de color de amarillo a rojo cuando el enlace amida del anillo β -lactámico fue hidrolizado por la β -lactamasa producida; para lo cual el disco de nitrocefín se humedeció con una gota de agua estéril y enseguida se colocó con un asa estéril una colonia aislada de la cepa *S. aureus* o de *S. epidermidis*. Se observó la ocurrencia de cambio de color durante un periodo máximo de 1-2 minutos (O' Callaghan, C. H et al., 1972).

En la tabla 2 se aprecian los antibióticos y las concentraciones utilizadas en la determinación de la CMI.

µg/ml	Concentraciones de Antibióticos (ml)							
	PE	AM	DC	CF	CXM	CRO	VAN	S + AM
2000.0	0.80000	0.4000	0.80000	0.50000	0.4000	0.4000	2.0000	0.32000
1000.0	0.40000	0.2000	0.40000	0.25000	0.2000	0.2000	1.0000	0.16000
500.0	0.20000	0.1000	0.20000	0.12500	0.1000	0.1000	0.50000	0.08000
250.0	0.10000	0.0500	0.10000	0.06250	0.0500	0.0500	0.25000	0.04000
125.0	0.05000	0.02500	0.05000	0.03125	0.02500	0.02500	0.12500	0.02000
62.5	0.02500	0.01250	0.02500	0.01563	0.01250	0.01250	0.06250	0.01000
31.3	0.01250	0.00625	0.01250	0.00781	0.00625	0.00625	0.03125	0.00500
15.6	0.00625	0.00313	0.00625	0.00391	0.00313	0.00313	0.01560	0.00250
7.8	0.00313	0.00156	0.00313	0.00195	0.00156	0.00156	0.00780	0.00125
3.9	0.00156	0.00078	0.00156	0.00098	0.00078	0.00078	0.00390	0.00063
1.95	0.00078	0.00039	0.00078	0.00049	0.00039	0.00039	0.00195	0.00031
0.97	0.00039	0.00019	0.00039	0.00024	0.00019	0.00019	0.00097	0.00015
0.48	0.00019	0.000097	0.00019	0.00012	0.000097	0.000097	0.00048	0.000077
0.24	0.000097	0.000048	0.000097	0.000061	0.000048	0.000048	0.00024	0.000038

Presentación Comercial de los Antibióticos

PE= PENICILINA Penipot: Solución Inyectable de 400,000 unidades en 2 ml.

AM= AMPICILINA Penbritin: Ampula de 500 mg en 2 ml.

DC= DICLOXACILINA Brispen: Ampula de 250 mg en 2 ml.

CF= CEFALOTINA Keflin: Ampula de 1 g en 5 ml.

CXM= CEFUROXIMA Zinnat: Ampula de 750 mg en 3 ml.

CRO= CEFTRIAXONA Rocephin: Ampula de 500 mg en 2 ml.

VAN= VANCOMICINA Vancocin: Ampula de 500 mg en 10 ml.

S+AM= SULBACTAM + AMPICILINA Unasyna: Ampolletas 125 mg de Sulbactam y 250 mg de ampicilina.

Nombre de archivo: A4
Directorio: C:\Mis documentos\TESIS\MARLEN\DOC
Plantilla: C:\WINDOWS\Application
Data\Microsoft\Plantillas\Normal.dot
Título: ANTECEDENTES
Asunto:
Autor: BASE
Palabras clave:
Comentarios:
Fecha de creación: 18/01/06 01:34 P.M.
Cambio número: 1
Guardado el: 18/01/06 01:36 P.M.
Guardado por: BASE
Tiempo de edición: 2 minutos
Impreso el: 18/01/06 01:42 P.M.
Última impresión completa
Número de páginas: 7
Número de palabras: 1,228 (aprox.)
Número de caracteres: 7,000 (aprox.)

RESULTADOS

Pacientes estudiados

La edad de los pacientes comprendida entre los 40 a 60 años. El 56.5 % de los pacientes correspondió al sexo masculino (n = 26) y el 43.5 % al femenino (n = 20), (Figura 1).

El 100% de los pacientes analizados fueron diabéticos con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en fase terminal. Todos los pacientes presentaron infección en el sitio de inserción de los catéteres, que se caracterizó por enrojecimiento, dolor y supuración de un olor desagradable.

Bacterias Identificadas

En este trabajo se aislaron bacterias en 45 (97.8%) de los 46 catéteres analizados. En la tabla 3 se aprecia que en 35 catéteres se aisló la especie de *Staphylococcus aureus* (77.8 %), en 5 catéteres se recuperó a *Staphylococcus epidermidis* (11.1 %) y en 5 se encontró la combinación de *S. aureus* más *S. epidermidis*.

El 35 % de las cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de los catéteres de los pacientes fue resistente a la meticilina (MRSA, n = 14) y el 65% sensible a la meticilina (MSSA, n = 26) (Figura 2). Para *Staphylococcus epidermidis* se detectó que el 40% de las cepas fue resistente a la meticilina (MRSE, n = 4) y el 60% sensible a la meticilina (MSSE, n = 6) (Figura 3).

Producción de β -lactamasas

El 56 % de las cepas fueron productoras de β -lactamasas, y el 44 % no produjeron β -lactamasas (Fig. 4).

Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria a antibióticos en las cepas analizadas

En la tabla 4 se aprecia que el 100% de las cepas MRSA y MSSA fueron susceptibles a la cefalotina, vancomicina y a el inhibidor de β -lactamasas ampicilina más sulbactam. Las cepas de MRSA mostraron ELEVADA RESISTENCIA a los antibióticos β -lactámicos, penicilina (100%), ampicilina (100%), dicloxacilina (100%), ceftriaxona (78.58%) y cefuroxima (50%) (tabla 4), mientras que para las cepas MSSA los porcentajes de resistencia fueron distintos, en cuyo caso, el 61.53 % de las cepas fue susceptible a la penicilina, 53.84 % susceptible a la ampicilina y dicloxacilina, respectivamente, 61.53 % susceptible a la ceftriaxona y 65.38% susceptible a la cefuroxima (tabla 4).

