



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**Prevalencia de bacterias y su sensibilidad
antimicrobiana en muestras de secreciones
biológicas de pacientes del Instituto
Nacional de Pediatría**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

VÍCTOR IRVING MARROQUÍN CANALES

DIRECTOR DE TESIS: Q.F.B. Patricia Arzate
Barbosa

ASESOR DE TESIS: M. en C. Roberto Cruz
González Meléndez



MÉXICO., D.F.

ABRIL 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A la gran Universidad Nacional Autónoma de México que me dio el regalo más valioso, la educación. A los todos profesores que me guiaron en este maravilloso camino, regalándome sus conocimientos y soportándome aún sin ser algo cercano para ellos.

A todos los grandes amigos que tuve la fortuna de conocer (y soportar) ya que en los momentos más duros y difíciles me ayudaron a salir adelante haciendo lo mejor que saben hacer, sacarme una sonrisa y reír juntos a carcajadas de esos problemas, que si bien no tenían solución, se hacían más soportables. Sí, a ti Tania, Ariana, Beatriz, Maritza, Claudia, Norma, Lupe, Laura, Antonio, et al. por si se toman la molestia de leer este trabajo (o mínimo este apartado).

Al Instituto Nacional de Pediatría, a su laboratorio de bacteriología, a los compañeros que me enseñaron el trabajo que se hace fuera de la escuela; pero en especial a la Q.F.B. Patricia por permitirme ser parte de su equipo y al obsequiarme este trabajo del cual aprendí demasiado, usted fue un enorme pilar para que se llevara a cabo, además por todas sus enseñanzas, sus consejos, sus comentarios constructivos, su paciencia, su tiempo y su dedicación para conmigo, en verdad estoy demasiado agradecido.

A mis sinodales M. en C. Roberto, Q.F.B. Venecia, M. en C. Fabiola y M. en C. Ángel, por el tiempo que me regalaron para revisar y corregir las tonterías que escribí, además por compartir sus conocimientos ya que (si no lo recuerdan) fui su alumno en alguna etapa de la carrera, GRACIAS.

DEDICATORIA

A Guadalupe, mi MADRE, además de agradecerle infinitamente, le dedico este trabajo, y por llevarme de la mano y enseñarme el camino, además por toda la paciencia que me ha tenido desde el momento que comencé a darle molestias, gracias a ella soy lo que actualmente soy y porque es una gran guerrera demostrando su temple y que las puede todas 😊. Siguiendo con la familia, a mis abuelos por las enormes molestias que les he ocasionado, además de que también fueron parte importante en mi formación como persona y sus ánimos para seguir estudiando, he aquí el resultado.

A mis hermanos Karla, Jersaid, Mario e Iván, esperando hacer un buen papel como hermano mayor, aconsejándoles que la mejor manera de ser feliz es luchar por lo que uno desea, sin importar que las cosas se pongan turbias o diferentes a lo planeado, lo que les digo es que se arriesguen y no lo abandonen, total que es de la vida sin un poco de aventura y sufrimiento, disfruten esto a lo que llamamos vida, éxito.

Abril, nunca me olvidaría de ti, te dedico esto así como tú me has dedicado muchísimos momentos que me han hecho maravillosamente feliz, tenemos muchos sueños juntos, es momento de comenzarlos y realizarlos, esperando con ansias las experiencias que viviremos juntos en el futuro, te amo.

Soy una persona de pocas palabras. . .

... el motivo por el que me hago llamar por mi nombre de infancia es para recordarme que un científico tiene que ser como un niño. Si ve algo, debe decir lo que es, tanto si se trata de lo que esperaba ver como si no. Primero, ver; luego, pensar; y después, comprobar. Pero siempre hay que ver primero. Si no, sólo se ve lo que uno espera ver. Muchos científicos lo olvidan. No se puede ser científico si a uno le importa que la gente piense que está loco...

Douglas Adams

“Hasta luego y gracias por el pescado” (cuarto libro de la trilogía de *La guía del autoestopista galáctico*).

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. RESUMEN.....	2
3. MARCO TEÓRICO	4
Microbiota normal.....	4
Bacterias patógenas	6
Factores de virulencia.....	7
Vías De Transmisión.....	19
3.1 INFECCIONES EN SECRECIONES.....	22
Infección de herida quirúrgica (IHQ)	23
Infecciones de piel	25
Infecciones de mucosas	27
Infecciones por dispositivo	28
3.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES AISLADOS EN SECRECIONES	29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29
Familia <i>ENTEROBACTERIACEAE</i>	32
<i>Staphylococcus aureus</i>	35
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	38
<i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Enterococcus faecium</i>	39
3.3 ANTIBIÓTICOS.....	41
Mecanismos de acción.....	41
Mecanismos de resistencia	46
Resistencia a los antibióticos β -lactámicos	51
Resistencia a glucopéptidos.....	58
Resistencia a aminoglucósidos	60
Resistencia a las quinolonas.....	61
Resistencia a los macrólidos y lincosamidas	61

3.4 INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD.....	64
Tipos de infecciones nosocomiales	65
Factores para el desarrollo de la infección	66
Factores influyentes en la manifestación de las infecciones nosocomiales....	68
El agente microbiano.....	68
Vulnerabilidad de los pacientes.....	69
Factores ambientales	70
Resistencia bacteriana	70
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	71
5. HIPÓTESIS.....	71
6. OBJETIVOS.....	72
7. DISEÑO EXPERIMENTAL	73
8. MATERIALES	75
9. MÉTODO	76
10. RESULTADOS	82
11. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	108
11.1 ANÁLISIS DEL TOTAL DE MUESTRAS.....	108
11.2 ANÁLISIS DE RESULTADOS DE SENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS.....	112
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	112
<i>Enterobacter cloacae</i>	113
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	113
<i>Escherichia coli</i>	115
<i>Staphylococcus aureus</i>	116
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	117
<i>Enterococcus faecalis</i>	118
<i>Enterococcus faecium</i>	118
12. CONCLUSIONES.....	119
13. LOGROS Y ALCANCES	120
14. REFERENCIAS.....	121

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Gráfica 1. Total de muestras de pacientes internos y externos	78
1.1. Tipo de secreción de pacientes internos	79
1.2. Tipo de secreción de pacientes externos.....	79
1.3. Resultados de las muestras de secreciones enviadas por servicio hospitalario	80
1.4. Resultados de las muestras de secreciones enviadas por servicio hospitalario	80
1.5. Total de bacterias identificadas en muestras de secreciones de pacientes internos	81
1.6. Total de bacterias identificadas en muestras de secreciones de pacientes externos	82
<u>Tabla I.</u> Bacterias aisladas según su morfología	82
Gráfica 2. Bacterias identificadas en secreciones de piel de pacientes internos.....	83
2.1. Resultados del cultivo de secreciones de piel enviadas por servicio	83
<u>Tabla II.</u> Bacterias identificadas en secreciones de piel encontradas por servicio	84
Gráfica 3. Bacterias identificadas en secreciones de piel de pacientes externos	85
3.1. Resultados del cultivo de secreciones de piel enviadas por servicio	85
<u>Tabla III.</u> Bacterias identificadas en secreciones de piel encontradas por servicio	85

