

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO, I.A.P.
HOSPITAL "DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"**



**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN: OFTALMOLOGÍA**

**RESISTENCIA EN QUERATITIS BACTERIANA EN PACIENTES DE LA
ASOCIACION PARA EVITA LA CEGUERA EN MEXICO**

PRESENTA

DR. ARMANDO HERNANDEZ CASTILLO



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.

Autor:

Dr. Armando Hernández Castillo

Director de Tesis

Dr. Francisco Beltrán Díaz de la Vega

JURADO

Dr. Francisco Beltrán Díaz de la Vega

PRESIDENTE

Dra. Ana Aurora Lorenzo Mejía

SECRETARIO

Dr. Abelardo Rodríguez Reyes

VOCAL

Dra. Sonia Corredor Casas

VOCAL

Dra. Lilia Gil Fernández

VOCAL

DATOS DEL AUTOR

Dra. Armando Hernández Castillo

Residente De 3er año De Oftalmología

Email: armahdezcas@hotmail.com

Esta revisión fue realizada en el Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes" de la Asociación para Evitar la Ceguera en México; I.A.P., ubicado en Vicente García Torres No 46, Col. Barrio San Lucas Coyoacán 04030, México, D.F., con número telefónico 1084-1400.

AGRADECIMIENTOS

A mi Mama, gracias por tu amor y comprensión paciencia y apoyo incondicional en todo momento, por cada segundo que me dedicaste, por cada palabra de aliento y por tus decisiones firmes y duras, pero al mismo tiempo amorosas y tiernas que fueron fundamentales para construir la basa de quien soy ahora.

A mi Papa gracias por formar parte en una etapa importante de mi vida, me enseñaste muchas cosas que guardare como un tesoro preciado.

A mi Esposa Maritza, por ayudarme al final de mi formación y enseñarme la paciencia y el hambre de conocimiento, por ese apoyo en los días de tristeza, por estar conmigo cuando mas lo he necesitado y por ser esa persona incondicional a mi lado.

A mi hermano por enseñarme la fuerza para terminar todo lo que empiezo, la determinación y la valentía para resolver los problemas más complejos.

TABLA DE CONTENIDO

1. Planteamiento del problema

2. Marco teórico

3. Objetivos

4. Hipótesis

5. Justificación

6. Material y métodos

7. Resultados

8. INDICE

Introducción	1
Planteamiento del problema	2
Marco teórico	3
Objetivos	5
Hipótesis	6
Justificación	7
Material y métodos	8
Resultados	11
Discusión	17
Conclusiones	18
Bibliografía	19

INTRODUCCION

La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente caracterizado por una pobre respuesta de los microorganismos al efecto del antibiótico generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de éstos y no sólo por la presión evolutiva que se ejerce en el uso terapéutico.

Desde el principio de la era antibiótica los fenómenos de resistencia a estas sustancias han sido descritos. Cabe destacar la importancia inicial de cepas de *Staphylococcus aureus* capaces de degradar la penicilina y la posterior aparición de esta misma bacteria con resistencia a la metilina. Inicialmente el problema fue resuelto con el descubrimiento o síntesis de nuevas sustancias que eran capaces de controlar las bacterias con este fenómeno, y aparecen medicamentos como los aminoglucósidos, macrólidos, glicopéptidos, entre otros. Sin embargo, esto no es suficiente y cada vez aparecen nuevos mecanismos que son difíciles de controlar por estos medicamentos. Se ha encontrado que la prevalencia de organismos patógenos humanos resistentes a los antibióticos es cada vez mayor, pero el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos que controlen éstos es mucho más lento ¹⁰

Desde el inicio mismo de la era antibiótica (aparición de la penicilina) se ha descrito el fenómeno de la resistencia, se destaca en los años sesenta la aparición de la resistencia a la metilina y posteriormente diversos mecanismos de resistencia a los betalactámicos (betalactamasas de espectro extendido, neumococo resistente a la penicilina) y a vancomicina (*Enterococcus vancomicino* resistente, *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina) y la descripción de los diversos mecanismos de resistencia a las quinolonas ¹¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿Cuáles son las bacterias más resistentes a tratamiento antimicrobiano en la APEC?
- ¿Cuales son los agentes antibacterianos con mayor resistencia en la APEC en queratitis bacteriana?