En la tabla 5 las cepas de MRSE mostraron ELEVADA RESISTENCIA a los antibióticos β -lactámicos, penicilina (100%), ampicilina (100%), dicloxacilina (100%), ceftriaxona (100%) y cefuroxima (50%), mientras que para las cepas MSSE el 66 % de las cepas fue susceptible a la penicilina, 50 % susceptible a la ampicilina, 50% a la dicloxacilina, 50 % a la ceftriaxona y 66 % a la cefuroxima. Los antibióticos más eficaces contra las cepas de MRSE y MSSE fueron la

cefalotina, la vancomicina y el inhibidor de β -lactamasas ampicilina más sulbactam, con el 100% de cepas susceptibles, en cada caso.

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR SEXO

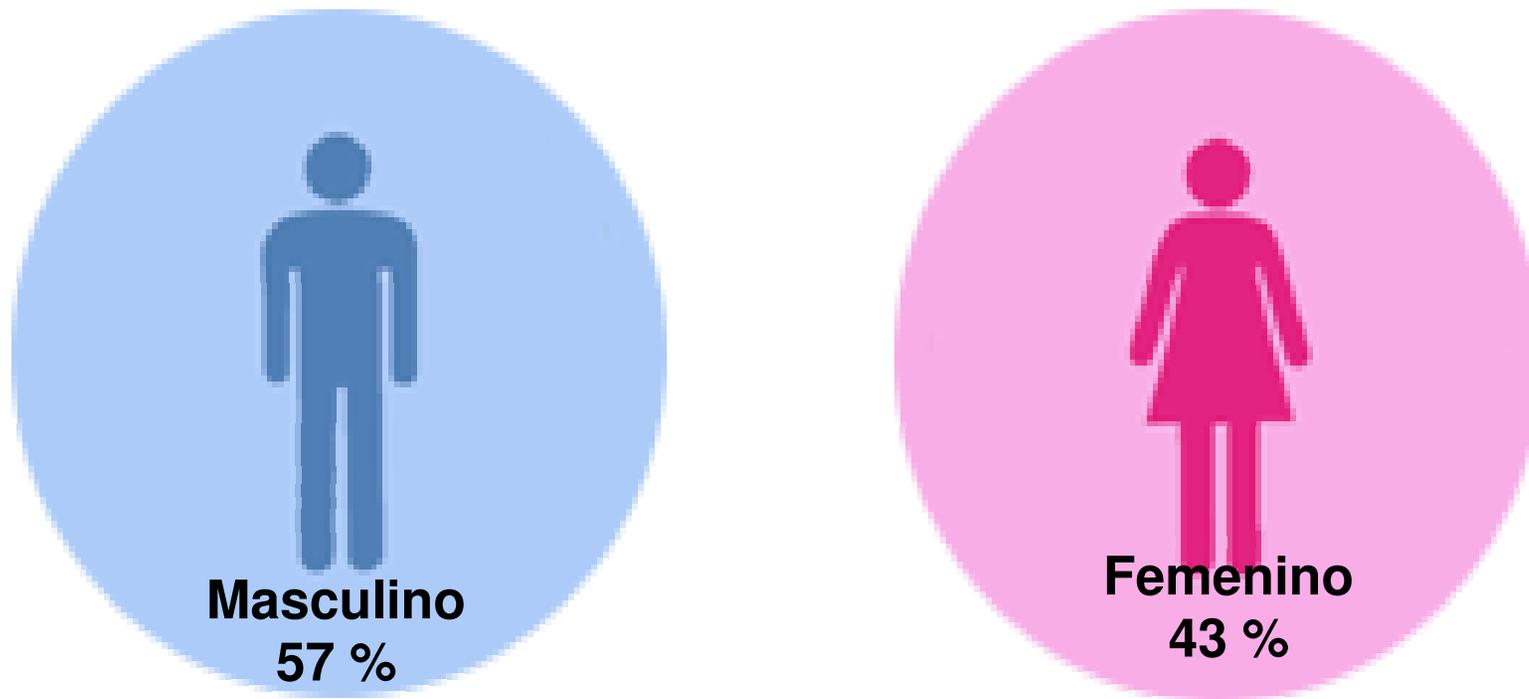


Figura 1 Distribución de los Pacientes por Sexo.

Especie	No. catéteres	Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	35	77.8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	11.1
<i>S. aureus</i> más <i>S. epidermidis</i>	5	11.1
Total	45	100

Tabla 3. Número y porcentaje de bacterias aisladas de los catéteres analizados.