Gráfica 4. Bacterias identificadas en secreciones de herida quirúrgica de	
pacientes internos	86
4.1. Resultados del cultivo de secreciones de herida quirúrgica enviadas por	
servicio	86
<u>Tabla IV.</u> Bacterias identificadas en secreciones de herida quirúrgica	
encontradas por servicio	87
Gráfica 5. Bacterias identificadas en secreciones de herida quirúrgica de	
pacientes externos	88
5.1. Resultados del cultivo de secreciones de herida quirúrgica enviadas por	
servicio	88
<u>Tabla V.</u> Bacterias identificadas en secreciones de herida quirúrgica	
encontradas por servicio	88
Gráfica 6. Bacterias identificadas en secreciones de dispositivo de pacientes	
internos	89
6.1. Resultados del cultivo de secreciones de dispositivo enviadas por	
servicio	89
<u>Tabla VI.</u> Bacterias identificadas en secreciones de dispositivo encontradas	
por servicio hospitalario	90
Gráfica 7. Bacterias identificadas en secreciones de dispositivo de pacientes	
externos	91
7.1. Resultados del cultivo de secreciones de dispositivo enviadas por	
servicio	91
<u>Tabla VII.</u> Bacterias identificadas en secreciones de dispositivo encontradas	
por servicio	91

Gráfica 8. Bacterias identificadas en secreciones de mucosa de pacientes	
internos	92
8.1. Resultados del cultivo de secreciones de mucosa enviadas por	
servicio	92
<u>Tabla VIII.</u> Bacterias identificadas en secreciones de mucosa encontradas	
por servicio	93
Gráfica 9. Bacterias identificadas en secreciones de mucosa de pacientes	
externos	94
9.1. Resultados del cultivo de secreciones de mucosa enviadas por	
servicio	94
<u>Tabla IX.</u> Bacterias identificadas en muestras de secreciones de mucosa	
encontradas por servicio	94
Gráfica 10. Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de <i>Pseudomonas</i>	
<i>aeruginosa</i> en muestras de secreciones internas y externas	95
<u>Tabla X.</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aislada en los diferentes tipos	
de muestras	95
Gráfica 11. Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de <i>Enterobacter cloacae</i>	
en muestras de secreciones internas y externas	96
<u>Tabla XI.</u> <i>Enterobacter cloacae</i> aislada en los diferentes tipos	
de muestras	96
Gráfica 12. Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	
en muestras de secreciones internas y externas	97
<u>Tabla XII.</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i> aislada en los diferentes tipos	
de muestras	97

Gráfica 13. Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de <i>Escherichia coli</i> en muestras de secreciones internas y externas	98
<u>Tabla XIII.</u> <i>Escherichia coli</i> aislada en los diferentes tipos de muestras	98
<u>Tabla XIIIa.</u> Mecanismos de resistencia presentes en cepas aisladas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Escherichia coli</i>	99
Gráfica 14. Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de <i>Staphylococcus aureus</i> en muestras de secreciones internas y externas	100
<u>Tabla XIV.</u> <i>Staphylococcus aureus</i> aislado en los diferentes tipos de muestras	100
Gráfica 15. Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de <i>Staphylococcus epidermidis</i> en muestras de secreciones internas y externas	101
<u>Tabla XV.</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i> aislado en los diferentes tipos de muestras	101
<u>Tabla XVa.</u> Mecanismos de resistencia presentes en cepas aisladas de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Staphylococcus epidermidis</i>	99
Gráfica 16. Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de <i>Enterococcus faecalis</i> en muestras de secreciones internas y externas	102
<u>Tabla XVI.</u> <i>Enterococcus faecalis</i> aislado en los diferentes tipos de muestras	102
Gráfica 17. Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de <i>Enterococcus faecium</i> en muestras de secreciones internas y externas	103
<u>Tabla XVII.</u> <i>Enterococcus faecium</i> aislado en los diferentes tipos de muestras	103

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el control y la prevención de enfermedades)

TLR: Toll-like receptor (Receptores tipo Toll)

IL-1: Interleucina 1

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha (Factor de necrosis tumoral alfa)

MHC II: Major histocompatibility complex class II (Complejo mayor de histocompatibilidad de clase II)

TCR: T cell receptor (receptor de células T)

APC: Antigen-presenting cell (Célula presentadora de antígenos)

IHQ: Infección de Herida Quirúrgica

SEPE: Síndrome Estafilocócico de la Piel Escaldada

OMA: Otitis Media Aguda

SCN: Estafilococos Coagulasa Negativos

Agar TSI: Tri Sugar Iron (Agar triple azúcar hierro)

ASC5%: Agar Sangre de Carnero al 5%

TSST-1: Toxic Shock Syndrome Toxin (Toxina-1 del síndrome del shock tóxico)

NaCl: Cloruro de Sodio

H₂O₂: Peróxido de Hidrógeno

PBP: Penicillin Binding Proteins (Proteínas de unión a penicilina)

BLEE: β -Lactamasa de Espectro Extendido

β MLSb: Resistencia inducible a Macrólidos, Lincosamidas y Estreptogramina B

CLA: Ácido clavulánico

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes

UTI: Unidad de Terapia Intensiva

INP: Instituto Nacional de Pediatría

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

Agar SIM: Agar Sulfuro Indol Motilidad

BD ID: Becton Dickinson Identification

BD AST: Becton Dickinson Antimicrobial Susceptibility Testing

AK: Amikacina

AM: Ampicilina

FEP: Cefepime

CAZ: Ceftazidime

CRO: Ceftriaxone

CIP: Ciprofloxacina

IPM: Imipenem

MEM: Meropenem

STX: Trimetoprim/Sulfametoxazol

TZP: Piperacilina/Tazobactam

CZ: Cefazolina

CC: Clindamicina

GM: Gentamicina

FOX: Cefoxitina

P: Penicilina

TE: Tetraciclina

VA: Vancomicina

DAP: Daptomicina

LZP: Linezolid

1. INTRODUCCIÓN

El control de las infecciones contraídas en las unidades de atención a la salud debe de ser una prioridad para todos los países, ya que si se mantiene un bajo índice de estas infecciones se lograrían disminuir los altos gastos económicos que se generan y de manera más importante proporcionar una buena atención a la salud que repercuta en aumentar el bienestar de los pacientes.

Alrededor del mundo se han establecido diferentes estrategias para combatir la propagación de los diferentes agentes etiológicos que causan infecciones dentro de los hospitales, y gracias a esto se ha logrado controlar en alguna medida el contagio entre pacientes y personal de salud, pero aun con todo esto, dichos agentes han encontrado la manera de adaptarse a las nuevas medidas establecidas, es por ello que se debe de mejorar constantemente las técnicas para su control. Si a esto se le suma el aumento y aparición de nuevos mecanismos de resistencia cada vez más complejos hacia diferentes antibióticos, incluyendo los de últimas generaciones, los gastos futuros que se invertirán en el sector salud a nivel mundial podrían aumentar considerablemente.

El presente estudio pretende aportar datos estadísticos sobre la prevalencia y resistencia antimicrobiana de las bacterias aisladas en muestras de secreciones biológicas obtenidas de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con el fin de ayudar a prevenir y controlar la propagación de bacterias con gran resistencia y de esta manera actuar en el rápido mejoramiento en la salud de los pacientes.

2. RESUMEN

El principal reto que presentan todas las instituciones de salud a nivel mundial es el control de las infecciones nosocomiales ya que esta condición además de llevar problemas económicos a dichas instituciones debido a que se amplían las estancias hospitalarias de los pacientes, el aumento de las pruebas adicionales de laboratorio, el gasto en medicamentos para combatir la infección, también afectan el estado de salud de los pacientes y familiares.

Con todo lo realizado en este estudio se pudo obtener un panorama amplio sobre las bacterias que se aíslan de los cultivos de secreciones y su sensibilidad hacia los antibióticos empleando tanto técnicas manuales como automatizadas del sistema BD Phoenix 100; de tal forma que fue posible tener datos epidemiológicos sobre las 502 muestras de secreciones de herida quirúrgica, de dispositivo, de piel y de mucosas. En este aspecto fue posible identificar y hacer un comparativo entre las muestras de secreciones obtenidas de pacientes internos así como de pacientes externos y con esto observar el comportamiento de las bacterias más frecuentes en el ámbito hospitalario; ya que se encontraron diferencias sobre la frecuencia de aislamiento de una bacteria, así como su sensibilidad antimicrobiana en estos dos tipos de pacientes.