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES GENERALES

RESISTENCIA:

Se entiende por resistencia, el mecanismo mediante el cual la bacteria puede disminuir la acción de los agentes antimicrobianos.¹

TIPOS DE RESISTENCIA

Natural o intrínseca. Es una propiedad específica de las bacterias y su aparición es anterior al uso de los antibióticos, como lo demuestra el aislamiento de bacterias resistentes a los antimicrobianos, de una edad estimada de 2000 años encontradas en las profundidades de los glaciares de las regiones árticas de Canadá.²

Además, los microorganismos que producen antibióticos son por definición resistentes. En el caso de la resistencia natural todas las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antibióticos y eso les permite tener ventajas competitivas con respecto a otras cepas y pueden sobrevivir en caso que se emplee ese antibiótico³

Adquirida. Constituye un problema en la clínica, se detectan pruebas de sensibilidad y se pone de manifiesto en los fracasos terapéuticos en un paciente infectado con cepas de un microorganismo en otros tiempos sensibles.³ La aparición de la resistencia en una bacteria se produce a través de mutaciones (cambios en la secuencia de bases de cromosoma) y por la transmisión de material genético extracromosómico procedente de otras bacterias. En el primer caso, la resistencia se transmite de forma vertical de generación en generación. En el segundo, la transferencia de genes se realiza horizontalmente a través de plásmidos u otro material genético móvil como integrones y transposones; esto último no solo permite la transmisión a otras generaciones, sino también a

otras especies bacterianas.^{1, 4} De esta forma una bacteria puede adquirir la resistencia a uno o varios antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con estos.

La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente caracterizado por una mala respuesta parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de éstos y no sólo por la presión evolutiva que se ejerce en el uso terapéutico.¹⁰

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

La resistencia del ciprofloxacino y levofloxacino contra *Staphylococcus aureus* en infecciones corneales ha aumentado esto es importante por el hecho que son dos fármacos que se usan comúnmente en la clínica para este tipo de infecciones^{6, 7}

Moxifloxacino al 0.5% y el ciprofloxacino al 0.3% tuvieron una eficacia similar en el tratamiento de queratitis por *Pseudomona Aeruginosa*. Moxifloxacino y vancomicina tuvieron similar eficacia en tratamiento de agentes resistentes a la ciprofloxacino. Con estos resultados se propone el uso de quinolonas de cuarta generación como antibióticos de amplio espectro en el tratamiento de queratitis bacteriana⁸.

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Determinar los agentes microbianos más frecuentes causantes de queratitis bacteriana en nuestro medio así como la resistencia antibiótica que desarrollan.

Objetivos Específicos:

- Determinar cual es el agente bacteriano más resistente
- Determinar cual es el agente antimicrobiano que produce mayor resistencia

HIPÓTESIS

Hipótesis General

- El agente antibacteriano que mayor resistencia produce es la tobramicina y las sulfas

Justificación

Se ha encontrado una alta incidencia de resistencia bacteriana en nuestro medio debido al uso indiscriminado de agentes antimicrobianos. Se intenta identificar que agente etiológico es el que más resistencia genera para con esto poder lograr un mejor control epidemiológico de queratitis infecciosas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar y duración

El estudio y recopilación de datos se llevó a cabo en las instalaciones del Hospital Asociación para Evitar la Ceguera en México durante los meses de junio a septiembre del 2009.

Población

Se incluyeron los expedientes de pacientes examinados en el Hospital Asociación para Evitar la Ceguera de enero de 2008 a julio de 2009, los cuales fueron seleccionados bajo el criterio de cultivo positivo a algún agente bacteriológico. Fueron incluidos 104 pacientes de 316, sin distinción de sexo con cultivo positivo. Se buscaron los expedientes en base a la estadística del laboratorio de microbiología de la APEC, anotándose todos los expedientes en que se pidió cultivo.

Unidad de Observación

El análisis de las variables principales se obtuvo de los expedientes de los pacientes.

Método de muestreo

Reclutamiento retrospectivo de todos los casos.

Obtención de la Población

Se anotaron los números de expediente la edad, el sexo, el agente bacteriano. En base a los números de cada paciente se solicitaron solo los expedientes con cultivo positivo. De los expedientes se extrajeron los antibiogramas completos y los diagnósticos de cada paciente, así como su ocupación.

Sujetos de estudio:

Expedientes de pacientes con queratitis bacteriana y cultivo positivo para algún agente bacteriano.

Criterios de inclusión

1. Todas las edades.
2. Ambos sexos.
3. Cultivo positivo.

Criterio de exclusión

1. Cultivo negativo
2. Cultivo positivo para *Staphylococcus epidermidis* por considerarse flora normal
3. Pacientes sin expediente
4. Pacientes sin antibiograma