Porcentajes de *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina

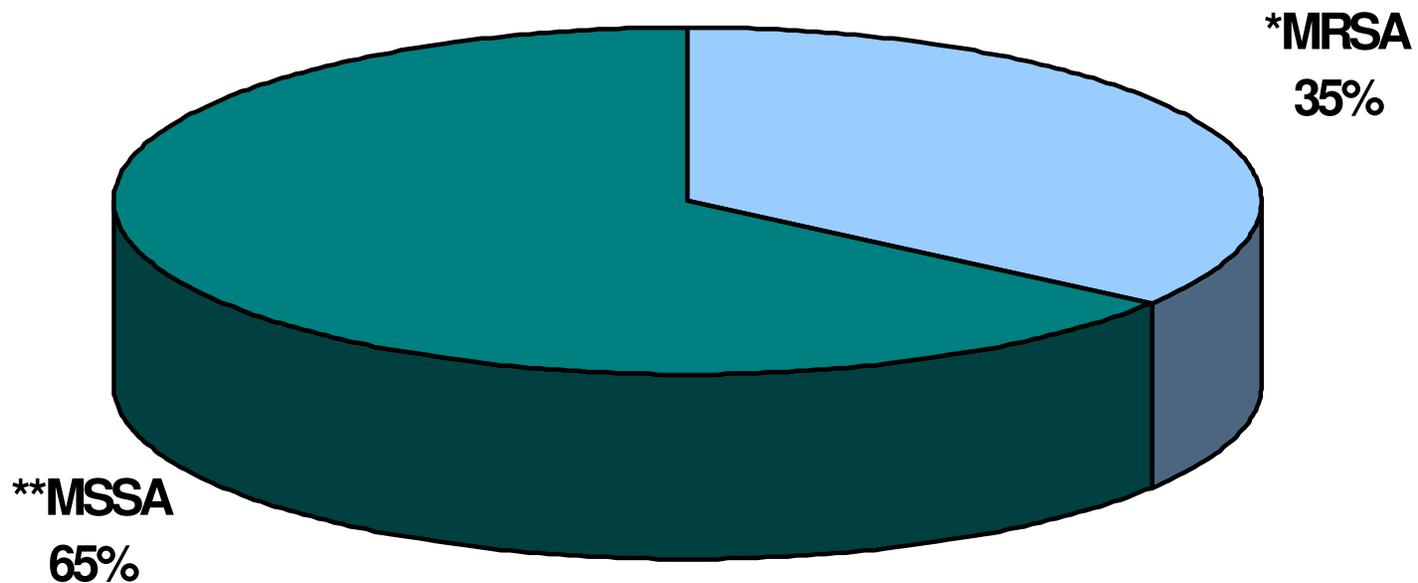


Figura 2 Porcentaje de Resistencia a Meticilina en *Staphylococcus aureus*

* MRSA= Meticilina Resistente a *Staphylococcus aureus*

**MSSA= Meticilina Sensible a *Staphylococcus aureus*

Porcentajes de *Staphylococcus epidermidis* Susceptibles a la Meticilina

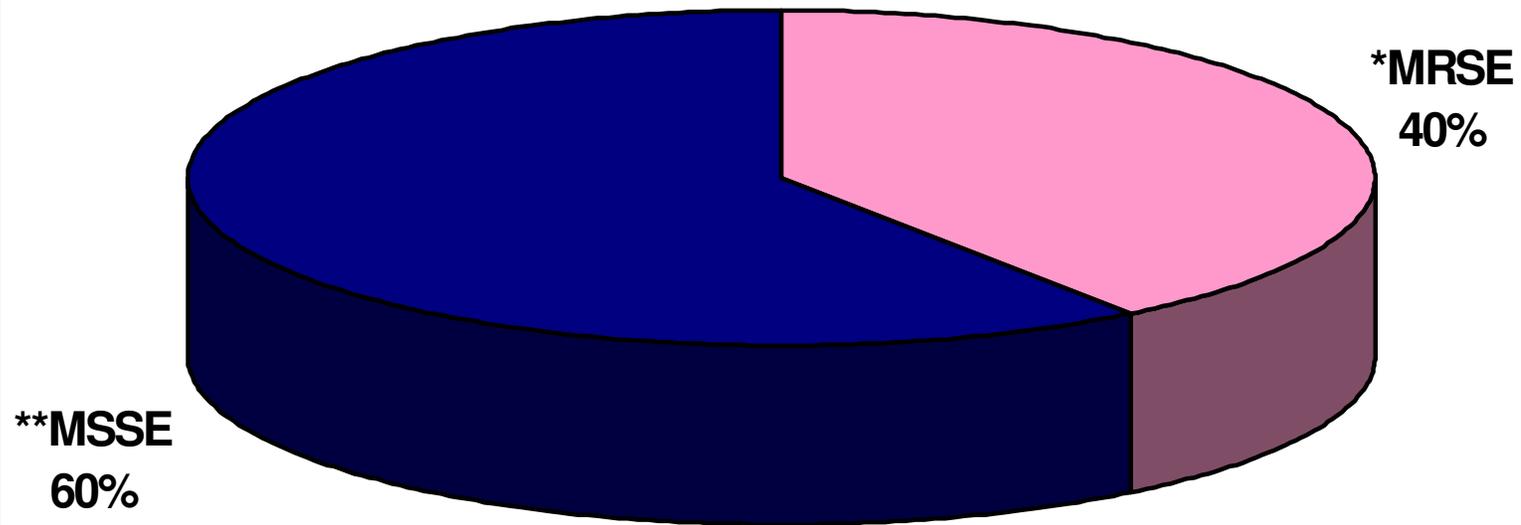


Figura 3. Porcentajes de *Staphylococcus epidermidis* susceptibles a la Meticilina

*MRSE= Meticilina Resistente a *Staphylococcus epidermidis*

**MSSE= Meticilina Sensible a *Staphylococcus epidermidis*

PRODUCCIÓN DE β -LACTAMASAS EN LAS CEPAS DE *Staphylococcus*

No
Productoras
44 %



Productoras
56 %



Figura 4 Producción de β -lactamasas en las cepas analizadas.