Las bacterias con mayor porcentaje de aislamientos en las muestras de pacientes internos fueron *Pseudomonas aeruginosa* (14%), *Staphylococcus aureus* (14%), *Staphylococcus epidermidis* (12%), *Escherichia coli* (11%), *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae* (8%), *Enterobacter cloacae* y *Enterococcus faecium* (3%)

y en pacientes externos fueron *Staphylococcus aureus* (23%), *Escherichia coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (10%), *Staphylococcus epidermidis* (9%), *Pseudomonas aeruginosa* (7%), *Enterobacter cloacae* (6%), *Klebsiella pneumoniae* (5%). De esta manera se observa una diferencia en la prevalencia de las bacterias dependiendo del tipo de paciente.

En las pruebas de sensibilidad, se observó una mayor sensibilidad de las bacterias hacia los diferentes grupos de antibióticos, en especial de bacilos Gram negativos (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*), aisladas de pacientes externos con respecto a las bacterias de pacientes internos. En el 100% de las cepas de *Staphylococcus aureus* y de las de *Staphylococcus epidermidis* se identificó la presencia del gen *mecA* (mutación en proteínas de unión a penicilina [PBP]) como el principal mecanismo de resistencia en ambos tipos de pacientes; mientras que para *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* se encontró un alto porcentaje de cepas que presentaron BLEE (β -lactamasa de espectro extendido) como principal mecanismo de resistencia en pacientes internos.

Debido a la gran rapidez con la que las bacterias se adaptan al medio hospitalario es de enorme importancia el seguimiento, por parte de las instituciones de salud, de los agentes causantes de las infecciones y de la respuesta hacia los antimicrobianos que se administran al paciente, comprendiendo así que dichas infecciones pueden ser ocasionadas principalmente por agentes patógenos intrahospitalarios, los cuales pueden ser transmitidos por diferentes mecanismos hacia los pacientes y el personal de la salud.

3. MARCO TEÓRICO

Microbiota normal

Un cuerpo humano típico contiene 1×10^{13} células corporales y alberga alrededor de 1×10^{14} células bacterianas (10 veces más células bacterianas que humanas).

La biota normal es el conjunto de microorganismos que se encuentran en sitios particulares del cuerpo humano en individuos sanos. La biota transitoria es aquella que se establece y coloniza sin producir enfermedad. La biota residente es la que se encuentra en forma invariable por semanas o meses en un sitio particular^{1, 2}.

Tan solo determinadas superficies del cuerpo humano (piel, conjuntiva, cavidad nasal, boca, tracto gastrointestinal y genitales) poseen una microbiota bacteriana normal (**cuadro 1**). El crecimiento de la biota normal del cuerpo humano es muy importante en la microbiología diagnóstica, sobre todo para determinar la importancia clínica de los microorganismos que se aíslan de las muestras de los pacientes. La colonización puede ser el último paso en el establecimiento de una relación prolongada, mutuamente beneficiosa (comensalismo) o inofensiva entre un colonizador y el huésped humano. Por otra parte puede ser el primer paso en el proceso de desarrollo de una infección y una enfermedad, esto último dependiendo de las características del huésped y del microorganismo. La infección es la invasión o colonización del cuerpo por microorganismos patógenos; la enfermedad aparece cuando la infección produce algún cambio del estado de salud. La enfermedad es un estado anormal en el que parte del cuerpo (o todo el cuerpo) no está ajustado en forma adecuada o es incapaz de realizar las funciones normales^{3, 4}.

En general los miembros de la biota transitoria tienen poco significado, mientras la biota residente normal permanezca intacta. Sin embargo, si la biota residente se altera, los microorganismos transitorios pueden colonizar, proliferar y producir enfermedad.

Cuadro 1. Miembros de la microbiota normal según la región anatómica del cuerpo⁵.

Región anatómica	Microbiota	Defensa del huésped
Piel	<p>Estafilococos: (<i>S. epidermidis</i>, <i>S. hominis</i>, <i>S. capitis</i>, <i>S. auricularis</i>, <i>S. haemolyticus</i>, <i>S. simulans</i>, <i>S. xylosus</i>, <i>S. warneri</i>, <i>S. lugdunensis</i>)</p> <p><i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i></p> <p><i>Corynebacterium jeikeium</i>,</p> <p><i>Propionibacterium acnes</i></p> <p><i>Streptococcus</i> sp, <i>Micrococcus</i> sp</p> <p><i>Acinetobacter calcoaceticus</i>,</p> <p><i>Alicycium sp</i></p>	<p>-Resequedad</p> <p>-Ácidos grasos</p> <p>-Sudor (Lisozimas, y elevadas concentraciones de NaCl)</p> <p>- Descamación</p>
Nariz	<p><i>Staphylococcus aureus</i>,</p> <p><i>Staphylococcus epidermidis</i>,</p> <p>Difteroides</p>	<p>-Moco</p> <p>-Cilios</p> <p>-Vibrisas</p> <p>-Estornudo</p>
Boca	<p><i>Streptococcus mutans</i>, <i>Streptococcus sanguis</i></p> <p><i>Streptococcus salivarius</i></p> <p><i>Neisseria flavescens</i>, <i>Neisseria subflava</i></p> <p><i>Neisseria sicca</i></p> <p><i>Actinomyces israelii</i></p> <p><i>Lactobacillus casei</i>, <i>Lactobacillus acidophilus</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p><i>Haemophilus parainfluenzae</i></p> <p><i>Bacteroides</i> sp</p> <p><i>Treponema denticola</i>, <i>Treponema orale</i></p> <p><i>Mycoplasma salivarium</i></p> <p><i>Candida</i> sp</p>	<p>-Saliva (humecta, lisozimas, lactoferrina, lactoperoxidasas)</p>

Garganta	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus sp</i> , <i>Neisseria sp</i> , Difteroides	-Tos -Espujo
Oído	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Corynebacterium sp</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	-Cerumen -Constitución anatómica
Conjuntiva	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Propionibacterium sp</i> , <i>Corynebacterium sp</i> , <i>Streptococcus</i> <i>sp</i> , <i>Micrococcus sp</i> , Difteroides	-Lágrimas (humectan, lisozimas, lactoferrinas)
Aparato genito- urinario	<i>Staphylococcus sp</i> , <i>Micrococcus sp</i> , <i>Enterococcus sp</i> , <i>Lactobacillus sp</i> , <i>Bacteroides sp</i> , <i>Pseudomonas sp</i> , <i>Proteus sp</i> , <i>Klebsiella sp</i> , Difteroides en la uretra; <i>Lactobacillus sp</i> , <i>Bacteroides sp</i> , <i>Staphylococcus sp</i> , <i>Streptococcus sp</i> , <i>Clostridium sp</i> , <i>Candida albicans</i> , en la vagina.	-Micción -Orina -Mucosa vaginal -Fluidos vaginales y seminales (acidez, lactoferrina)
Tracto Gastrointestinal	<i>Escherichia coli</i> , <i>Bacteroides sp</i> , <i>Fusobacterium sp</i> , <i>Lactobacillus sp</i> , <i>Enterococcus sp</i> , <i>Bifidobacterium sp</i> , <i>Enterobacter sp</i> , <i>Citrobacter sp</i> , <i>Proteus sp</i> , <i>Klebsiella sp</i> , <i>Pseudomonas sp</i> , <i>Candida sp</i>	-Mucosa gastrointestinal -Tránsito intestinal (peristaltismo) -Acidez gástrica -Flora comensal bacteriana -Enzimas duodenales -Bilis

Bacterias patógenas

Los microorganismos que causan infecciones y enfermedades se denominan patógenos y las características que les permiten causar enfermedad se denominan factores de virulencia. La mayoría de estos factores protegen al

microorganismo contra el ataque del huésped. Los términos patogenicidad y virulencia reflejan el grado de capacidad de causar enfermedad de un microorganismo; es decir, un microorganismo de patogenicidad elevada muy probablemente cause enfermedad cuando se encuentre con el huésped³. La virulencia es una medida cuantitativa de la patogenicidad y se mide por el número de microorganismos necesarios para causar una enfermedad, es decir, es el grado de patogenicidad.