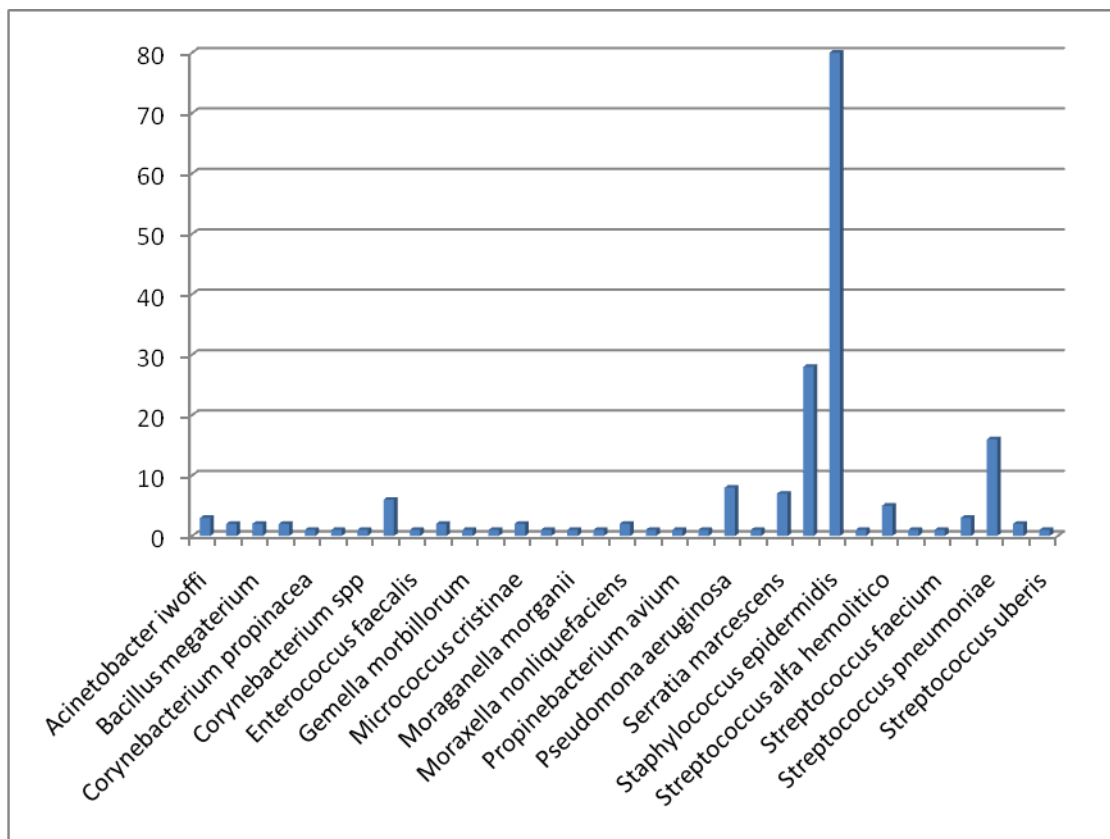
Método estadístico

Se realizó el análisis estadístico según lo siguiente:

1. Revisión de los datos previos al análisis
2. Descripción de los sujetos estudiados

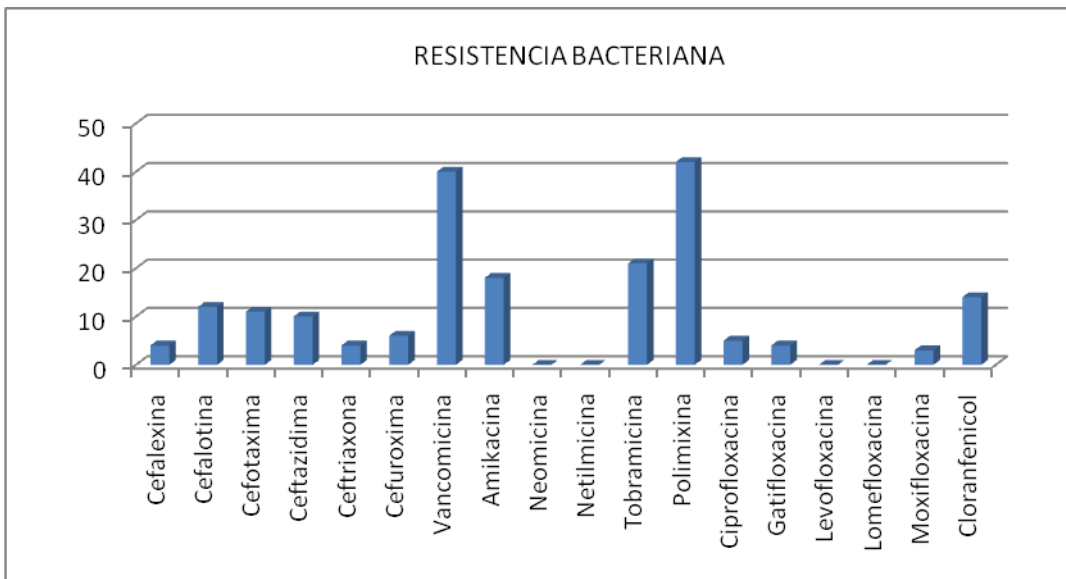
RESULTADOS

Se analizaron en total 91 expedientes de los cuales fueron 104 agentes bacterianos encontrados. De estos fueron 45 de sexo masculino y 46 de sexo femenino. Se encontró que la bacteria más frecuente es el *Staphylococcus epidermidis* con un total de 64, y no se tomaron en cuenta por ser considerados flora normal. *Staphylococcus aureus* fue el agente patógeno más frecuente con un total de 29, en segundo lugar fue el *Streptococcus pneumoniae* con 16, en tercer lugar fue *Pseudomona aeruginosa* con 8 y *Serratia* también con 6.

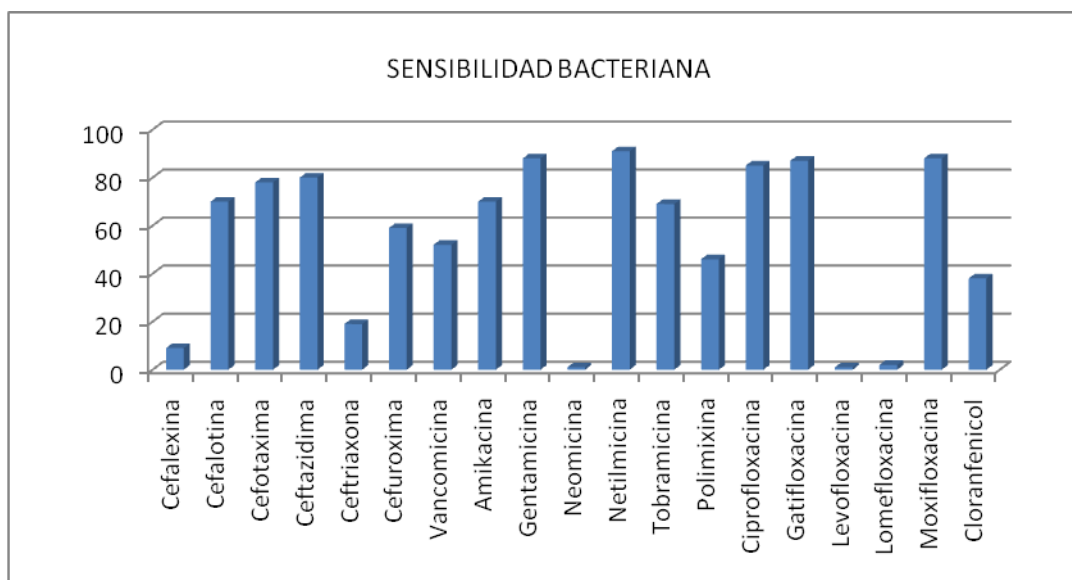


En cuanto a los fármacos más usados en la APEC se encontró que la polimixina es el agente antimicrobiano con más resistencia con un total de 42

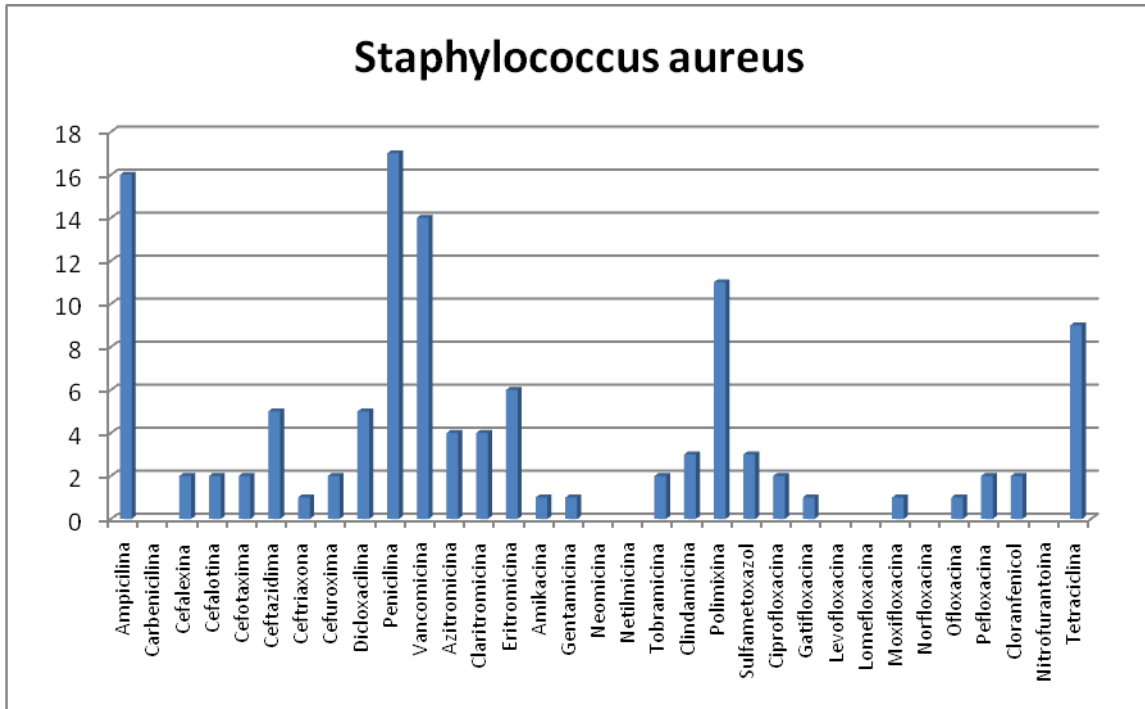
casos, en segundo lugar fue la vancomicina con 40 casos, después tobramicina con 21 casos, amikacina con 18 casos y cloranfenicol 14 casos.