<i>Staphylococcus aureus</i>						
METICILINA RESISTENTES n = 14 (11 βlac+, 3 βlac -)				METICILINA SUSCEPTIBLES n =26 (10 βlac+, 16 βlac -)		
Antibióticos	CMI₅₀	CMI₉₀	% SUSCEPTIBILIDAD	CMI₅₀	CMI₉₀	% SUSCEPTIBILIDAD
Penicilina	16	34	0	0.20	1.4	61.53
Ampicilina	14	32	0	0.80	3.1	53.84
Dicloxacilina	18	38	0	0.95	3.0	53.84
Ceftriaxona	1.95	4	21.42	0.85	2.5	61.53
Cefuroxima	0.98	3.4	50	0.75	1.5	65.38
Vancomicina	0.97	1.75	100	0.80	1.2	100
Ampicilina + Sulbactam	0.78	1.75	100	0.79	1.3	100

Tabla 4. Porcentaje de susceptibilidad de las cepas MRSA y MSSA a los antibióticos probados.

n = Número de cepas bacterianas

βlac+ = β-lactamasa positiva

βlac- = β-lactamasa negativa

CMI₅₀ = Concentración de antibiótico que inhibe el 50% de las cepas bacterianas

CMI₉₀ = Concentración de antibiótico que inhibe el 90% de las cepas bacterianas

<i>Staphylococcus epidermidis</i>						
METICILINA RESISTENTES n = 4 (3 β lac+, 1 β lac -)				METICILINA SUSCEPTIBLES n = 6 (4 β lac+, 2 β lac -)		
Antibióticos	CMI₅₀	CMI₉₀	% SUSCEPTIBILIDAD	CMI₅₀	CMI₉₀	% SUSCEPTIBILIDAD
Penicilina	15	39	0	0.22	1.0	66
Ampicilina	12	28	0	0.90	3.2	50
Dicloxacilina	16	36	0	0.93	2.9	50
Ceftriaxona	2	3.5	0	0.89	2.2	50
Cefuroxima	1	3.3	50	0.82	2.8	66
Vancomicina	0.95	1.6	100	0.90	1.7	100
Ampicilina + Sulbactam	0.90	1.5	100	0.88	1.6	100

Tabla 5. Porcentaje de susceptibilidad de las cepas MRSE y MSSE a los antibióticos probados.

n = Número de cepas bacterianas

β lac+ = β -lactamasa positiva

β lac- = β -lactamasa negativa

CMI₅₀ = Concentración de antibiótico que inhibe el 50% de las cepas bacterianas

CMI₉₀ = Concentración de antibiótico que inhibe el 90% de las cepas bacterianas

DISCUSIÓN

Pacientes estudiados

El uso de catéteres en los pacientes con insuficiencia renal crónica que acuden al servicio de hemodiálisis representa el principal factor de riesgo de contraer bacteremia, la cual puede ocasionar complicaciones como shock séptico, endocarditis, osteomielitis, o abscesos epidurales (Krishnasami Z, 2002; Tanriover B; 2000). En los Estados Unidos de América anualmente se reportan de 87,500 a 350,000 pacientes con bacteremias, las cuales se han relacionado con altos índices de mortalidad (Braun BI, 2003). Se ha descrito que el tratamiento de los pacientes con bacteremia asociada a catéteres es la administración sistémica de antibióticos, el reemplazo de los catéteres o ambos (Haimi-Cohen. 2001; Boorgu R, 2000).

Uno de los patógenos más frecuentes en los pacientes que reciben hemodiálisis es *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). Durante 1995-2001 el porcentaje de pacientes que recibieron hemodiálisis a través de catéteres, en los Estados Unidos de América, aumentó de 13% a 25% (Tokars JI, 2004). En este mismo lapso el porcentaje de centros de hemodiálisis crónica de ese país que reportaron haber tratado uno o más pacientes con infecciones debidas a MRSA se incrementó de 40% a 72% (Tokars JI, 2004).

Bacterias identificadas

En nuestro estudio detectamos que 45 de los 46 cultivos de los catéteres de los pacientes fueron positivos (97.8%, Tabla 3). En 35 catéteres se aisló a *S. aureus* (77.8 %), en 5 catéteres a *S. epidermidis* (11.1 %) y en 5 se encontró la asociación de *S. aureus* y *S. epidermidis* (11.1%, Tabla 3). En este trabajo se detectó que *S. aureus* fue la especie que se aisló con mayor frecuencia; sin embargo, se ha descrito que *S. epidermidis* es el principal patógeno responsable de las bacteremias asociadas a catéteres (Jefferys, 2003). Por ejemplo, en un estudio reciente realizado en el año 2003, en la División de Nefrología de la Universidad de Alabama en Birmingham, EUA, que incluyó un protocolo de tratamiento sistémico con antibióticos a pacientes con bacteremia asociada a catéteres, se encontró que de los 141 hemocultivos realizados, 83 fueron positivos, dentro de los cuales *Staphylococcus epidermidis* se aisló en 29 catéteres y *Staphylococcus aureus* en 15 catéteres (Poole, 2004). En otro estudio similar realizado en 32 pacientes de hemodiálisis, se encontró que de los 26 pacientes con bacteremia, únicamente el tratamiento con antibióticos fue eficaz en 16 pacientes (MSSA en 4 pacientes, MRSA en 2, *Staphylococcus coagulasa* negativa en 6 pacientes y enterobacterias en 4 casos) (Vardhan A, 2002). Varios autores han reportado que la fuente principal de la bacteremia en los pacientes de hemodiálisis se debe al desarrollo de una película bacteriana en el interior de los túneles de los catéteres (Donlan RM, 2001; Donlan RM, 2002). Se ha descrito que en la formación de la película bacteriana por *S. aureus* y *S. epidermidis* se

necesita de un polisacárido adhesivo intercelular (PIA), sintetizado por enzimas codificadas por el opéron de adhesión intercelular (*ica*) (Martín LJU, 2004). Las películas bacterianas de los catéteres pueden ser erradicadas farmacológicamente mediante la administración de una solución de antibiótico con anticoagulante, sin necesidad de reemplazar el catéter (Haimi-Cohen. 2001; Boorgu R, 2000).