Factores de virulencia

Los factores de virulencia bacterianos son componentes estructurales o producidos por bacterias que le permiten al microorganismo perjudicar al huésped. Algunos están asociados con la célula mientras que otros pueden ser extracelulares.

1.- Adhesinas: Su función principal es la adherencia. La mayoría de las adhesinas son proteínas, pero también están implicados carbohidratos y ácidos teicoicos. La naturaleza química de los receptores no se conoce con el mismo detalle debido a la mayor dificultad de aislamiento pero se sabe que dos de los receptores más comunes, la manosa y la fibronectina, se encuentran presentes ampliamente en las superficies de las células epiteliales humanas. La mayoría de las bacterias expresan más de un tipo de adhesinas tipo fimbrias. Las adhesinas que no son fimbrias son denominadas adhesinas afimbriales y algunos ejemplos son: proteínas de membrana externa de las bacterias Gram negativas, ácidos lipoteicoicos de bacterias Gram positivas y proteínas F y M de *Streptococcus* sp.

La adherencia es un proceso específico en el que intervienen las estructuras de la superficie celular bacteriana (adhesinas) y los receptores complementarios de la superficie de las células huésped (**Figura 1**); y es un paso necesario para la patogenicidad bacteriana, ya que si no se adhieren, suelen ser eliminadas por secreciones mucosas y otros líquidos que bañan las superficies de los tejidos^{6, 7, 8}.

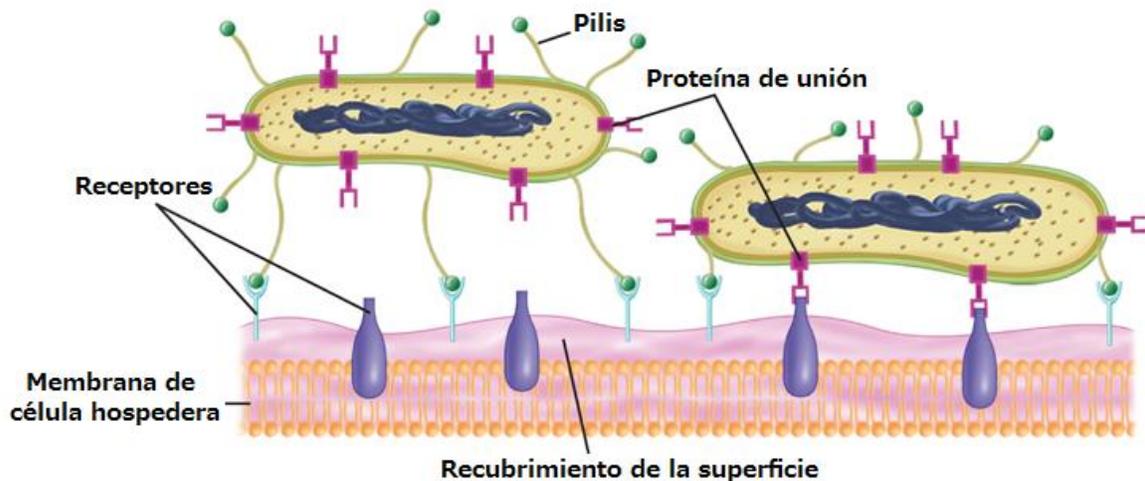


Figura 1. Unión de las proteínas de unión (adhesinas) a la superficie de las células hospederas. (Modificado de: Kenneth R, George R, William D, Nafees A, Plorde J. Sherris medical microbiology. 5ª ed. McGraw Hill Professional; 2010.).

2.- Biopelículas (biofilms): En ellas, las bacterias se encuentran englobadas por una membrana viscosa de polisacáridos que mantiene a las células unidas entre sí y a la superficie; la composición exacta varía según los microorganismos presentes, pero, por lo general, consta de polisacáridos, proteínas, glucolípidos y ADN bacteriano. Pueden estar formadas por una sola especie de bacterias o por varias especies en conjunto. Algunas veces participan los hongos, incluidas las

levaduras (**Figura 2**). Algunas de las bacterias de la biopelícula exhiben gran resistencia a los antimicrobianos frente a la misma cepa de bacterias cultivadas en caldo, lo que ayuda a explicar la razón por la que es tan difícil tratar las infecciones en las que participan biopelículas. Las biopelículas colonizan estructuras como dientes, catéteres, prótesis extensibles, lentes de contacto, alveolos, entre otros. Los expertos de los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) estiman que el 65% de las infecciones bacterianas humanas se relacionan con biopelículas^{1,7,9}.

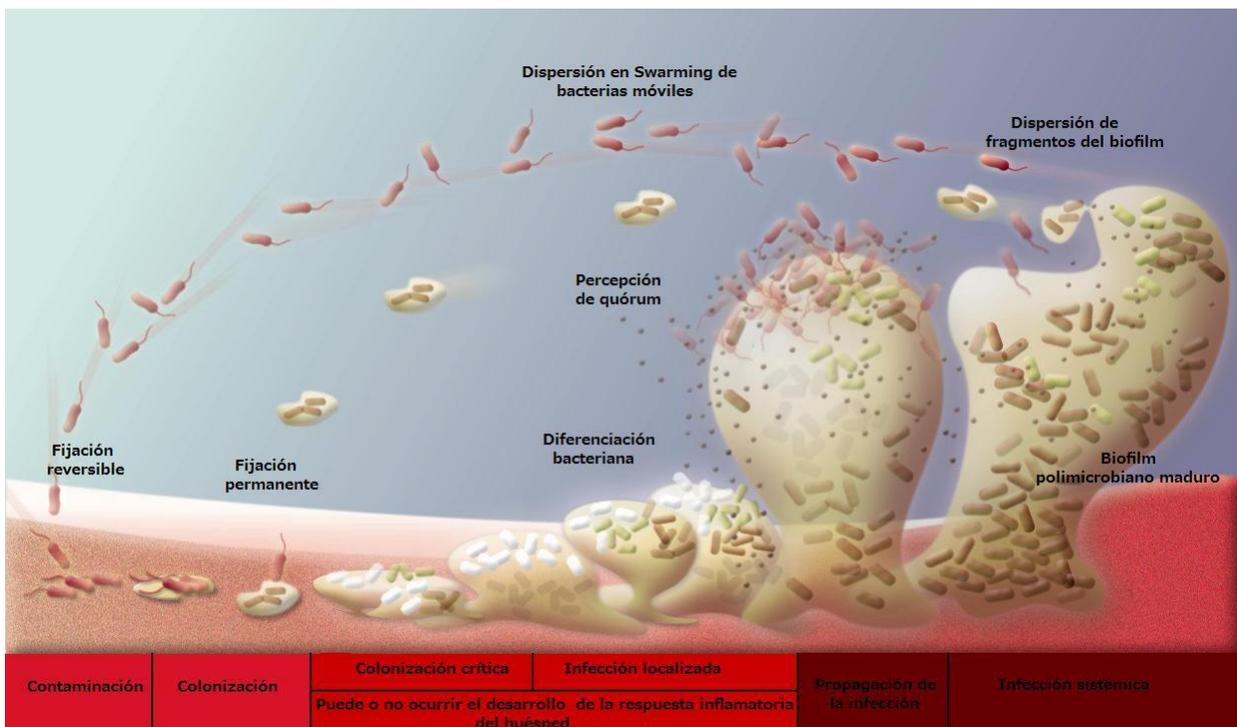


Figura 2. Formación de una biopelícula polimicrobiana (Modificado de: Phillips L, Wolcott D, Fletcher J, Schultz S. Biofilms Made Easy. Wound International. 2010;1(3)).