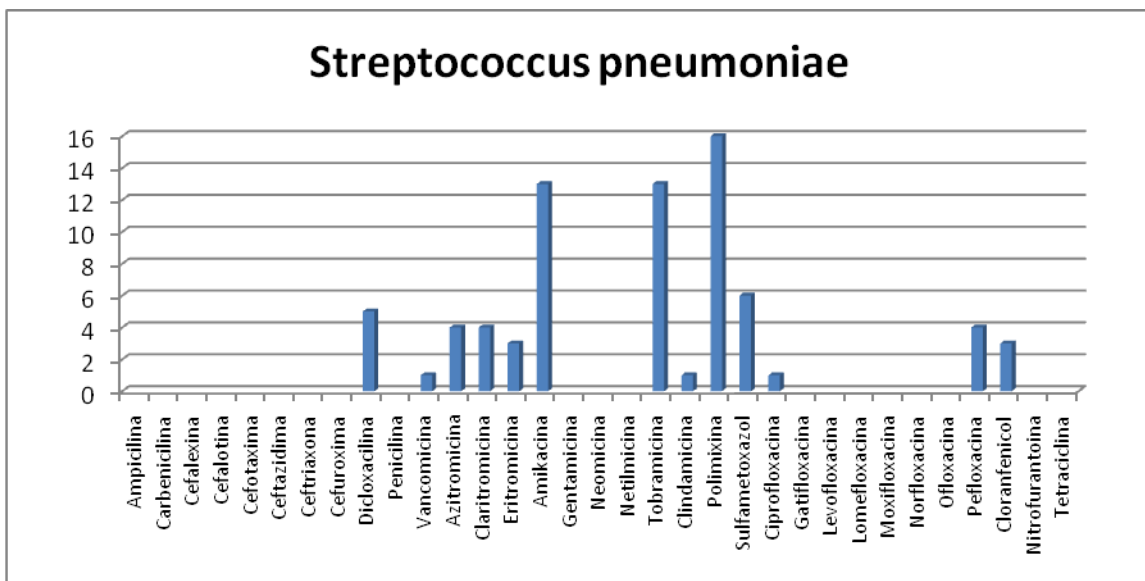
En cuanto a la sensibilidad bacteriana se encontró que el antibiótico más sensible fue la netilmicina con 91 casos en segundo lugar con 88 casos tenemos a la gentamicina y a moxifloxacino y después con 87 casos tenemos a gatifloxacino.



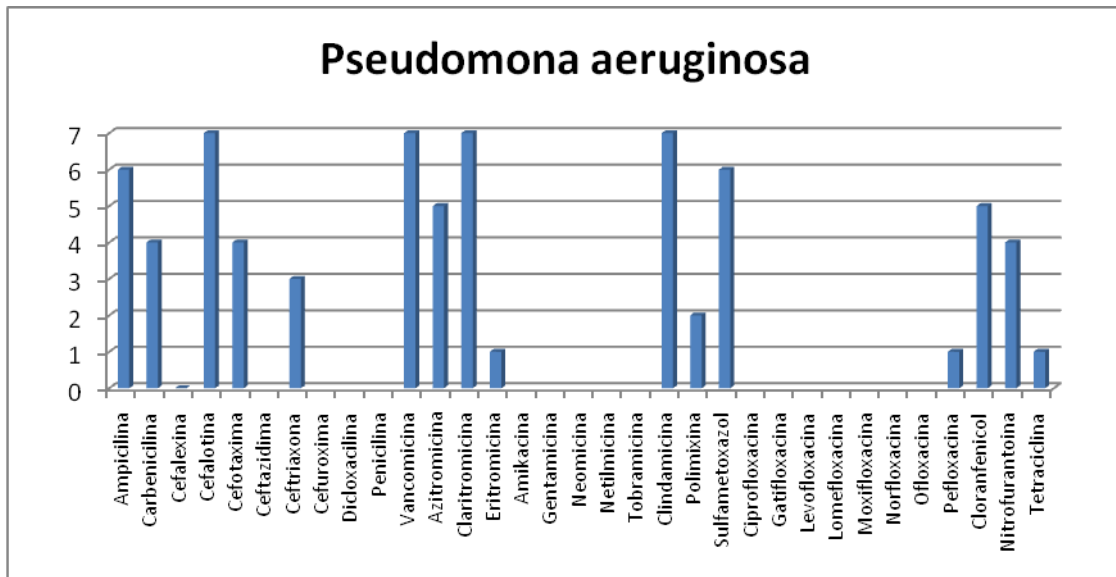
El *Staphylococcus aureus*, es el agente más frecuente en nuestro medio, tiene una resistencia importante a vancomicina con 14 casos, polimixina con 11, eritromicina con 6 y ceftazidima con 5.