Se ha descrito que del 40 al 60% de los pacientes de hemodiálisis son portadores de *S. aureus* en las fosas nasales, por lo que la mayoría de las infecciones por esta bacteria son ocasionadas por la misma flora de los convalecientes (Boelaert JR, 1993).

En este estudio describimos que el 35 % de las cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de los catéteres de los pacientes con IRC fue resistente a la meticilina (MRSA, n = 14) y el 65% sensible a la meticilina (MSSA, n = 26) (Tabla 4), mientras que para *Staphylococcus epidermidis* el 40% de las cepas fue resistente a la meticilina (MRSE, n = 4) y el 60% sensible a la meticilina (MSSE, n = 6) (Tabla 5). En un estudio realizado en 94 pacientes de hemodiálisis, en el cual se determinó los factores de riesgo de las bacteremias asociadas con los diferentes tipos de accesos permanentes, como; fístulas arteriovenosas (AV) y grafts de politetrafluoroetileno (PTFE), se aisló en el 54% a MSSA, en el 22% a MRSA y en el 3% a *Staphylococcus epidermidis* (no se detectó la resistencia a la meticilina) (Bonomo RA, 1997). Nuestros datos contrastan con los reportados por Poole y cols., quienes detectaron cepas de MRSE en 29 catéteres, MRSA en 5 catéteres y a MSSA en 10 catéteres (Poole, 2004). En otro estudio realizado en 50

pacientes de hemodiálisis en el cual se determinaron los factores de riesgo de las bacteremias asociadas a catéteres, se aisló en 15 catéteres a MRSA y en 13 a MSSA (Lee SC, 2004) .

Determinación de la Concentración Mininima Inhibitoria a antibióticos en las cepas analizadas

En este trabajo describimos que las cepas de MRSA y MRSE aisladas de los catéteres de los pacientes de hemodiálisis mostraron elevada resistencia a los antibióticos β -lactámicos, penicilina, ampicilina, dicloxacilina y ceftriaxona (Tabla 4 y 5). La marcada resistencia a los antibióticos β -lactámicos detectada en nuestras cepas (MRSA y MRSE) puede deberse a la combinación de dos factores primordiales, la producción de β -lactamasas y la mutación de las PBPs (Penicillium Binding Proteín), en cuyo caso, el 78.57% de nuestras cepas MRSA (n = 14, tabla 4) y el 75% de las MRSE (n = 3, Tabla 5) fueron productoras de β -lactamasas. Se ha descrito que *Staphylococcus aureus* puede producir diferentes tipos de β -lactamasas que tienen diferentes afinidad sobre las penicilinas y cefalosporinas (Livermore NM, 2001) . Por otro lado las cepas de *Staphylococcus* spp. resistentes a la meticilina (MRSA y MRSE), contienen en el cromosoma el gen *mec*, el cual codifica para una proteína de membrana llamada PBP2a (Penicillin Binding Protein) que le confiere resistencia frente a la mayoría de los antibióticos β -lactámicos, debido a la baja afinidad que posee para estos agentes (Chambers HF; 1997). En los últimos años ha ocurrido un incremento de las cepas de *Staphylococcus* resistentes a la meticilina (MRSA y MRSE), por ejemplo en los hospitales de EUA en el año de 1975 al año de 1991 ocurrió un

incremento en el porcentaje de las cepas de MRSA del 2.4% al 29% (Archer GL, 1998). En la ciudad de México en un estudio realizado en 296 cepas de *S. aureus* y 212 de *Staphylococcus* coagulasa negativa colectadas en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría durante 1998-1999 y 127 cepas de *S. aureus* y 786 cepas de *S. coagulasa* negativa colectadas en pacientes del Hospital Infantil de México, Federico Gómez durante 1998-2000, se encontró que el 100% de las cepas de MRSA y MRS coagulasa negativa fueron resistentes a la oxacilina, amoxicilina-clavulanato, ticarcilina-clavulanato, cefepime, ceftriaxona e imipinem (Jaimes EC, 2004). En este estudio los antibióticos más eficaces contra las cepas fueron la vancomicina, teicoplanin y linezolid (Jaimes EC, 2004).

Por otro lado nuestras cepas de MSSA y MSSE que mostraron susceptibilidad moderada a penicilina, ampicilina, dicloxacilina, ceftriaxona y cefuroxima (Tabla 4 y 5, respectivamente), es fácil de entender considerando que las cepas sensibles a la meticilina carecen del gen *mec*, por lo que el principal mecanismo de resistencia que poseen frente a los β -lactámicos es el debido a la producción de β -lactamasas, en cuyo caso el 38.46% de las cepas de MSSA y el 66.66 % de las MSSE fueron productoras de β -lactamasas (Tabla 4 y 5, respectivamente).

En este estudio describimos que los antibióticos más eficaces contra las cepas resistentes a la meticilina (MRSA, MRSE) y sensibles a la meticilina (MSSA, MSSE) aisladas de los catéteres de los pacientes de hemodiálisis fueron la cefalotina, la vancomicina y a el inhibidor de β -lactamasas ampicilina más sulbactam (Tabla 4 y 5). Se ha reportado que el tratamiento de los pacientes de

hemodiálisis con bacteremia es la administración sistémica con antibióticos o el reemplazo de los catéteres (Haimi-Cohen. 2001; Boorgu R, 2000).

El notable incremento de las cepas MRSA en los hospitales de todo el mundo ha conducido al uso creciente de la vancomicina como el antimicrobiano para tratar las infecciones causadas por éstas (Jerningan JA, 1995), sin embargo, ya se han reportado cepas de *S. aureus* resistentes a la vancomicina (Chang S, 2003).