3.- Cápsula: Por lo general están formadas de polisacáridos que forman una capa homogénea, uniforme y bien definida alrededor del cuerpo bacteriano. Su principal papel es la de proveer protección a la bacteria frente a las respuestas inmunitaria

y fagocitaria del huésped, ya que no puede ser opsonizada por C3b y de esta manera evita ser fagocitada. La cápsula es denominada como antígeno K^{6, 7, 9}.

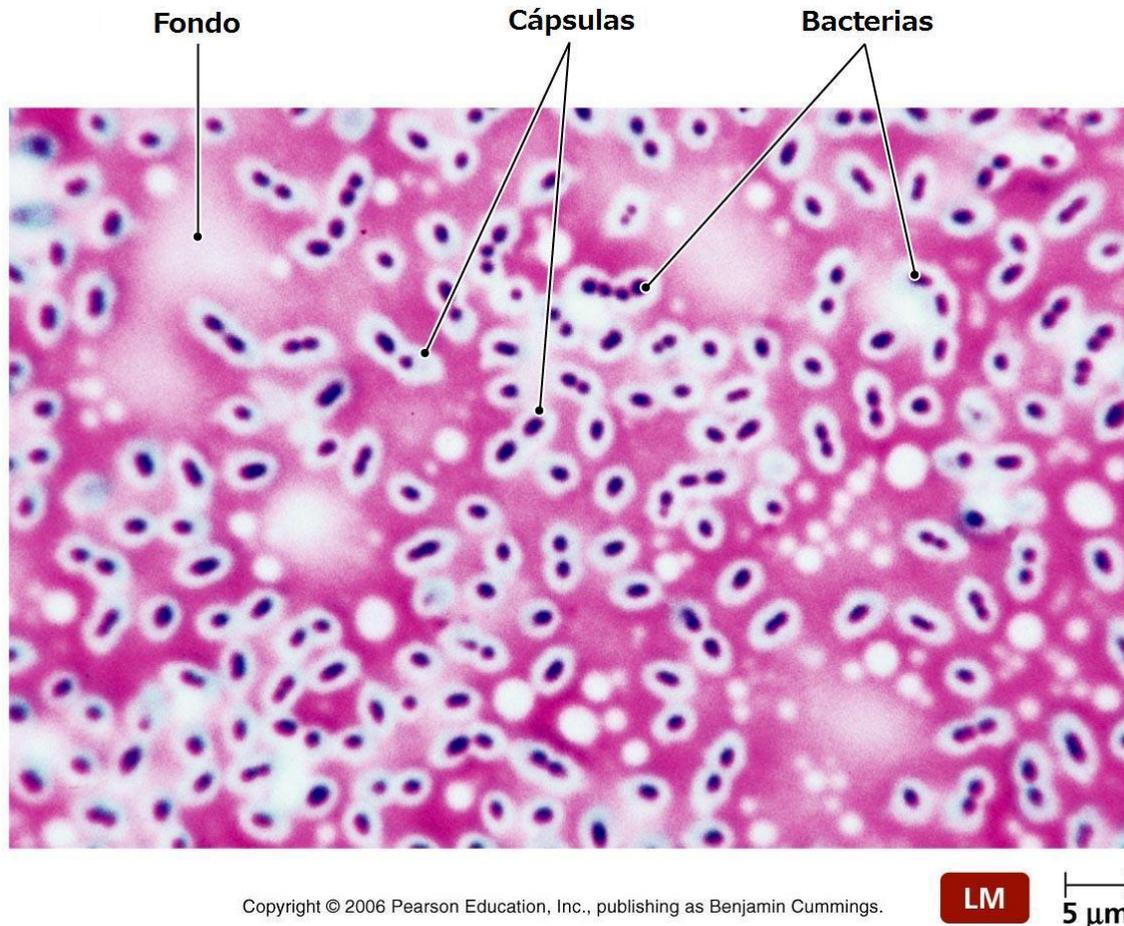


Figura 3. Observación microscópica de la tinción de una bacteria que presenta cápsula. Disponible en: <http://academic.pgcc.edu/~kroberts/Lecture/Chapter%204/gramstain.html>

4.- Glicocálix: es una malla de polisacárido no forme, su principal función es la adherencia. El glicocálix participa en la adherencia bacteriana a las superficies en su entorno, lo que incluye células hospedadoras.

5.- Sideróforos: Son péptidos de bajo peso molecular cuya función es la captación del hierro; debido a la alta afinidad del sideróforo por el Fe^{3+} es posible

que puedan competir no sólo por el hierro libre, sino también arrebatarlo de las fuentes de reserva del hospedador como es la ferritina, lactoferrina y otros compuestos que contengan hierro. Uno de los principales grupos de sideróforos consiste en derivados del ácido hidroxámico (-CONH₂OH), los cuales producen la quelación intensa de Fe³⁺. Algunos ejemplos son: enterobactina (tipo fenolato) y aerobactina (tipo hidroxamato). *Escherichia coli* produce tanto la enterobactina como la aerobactina, esta última es más efectiva en la competencia por el hierro ya que se une a la albúmina y de esta forma obtener todo el hierro necesario.

En las bacterias Gram positivas el complejo sideróforo-Fe³⁺ es reconocido por proteínas específicas ancladas en la membrana plasmática y posteriormente transportado al interior de la célula por el complejo ABC(ATPasa de tipo ABC (ATP binding cassette))-dependiente de permeasas. En bacterias Gram negativas el complejo sideróforo- Fe³⁺ es transportado activamente hacia el interior de la célula por la acción de proteínas específicas que se encuentran en la membrana externa, el periplasma y la membrana interna. Una vez en el citoplasma, el hierro se libera y el sideróforo puede salir de la célula y utilizarse de nuevo para el transporte de hierro (**Figura 4**). Las bacterias Gram negativas carecen de un gradiente de iones o ATP establecido para generar la energía requerida para el transporte. Este requerimiento energético es obtenido a través del acoplamiento de la fuerza protón de la membrana citoplásmica a la membrana externa a través de las proteínas TonB, ExbB y ExbD.

Las bacterias pueden adquirir el hierro directamente del grupo hemo por tres mecanismos diferentes, debido a que esta forma de captación es similar al de un sideróforo se le denomina hemóforo^{9,10,11}.