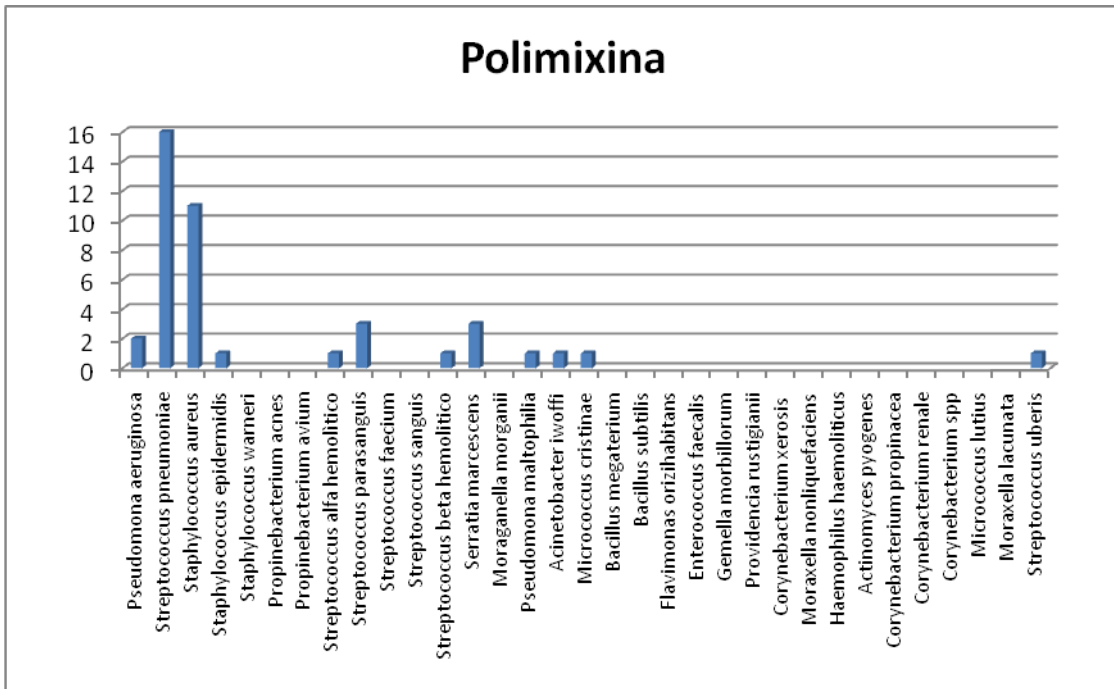
Se obtuvo que el *Streptococcus pneumoniae* fue más resistente a polimixina con 16 casos, en segundo lugar tobramicina y amikacina con 13 para ambos casos.