Debido a la selección de cepas de *Staphylococcus* resistentes a la vancomicina, recientemente se han utilizado nuevos protocolos en el tratamiento de los pacientes con bacteremias asociadas a catéteres. Por ejemplo en el estudio realizado por Pool y cols., en el cual se analizaron 141 pacientes con sospecha de bacteremia, en 83 de los casos, los hemocultivos resultaron positivos. En este estudio se encontró que la combinación de heparina más vancomicina-ceftazidima fue efectiva en el 76% de los pacientes (Poole CV, 2004). Recientemente se comparó la efectividad de una polisporina tópica compuesta de bacitracina, gramicidina y polimixina B, como una medida preventiva de las infecciones contra un amplio rango de bacterias Grampositivas y Gramnegativas (Lok CE, 2003). En este estudio se encontró que administración tópica de la polisporina en el interior de la parte terminal de los catéteres, redujo substancialmente la incidencia de las bacteremias y la mortalidad de los pacientes(Lok CE, 2003).

Debido a que la formación de una película bacteriana en el interior de los catéteres es la principal causa del desarrollo de las bacteremias (Donlan RM,

2001; Donlan RM, 2002), recientemente se han desarrollado protocolos de tratamiento de las bacteremias asociadas a catéteres en pacientes de hemodiálisis, que incluye la administración de soluciones de heparina con; gentamicina-citrato, taurolidina-citrato, cefazolina, ciprofloxacina y ceftazidima (Droga GK, 2002; Shan CB, 2002; Poole CV, 2004).

En este estudio ninguno de nuestros pacientes de hemodiálisis analizados presentó bacteremia, sin embargo el 97.8% de los catéteres de los pacientes se encontraron contaminados. La presencia de cepas de *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis* resistentes a la meticilina, principalmente, constituye un grave problema de salud para la población estudiada, que en determinado momento puede resultar fatal para los pacientes, por lo que es urgente que se establezcan programas de prevención que ayuden a disminuir los principales factores de riesgo de contaminación bacteriana en los catéteres de los pacientes.

Nombre de archivo: A5
Directorio: C:\Mis documentos\TESIS\MARLEN\DOC
Plantilla: C:\WINDOWS\Application Data\Microsoft\Plantillas\Normal.dot
Título: ANTECEDENTES
Asunto:
Autor: Usuario Autorizado de HP
Palabras clave:
Comentarios:
Fecha de creación: 18/01/06 01:36 P.M.
Cambio número: 2
Guardado el: 18/01/06 01:36 P.M.
Guardado por: BASE
Tiempo de edición: 0 minutos
Impreso el: 18/01/06 01:43 P.M.
Última impresión completa
Número de páginas: 17
Número de palabras: 2,284 (aprox.)
Número de caracteres:13,020 (aprox.)

CONCLUSIONES

1. El 97.8% de los pacientes diabéticos con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en fase terminal, presentaron infección en el sitio de inserción de los catéteres, que se caracterizó por enrojecimiento, dolor y supuración de un olor desagradable.
2. El 80% de las cepas perteneció a la especie de *Staphylococcus aureus* y el 20% a *Staphylococcus epidermidis*.
3. El 35% de las cepas de *Staphylococcus aureus* y el 40% de las cepas de *Staphylococcus epidermidis* fueron resistentes a la meticilina.
4. El 56% de las cepas fueron productoras de β -lactamasas y el 44% no produjeron β -lactamasas.
5. Las cepas de MRSA y MRSE mostraron elevada resistencia a los antibióticos β -lactámicos, penicilina, ampicilina, dicloxacilina, ceftriaxona y cefuroxima.
6. Los antibióticos más eficaces contra las cepas de MRSA, MSSA, MRSE y MSSE fueron la cefalotina, la vancomicina, y el inhibidor de β -lactamasas ampicilina más sulbactam, con el 100% de cepas susceptibles, en cada caso.
7. De acuerdo a los resultados obtenidos resulta importante que se establezcan programas de prevención que ayuden a disminuir los principales factores de riesgo de contaminación bacteriana en los catéteres de los pacientes.

Nombre de archivo: A6
Directorio: C:\Mis documentos\TESIS\MARLEN\DOC
Plantilla: C:\WINDOWS\Application Data\Microsoft\Plantillas\Normal.dot
Título: CONCLUSIONES
Asunto:
Autor: Usuario Autorizado de HP
Palabras clave:
Comentarios:
Fecha de creación: 18/01/06 01:37 P.M.
Cambio número: 2
Guardado el: 18/01/06 01:37 P.M.
Guardado por: BASE
Tiempo de edición: 1 minuto
Impreso el: 18/01/06 01:43 P.M.
Última impresión completa
Número de páginas: 1
Número de palabras: 172 (aprox.)
Número de caracteres:982 (aprox.)

BIBLIOGRAFÍA

1. Abraham, E. P.;Chain, E; Fletcher, C. M.; Floyer, H. W.; Gardener, A. D.; Healtley, N. G. and Jennings, M. A. 1941. Further observations on penicillin Lancet 2:177-188.
2. Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: Treatment and Prophylaxis. Am J Kidney Dis. 2004;5:779-791.
3. Amábile, C. 1988. La resistencia bacteriana a los antibióticos. Ciencia y Desarrollo. 80: 57-68.
4. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care (Consensus Statement). Diabetes Care 1999; 22: 1354-1360.
5. Archer GL. *Staphylococcus aureus*: A well-armed pathogen. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1179-1181.
6. Acher G. 2000. En: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, 2002.
7. Argeri-Lopardo. Análisis de orina. Fundamentos y Práctica. Editorial Médica. Panamericana. Argentina 1993.
8. Bernard, J.H. Diagnóstico y Tratamientos Clínicos por el laboratorio. 8ª Ed. Editorial Salvat, España 1988.