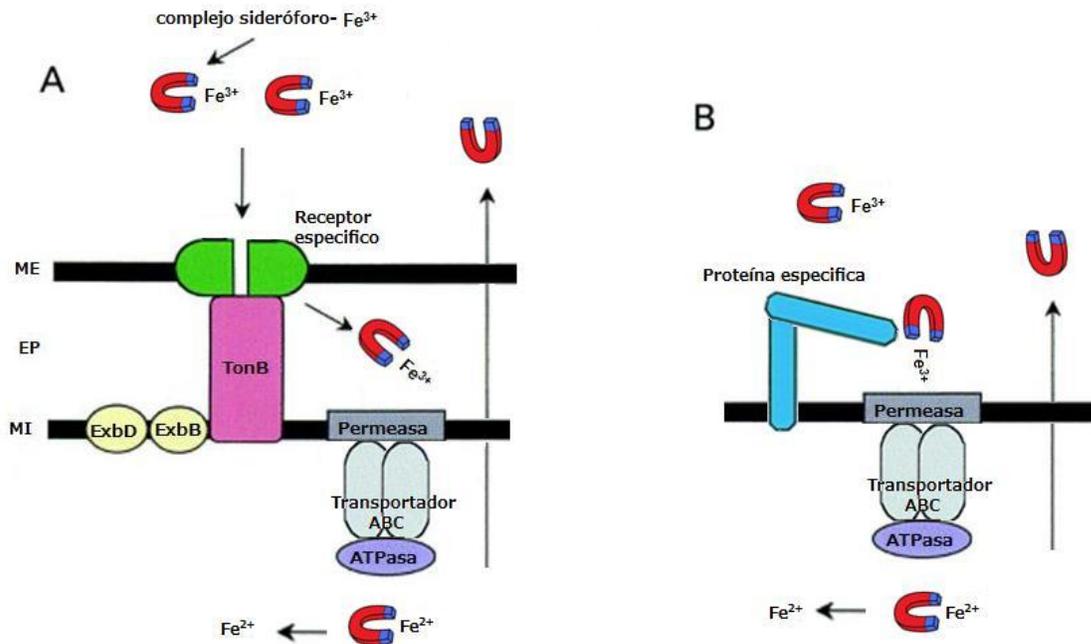


Figura 4. Proceso mediante el cual ingresa el complejo sideróforo-Fe³⁺ al citosol bacteriano en bacterias Gram negativas (A) y Gram positivas (B). (Modificado de: Attardo C, White D. Emerging strategies in microbial haem capture. *Molecular Microbiology*. 2001; 39(1):1-11.).

6.- Enzimas:

- Hialuronidasa: despolimeriza el ácido hialurónico el cual es el responsable de la adhesión célula-célula. Esta enzima promueve la diseminación a través del tejido conectivo.
- Colagenasa: esta enzima permite degradar la matriz de colágeno que forma el tejido conectivo de músculo y otros órganos.

- Coagulasa: Enzimas que coagulan el fibrinógeno de la sangre, dicho coagulo puede proteger a la bacteria de la fagocitosis.
- Cinasas: enzimas que degradan la fibrina, y por lo tanto digieren los coágulos.
- Citolisinas: que lisan eritrocitos (hemolisinas) o leucocitos (leucocidinas).

7.- Sistemas de Secreción tipo III: Las bacterias patógenas penetran a través de las mucosas, las estructuras que promueven su endocitosis son proteínas expuestas en la superficie de la bacteria llamados sistemas de secreción, el más descrito de este grupo es el sistema de secreción tipo III encontrado en algunas bacterias Gram negativas (*Bordetella*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*). El aparato de secreción tipo III es similar en tamaño y morfología al flagelo bacteriano (**Figura 5**), y sirve como conducto de unión entre la célula bacteriana y la célula eucariota huésped; a través de este conducto hueco son liberadas de manera directa y en un proceso dependiente de ATP, desde el citosol bacteriano hacia el citosol eucariota, las proteínas especializadas (también llamadas efectoras); algunos patógenos que no presentan un sistema de secreción utilizan el poro flagelar para secretar proteínas de virulencia, y una vez terminado el flagelo que se ensambla en ese momento, cesa la secreción de otra proteínas.

Una vez formado el conducto, la exportación de algunos sustratos es facilitada por proteínas chaperonas, las que se propone mantienen a las proteínas en una conformación adecuada para la secreción, previniendo además la agregación prematura en el citosol (**Figura 6**). Un número considerable de efectores afectan los mecanismos de señalización asociados a la membrana celular eucariota

afectando específicamente a la proteína del huésped, polimerizan la actina celular estimulando a la célula eucariota para que se invagine y capte las bacterias por medio del mecanismo de cierre o disparo, lo que le permite a la bacteria penetrar en la célula y pasar a la célula adyacente; de igual forma puede modificar los patrones de fosforilación, suprimiendo las defensas del huésped, facilitando la translocación de los efectores, y en algunos casos ser procesados por la célula hospedera la cual puede activarlos^{12,13,14,15,16}.