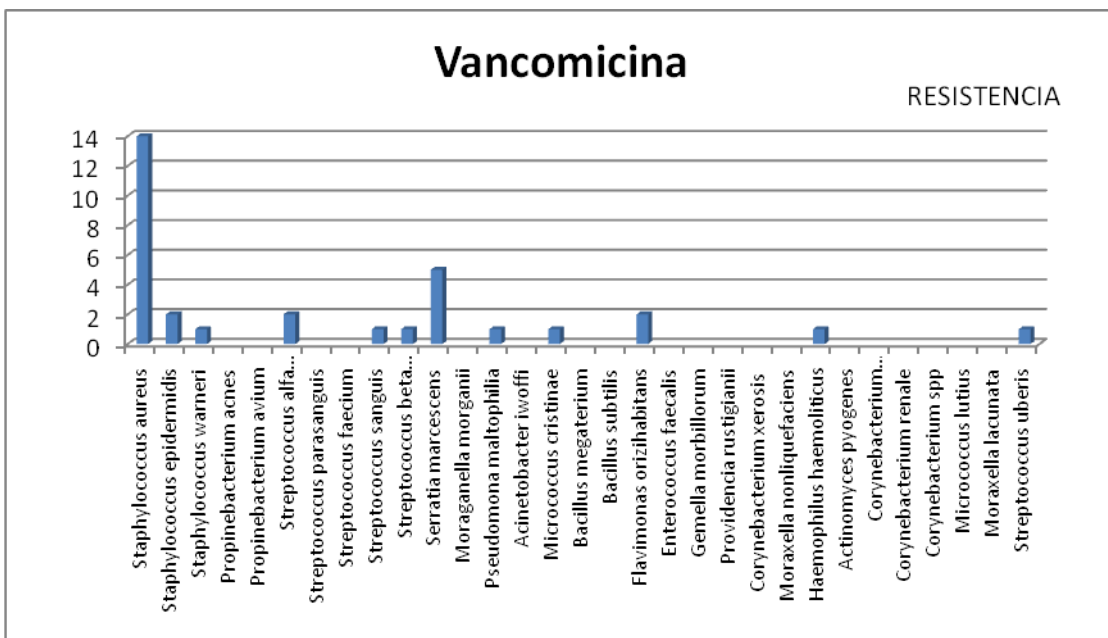
Se encontró que *Pseudomona aeruginosa* como era de esperarse por ser un agente bacteriano gram negativo tiene una resistencia contra vancomicina, cefalotina con 7 casos, después sigue cloranfenicol con 5 casos y cefotaxima con 4 casos de resistencia.



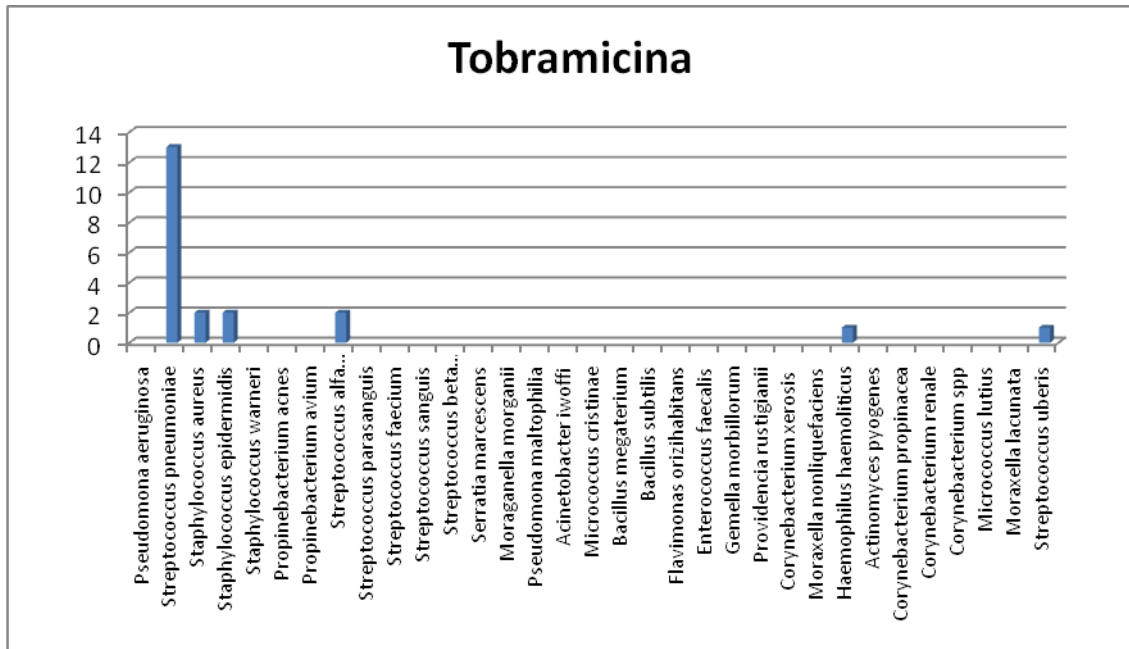
En cuanto al análisis por agente antibiótico se encontró que el fármaco que genera mas resistencia Polimixina con 42 casos, de los cuales 16 fueron de *Streptococcus pneumoniae*, 13 fueron de *Staphylococcus aureus*, después fueron *Streptococcus parasanguis* y *Serratia Marcescens* con 3 casos cada uno



Otro antibiótico con alta resistencia fue vancomicina con 40 casos y dentro de los microorganismos más resistentes al mismo fueron *Staphylococcus aureus* con 14, posteriormente *Serratia marcescens* con 5, y *Streptococcus alfa hemolítico* y *Flavimonas Orizhabitans* con 2 casos cada uno.