9. Bernardo, D. J. 2001. Insuficiencia Renal Crónica. Medicina. Facultad de Medicina. UNNE.
10. Boelaert JR, Van Landuyt HW, Godard CA. Nasal mupirocin ointment decreases the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteraemias in hemodialysis patients. *Nephrol. Dial Transplant.* 1993;8:235-239.
11. Bonomo RA, Rice D, Whaken C, Linn D, Eckstein E, Sales DM: Risk Factors associated with permanent access-site infections in chronic hemodialysis patients. *Infect Control Hosp. Epidemiol.* 1997;18:757-761.
12. Boorgu R, Dubrow AJ, Levin NW. Adjunctive antibiotic/anticoagulant lock therapy in the treatment of bacteremia associated with the use of a subcutaneously implanted hemodialysis access device. *ASAIO J.* 2000;46:767-770.
13. Braun BI, Kritchevsky SB, Wong ES, Solomon SL, Steele L, Richards CI, Simons BP. Preventing central venous catheter-associated primary bloodstream infections: characteristics of practices among hospitals participating in the evaluation of processes and indicators in infections control (EPIC) study. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2003;24:926-934.
14. Bryan, L. E. 1980. Mechanisms of Plasmid mediated Drug Resistance. En: Stuttard, C. And K. R. Rozee (eds) "Plasmids and Transposons: Environmental effects and Maintenance Mechanisms". Academic Press, New York. pp. 57-81.
15. CDC *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin United States 2002. *MMWR* 2002;51:565-7

16. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci. Molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:781-791
17. Chang S. C. Hsieh W. C and Luk K. T. 1995. Influence of beta-lactamase inhibitors on the activity of oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 21:81-84.
18. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover F.C, Downes F.P. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. *N Engl J Med.* 2003;348:1342-1347.
19. Centres for Disease Control and Prevention: *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51:565-567.
20. Conterno L. O. Wey S. B. Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 32-37.
21. Danzinger L. H & Pendland S. L. 1995. Bacterial resistance to beta-lactam antibiotics. *Am J Health Syst Pharm.* 52:3-8.
22. De Lencastre H, De Jonge BLM, Matthews PR, Tomasz A. Molecular aspects of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:7-24.
23. Donlan RM. Biofilm formation: A clinically relevant microbiologic process. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1387-1392.
24. Donlan RM. Biofilms: Microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis.* 2002;8: 881-890.

25. Dogra GK, Herson H, Huitchison B. Prevention of tunneled of hemodialysis catheter-related infections using catheter- restricted filing with gentamicin and citrate: A randomized controlled study. J AM Soc Nephrol. 2002;13:2133-2139.
26. Dudley M. 1995. Bacterial resistance mechanism to beta-lactam antibiotics: assessment of management strategies, Pharmacotherapy, 15;IPT 2, 95-145.
27. Edmond MB, Ocer JF, Weinbaum DL et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. Clin Infect Dis 1995; 20:1126-113
28. Echevarria JE, Ore L, Zerpa R, Campana C, Quispe V, Tamariz J, Prada A, Guerra H, Casas J. Prevalence of Methicillin Resistant Staphylococcus strains, in Hospitalized patients and susceptibility to Teicoplanin in Lima Peru. 20th International Congress of Chemotherapy. Sidney- Australia. Junio 1997. International Society of Chemotherapy.
29. Fasola, E. L., C.F. Fasching & L.R. Peterson. 1995. Molecular correlation between in vitro and in vivo activity of beta-lactam and beta-lactamase inhibitor combinations against methicillin-resistant. *Staphylococcus aureus*. J. Lab. Clin. Med. 125:200-211.
30. García, C. M. 2001. Respuesta de 73 cepas de *Staphylococcus aureus* a 6 antibióticos β -lactámicos y a un inhibidor de β -lactamasas, Sulbactam/Ampicilina. Tesis Profesional. Biólogo. FES-I. INAM. 49 p.
31. Graff, S.L. análisis de Orina, Atlas Color. Editorial Médica Panamericana. Argentina 1987.

32. Graves Woodward K. & Pratt R, F. 1998. Reaction of soluble penicillin-binding protein 2^a of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with beta-lactams and acyclic substrates: kinetics in homogeneous solution. *Biochem J.* 332: 755-761.
33. Guerra J, Sánchez I, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina en el Hospital Carrión. *Boletín de la Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales-SPEIT* 1997;6:40.
34. Haimi-Cohen Y, Husain N, Menean J, Karayalcin G, Lehrer M, Rubin LG. Vancomycin and ceftazidime bioactivities persist for at 2 weeks in the lumen in ports; Simplifying treatment of port-associated bloodstream infections by using the antibiotic lock technique. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:1565-1567.
35. Handwerger S, Raucher B, Altarac D et al. Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillin, and gentamicin. *Clin Infect Dis* 1993;16:7570-5.
36. Hartman, B. J. & A. Tomasz. 1984. Low-affinity penicillin binding protein associated with β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.* 158:513-516.
37. Hemstreet, G, R Bonner, R Hurst, and G O'Dowd. 1996. Cytology of bladder cancer. En *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*, dirigido por NJ Vogelzang, Wu Shipley, PT Scardino y DS Coffey. Baltimore: Williams & Wilkins.

38. Jaimes EC, De los Monteros LEE, Beltrán RA Epidemiology of drug resistance: The case of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci infections. 2004;44:108-112.
39. Jefferys A, Chow JSF, Suranyi MG. Acute vascular access catheters for hemodialysis complications limiting technique survival. Nephrology. 2003;8:16-20.
40. Jernigan J.A., Clemence M.A., Stott G.A., Titus M.G., Alexander C.H., Palumbo C.M. et al., Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital: one decade later. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995;16:686-696.
41. Krishnasami Z. Carlton D. Bimbo L. Management of hemodialysis catheter related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int.* 2002;61:1136-1142.
42. Lee SC, Chen KS, Tsai CJ, Lee CC, Chang HY, See LC, Kao YC, Chen SC, Wang CH. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections related to central venous catheters for hemodialysis. *Infect Control Hosp. Epidemiol.* 2004;25:678
43. Livermore DM. Antibiotic resistance in staphylococci. *Inter. J Antimicrob. Agents.* 2001; 16:S3-S10.
44. Lok CE, Stanley KE, Hux JE, Richardson R, Tobe SW, Conly J. Hemodialysis infections prevented with a polysporin ointment. *J Am Soc. Nephrol.* 2003;13:169-179.