CUERPO BASAL DEL FLAGELO

CUERPO BASAL DEL SST3

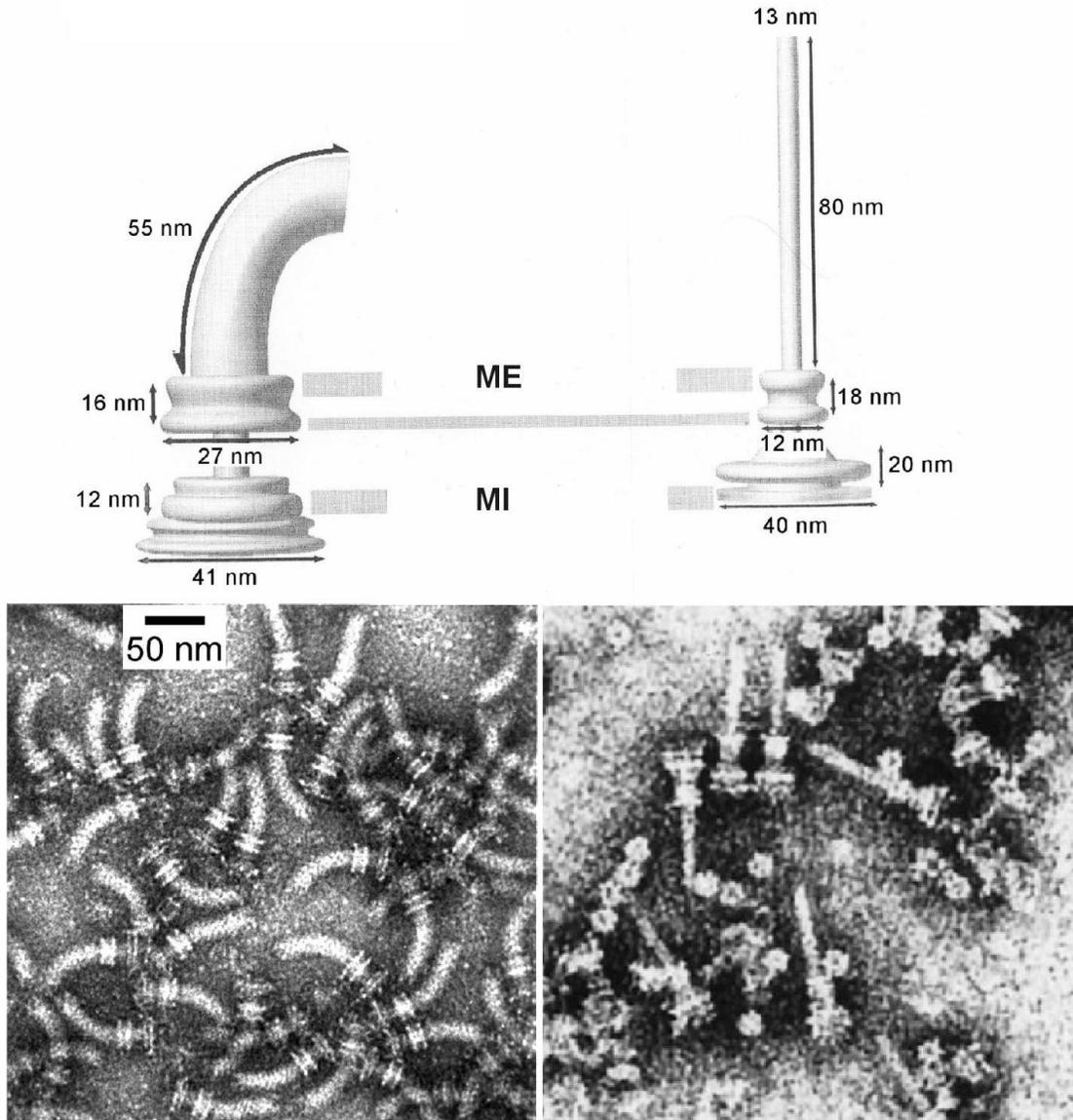


Figura 5. Representación de las estructuras que forman el cuerpo basal del flagelo y del sistema de secreción tipo III. En la parte inferior se muestran fotografías al microscopio electrónico de cada una de estas estructuras. (Modificado de: González B, Dreyfus G. Sistemas de secreción de proteínas en las bacterias Gramnegativas: biogénesis flagelar y translocación de factores de virulencia. Mensaje bioquímico. 2003; 27(1):45-63).

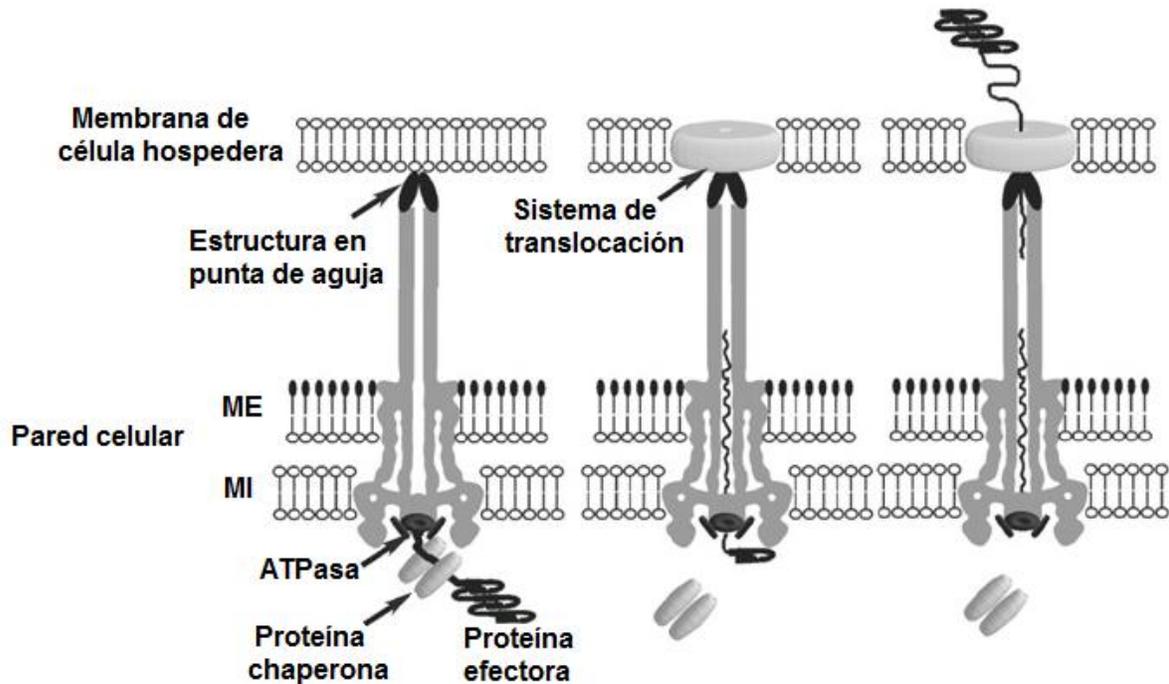


Figura 6. Se observa la estructura de un Sistema de Secreción tipo III y el proceso mediante el cual se translocará una proteína efectora desde el citosol bacteriano al citosol de la célula hospedera. (Modificado de: Galán J, Wolf-Watz H. Protein delivery into eukaryotic cells by type III secretion machines. *Nature*. 2006; 444(7112): 567-573).

8.- Endotoxinas: Son los lipopolisacaridos de las bacterias Gram negativas se derivan de las paredes celulares y a menudo se liberan durante la lisis bacteriana, presentan poca antigenicidad y son termoestables. La endotoxina se une a los receptores específicos (CD14 y TLR4) de los macrófagos, los linfocitos B y otras células con el fin de estimular la producción y la liberación de IL-1, TNF- α , IL-6 y prostaglandinas. La presencia de endotoxinas provoca fiebre, hipotensión leucopenia, coagulación intravascular diseminada y cuando se encuentran en sangre puede llegar a producir shock séptico e incluso la muerte^{7, 9}.

9.- Exotoxinas: Son polipéptidos y se excretan al exterior principalmente por bacterias Gram positivas y en menor proporción por Gram negativas, son toxinas muy potentes, termolábiles en su mayoría y con alta antigenicidad, son el grupo de sustancias más letales que se conoce. Se dividen en dos tipos principales:

- Toxinas A-B. Estas toxinas están compuestas de dos subunidades; la subunidad **B** sirve para facilitar la unión específica de la molécula a los receptores (glicoproteínas o glucolípidos) de la célula huésped y la subunidad **A** se transporta al interior de la célula mediante fusión directa o endocitosis. Dentro de la célula, la subunidad A cataliza la modificación enzimática de una proteína blanco, lo cual afecta bastante a esta proteína como para hacerla incapaz de llevar a cabo su función. La subunidad B es el responsable de la especificidad de las exotoxinas. Una exotoxina determinada, únicamente afecta aquellos tejidos en los que existen receptores adecuados. Algunos efectos comprenden desde la diarrea hasta la pérdida de la función neuronal y la muerte^{6,7}.
- Superantígenos. Son antígenos (de origen bacteriano o viral) que provocan una respuesta inmunitaria muy intensa ya que estimulan en forma no específica la proliferación policlonal de linfocitos T CD4⁺. Cuando se absorben al torrente sanguíneo, estas toxinas pueden enlazarse de manera directa a la cadena α , a la cadena β o a ambas de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad del tipo II (MHC II) localizadas en células presentadoras de antígenos (sin procesar) y a la región variable de la cadena β del receptor de linfocitos T; en respuesta a los superantígenos

los linfocitos T son estimulados para liberar grandes cantidades de citocinas, principalmente IL-6 y TNF- α , (**Figura 7**). Las concentraciones excesivamente elevadas de citocinas ingresan al torrente sanguíneo y dan origen a varios síntomas, por ejemplo, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, shock e incluso la muerte. Esta estimulación de los linfocitos T por un superantígeno puede originar también la muerte de los linfocitos T activados, lo que da lugar a la pérdida de clones específicos de linfocitos T y la desaparición de sus respuestas inmunitarias^{6,7,17,18}.