La tobramicina tuvo 21 casos de resistencia bacteriana, entre los cuales estuvieron los siguientes agentes: *Streptococcus pneumoniae* con 13, y posteriormente *Staphylococcus aureus* con 2 casos.



DISCUSION

En cuanto al *Staphylococcus aureus*, es el agente más frecuente en nuestro medio y en este estudio tenía una alta resistencia a la vancomicina, cabe aclarar que este medicamento no es utilizado para este agente microbiano y que el antibiótico usado para esta bacteria que genera más resistencia es la ceftazidima.

Refiriéndose a la *Pseudomona* tiene alta resistencia a la vancomicina, el cual tampoco es un fármaco específico para este agente y encontramos también que tiene una resistencia alta a cefalosporinas de segunda y tercera generación.

Tenemos también la alta resistencia de la polimixina, aunque este es un fármaco poco usado en queratitis bacterianas.

La vancomicina un antibiótico de amplio espectro usado con frecuencia, tiene alta resistencia a *Staphilococcus* aunque esto es esperable también tiene una resistencia alta a *Serratia* que es un agente gram negativo.

CONCLUSIONES

Al analizar los resultados encontrados se observó que existen fármacos de uso muy común que tienen una alta resistencia antibiótica, pero aparte se encontraron medicamentos que se usan como última alternativa de tratamiento que genera alta resistencia por parte de los microorganismos. Esto nos lleva a pensar que se están utilizando fármacos que no están atacando con eficacia a los agentes biológicos más comunes. En este caso encontramos a la polimixina y tobramicina, fármacos de uso muy común en la consulta externa de nuestro hospital el cual ha generado una resistencia amplia en agentes muy comunes. Otro caso es el de la vancomicina que es un fármaco que utilizamos como alternativa final en forma reforzada y que aparentemente no daría los resultados esperados pues se ha generado resistencia.

Otra cuestión importante encontrada en nuestro estudio es que la netilmicina un fármaco de reciente uso en nuestro medio tiene una escasa resistencia y una sensibilidad muy alta.

Esto nos lleva a pensar que, el uso indiscriminado de antibióticos y la mala elección de los mismos ante cualquier sospecha de infección bacteriana está provocando que aumente la resistencia a ellos y la vida promedio de cada fármaco disminuya. Esto es una cuestión peligrosa pues los fármacos que creemos más potentes para combatir ciertos agentes infecciosos en este momento no deberían ser los que primero se usen.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cordiés Jackson L, Machado Reyes LA, Hamilton Cordiés ML. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. *Acta Med* 1998;8(1):13-27.
2. Hart CA. La resistencia a los antibióticos. ¿un problema creciente? *Br Med J (Ed Latinoam)* 1998;6:147-8.
3. Couvalin AJ. El final de la edad de oro de los antibióticos. *Ther Nat* 1988; 314(3):50-2.
4. Guerra B. Antimicrobial resistance and spread of class 1-Integrans among Salmonella Serotipes.
5. Vancomycin prophylaxis and emerging resistance: are ophthalmologists the villains? *American Journal of Ophthalmology*, Volume 131, Issue 3, Pages 371-376 Y. Gordon
6. Human corneal stromal tissue concentration after consecutive doses of topically applied 3.3% vancomycin Cahane et al. *Br J Ophthalmol* 2004;88:22-24.
7. Ciprofloxacin and levofloxacin resistance among methicillin-sensitive staphylococcus aureus isolates from keratitis and conjunctivitis *American Journal of Ophthalmology*, Volume 137, Issue 3, Pages 453-458 F. Marangon, D. Miller, M. Muallem, A. Romano, E. Alfonso
8. Comparative Efficacy of Topical Moxifloxacin Versus Ciprofloxacin and Vancomycin in the Treatment of P. aeruginosa and Ciprofloxacin-Resistant MRSA Keratitis in Rabbits Aliprandis, Elias MD; Ciralsky, Jessica BA; Lai, Hong PHD, MPH; Herling, Irvin DVM; Katz, Harold R MD
9. Antimicrobial management of presumed microbial keratitis: guidelines for treatment of central peripheral ulcers. HGB Bennett, J Hay, C M Kirkness. *Br. J Ophthalmol.* 1998; 82; 137-145
10. *Resistencia bacteriana, supervivencia del más apto*, Iladiba, vol. XII, septiembre, 1998.

11. Burke A. *Antibiotic Resistance*. Medical Clinic of North America 84(6):November, 2000.

12. Trexler M. *et cols. Antibacterial therapy. Principles of selection and use of antibacterial agent*. Infectious Disease clinic of North America, June 2000;14(2).