45. Lowy F. *Staphylococcus aureus* Infections. The New England Journal of Medicine 1998; 339:520-532.
46. Lucas GM, Lechtzin N, Puryear DW et al. Vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcomes. Clin Infect Dis 1998;26:1127-1133.
47. Maclean, I. 1939. M. & B. 693 and Pneumococci. Lancet 1:562-568.
48. Martín LJV, Díez G O, Morales M, Batista N, Villar J, Claverie M F, Méndez AS. Simultaneous PCR detection of *ica* cluster and methicillin and mupirocin resistance genes in catheter-isolated *Staphylococcus*. Intern. Microbiol. 2004;7:63-66.
49. Murray, R.; Kilham, L.; Wilcox, C. & Finland, M. 1964. Development of streptomycin resistance of Gram-negative bacilli in vitro and during treatment. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med 63:470-474.
50. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically, 5th ed. approved standards. NCCLS document M7-A5. 2001. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.
51. National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse 3 Information Way. 2003. NIH Publication No. 03-4241S.
52. National Research Council. 1995. *Biological Markers in Urinary Toxicology*. Washington, DC: National Academy Press.

53. Novick, R. P. 1993. *Staphylococcus*. In: A. L. Sonenshein, J. A. Hoch & R. Losick (eds), *Bacillus subtilis* y other Gram-Positive bacteria. Biochemistry, Physiology and Molecular Genetics, American Society for Microbiology, USA. pp. 17-33.
54. O'Callaghan CH, Morris A, Kirby SM, Shingler SH. Novel method for detection of beta-lactamase by using a chromogenic cephalosporin substrate. *Antimicrob Agents Chemother.* 1972;1:283-288.
55. Peacock SJ, Curtis N, Berendt AR, Bowler IC, Winearls CG, Maxwell P. Outcome following hemodialysis catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J. Hosp. Infect.* 1999; 41(3):223-8.
56. Poole CV, Carlton D, Bimbo L, Allon M. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1237-1244.
57. Reddan D, Klassen P, Frankenfield DL. National profile of practice patterns for hemodialysis vascular access in the United States. *J AM Soc Nephrol.* 2002;13:2117-2124.
58. Roubicek C, Brunet P, Mallet MN, Dussol B, Gonzales A, Andrieu D, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: prevalence in a hemodialysis center and effect on bacteremia. *Nephrologie* 1995; 16(3): 229-232.
59. Row, J. D. 1988. *Bioquímica*. Vol. II. Ed. Interamericana. México.
60. Schrier, W. R. 1989. *Manual de Nefrología. Diagnostico y Tratamiento*. 2ª Edición. Salvat Editores. Barcelona España. p 351.

61. Shahn CB, Mittelman MW, Costerton JWS. Antimicrobial activity of a novel catheter lock solution. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46:1674-1679.
62. Siguas A, Salazar N, et al. Susceptibilidad del *Staphylococcus* en un servicio de medicina. *Boletín de la Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales-SPEIT* 1997;6:41.
63. Strasinger, S.K. *Líquidos Corporales y Análisis de Orina. Manual Moderno*, México 1991.
64. Sykes, R. B. & M. Mathew. 1976. The β -lactamases of gram-negative bacteria and their role in resistance to β -lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2:115-157.
65. Takenouchi T; Utsui Y; Ohya S & Nishino T. 1994. Role of beta-lactamase of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in resistance to first-generation oral cephalosporins both in vitro and in vivo. *J. Antimicrob Chemother.* 34: 909-920.
66. Tanriover B, Carlton D, Saddekni S. Bacteremia associated with tunneled dialysis catheters: Comparison of two treatment strategies *Kidney Int.* 2000;57:2151-2155.
67. Tokars JI, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2001. *Sem. Dial.* 2004. 17:310-319.
68. Vardhan A, Davies J, Daryanani I, Crowe A, McClelland P treatment of hemodialysis catheter-related infections. *Nephrol. Dial Transplant.* 2002;17:1149-1150.

69. Vázquez H, Luchetti A. Sensibilidad del *Staphylococcus aureus* en cultivos de heridas, esputo y úlceras, HNERM, 1997. Boletín de la Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales-SPEIT 1997;6:43.
70. Whitworth, J. M. 1990. Enfermedades Renales. Editorial El Manual Moderno. 688p.
71. Wenzel RP, Nettleman MD, Jones RN, Pfaller MA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: implications for the 1990's and effective control measures. Am J Med 1991; 91:suppl3B: 221S-227

Nombre de archivo: A7
Directorio: C:\Mis documentos\TESIS\MARLEN\DOC
Plantilla: C:\WINDOWS\Application Data\Microsoft\Plantillas\Normal.dot
Título: BIBLIOGRAFÍA
Asunto:
Autor: Usuario Autorizado de HP
Palabras clave:
Comentarios:
Fecha de creación: 18/01/06 01:37 P.M.
Cambio número: 2
Guardado el: 18/01/06 01:37 P.M.
Guardado por: BASE
Tiempo de edición: 0 minutos
Impreso el: 18/01/06 01:44 P.M.
Última impresión completa
Número de páginas: 10
Número de palabras: 1,788 (aprox.)
Número de caracteres:10,193 (aprox.)