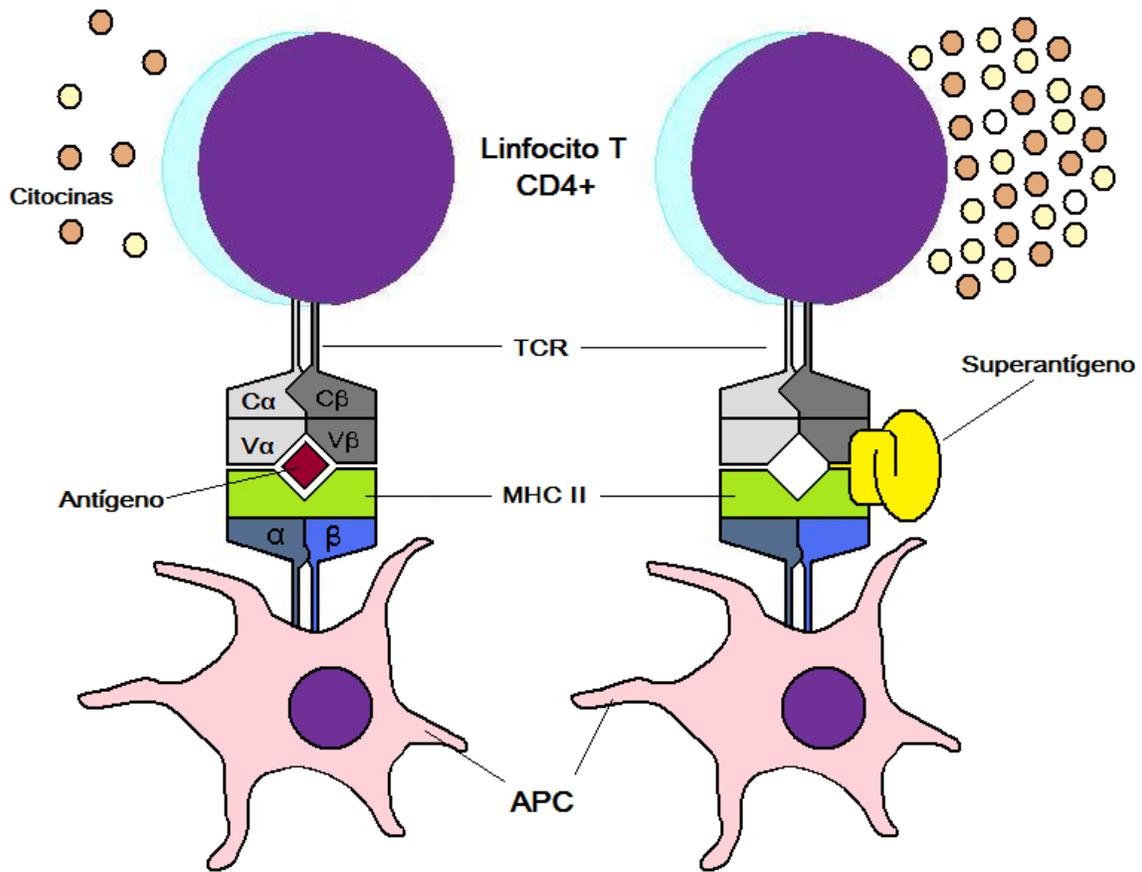


Figura 7. Interacción de un antígeno convencional (izquierda) y un superantígeno (derecha) con el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC II) de una célula presentadora de antígeno (APC) y el receptor de células T (TCR) de linfocitos T CD4+

Vías De Transmisión

La puerta de entrada más frecuente de las bacterias patógenas al cuerpo, son los sitios donde las mucosas se unen a la piel: los conductos respiratorios, gastrointestinales, genitales y urinarios. Las partes lesionadas de la mucosa y la piel como heridas y quemaduras.

La vía respiratoria representa la puerta de entrada más fácil y más utilizada por los microorganismos infecciosos: Los microbios son inhalados hacia el interior de la nariz o la boca en gotas de humedad y partículas de polvo. También pueden ingresar en el tubo digestivo con los alimentos, el agua y a través de los dedos contaminados. El aparato genitourinario es la puerta de entrada para los patógenos que ingresan durante la actividad sexual. La piel intacta es impenetrable para la mayoría de los microorganismos; algunos ingresan en el cuerpo a través de las aberturas y lesiones cutáneas.

Otros microorganismos acceden al cuerpo cuando son depositados directamente en los tejidos que se encuentran debajo de la piel o en las mucosas cuando estas barreras son perforadas o lesionadas (punciones, inyecciones, cirugías, traumatismos, cortes, entre otros)^{2, 3}.

Cuadro 2. Principales agentes etiológicos causantes de infecciones en diferentes regiones anatómicas.

Tipo de Infección	Microorganismo
Cutáneas	
Impétigo	<i>Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus</i>
Foliculitis	<i>Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus</i>
Furúnculos	<i>Staphylococcus aureus</i>
Celulitis	<i>Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus Hemophilus influenzae</i>
Úlceras crónicas	<i>Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi, Nocardia ssp Corynebacterium diphtheriae, Bacillus anthracis, Mycobacterium</i>
Herida	
Traumatismos	<i>Clostridium sp, Enterobacterias, Pseudomonas aeruginosa</i>
Quirúrgicas	<i>Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Enterobacterias</i>
Quemaduras	<i>Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus Enterobacterias</i>
Oculares	
Dacriocistitis	<i>Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus.</i>
Conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis	<i>Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae, Hemophilus aegyptus, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis. Pseudomonas fluorescens Pseudomonas aeruginosa</i>
Oftalmía neonatal	<i>Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae.</i>
Endoftalmitis	<i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa.</i>
Coriorretinitis	<i>Mycobacterium tuberculosis.</i>
Senos paranasales	
Sinusitis aguda	<i>Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Hemophilus influenzae, Streptococcus pyogenes, Moraxella catarrhalis.</i>
Sinusitis crónica	Los mismos de sinusitis aguda además de bacterias Gramnegativas y Grampositivas.
Óticas	
Otitis externa	<i>Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Proteus sp.</i>
Otitis media aguda	
Menor de tres meses de edad	<i>Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae.</i>
Mayor de tres meses de edad	<i>Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Hemophilus influenzae, Streptococcus pyogenes, Moraxella catarrhalis.</i>

Otitis media crónica	<i>Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus Hemophilus influenzae, Proteus ssp, Moraxella catarrhalis, Klebsiella pneumoniae.</i>
Vías respiratorias altas	
Faringitis o amigdalitis	<i>Neisseria gonorrhoeae, Streptococcus pyogenes, Corynebacterium diphtheriae.</i>
Vías respiratorias medias	
Epiglotitis	<i>Neisseria gonorrhoeae, Hemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Corynebacterium diphtheriae.</i>
Traqueítis	<i>Hemophilus influenzae, Staphylococcus aureus</i>
Bronquitis	<i>Bordetella pertussis, Hemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae.</i>
Vías respiratorias bajas	
Neumonía aguda	<i>Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Hemophilus influenzae, Legionella sp, Pseudomonas aeruginosa.</i>
Neumonía crónica	<i>Nocardia sp, Mycobacterium tuberculosis, otras micobacterias.</i>
Absceso pulmonar	<i>Actinomyces sp, Nocardia sp, Staphylococcus aureus</i>
Vías urinarias	
Cistitis, uretritis, prostatitis	<i>Escherichia coli, Proteus sp, Klebsiella sp, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus saprophyticus. Enterococcus.</i>
Sistema Nervioso Central	
Meningitidis	<i>Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus agalactiae, Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus.</i>

3.1 INFECCIONES EN SECRECIONES

Debido a que el estudio realizado únicamente trata del análisis bacteriológico de distintas secreciones como son las de piel, heridas quirúrgicas, mucosas y dispositivos, se entrara en profundidad a la investigación bibliográfica de este tipo de infecciones.

Infección de herida quirúrgica (IHQ)

Existe una amplia variedad de microorganismos que residen en la piel y las membranas mucosas del cuerpo además de los que se encuentran en el medio ambiente, estos organismos entran en el cuerpo a través de heridas en la piel o membranas mucosas, a través de heridas causadas por un traumatismo o picaduras (exógenos) o como una complicación de una cirugía o implantes de un cuerpo extraño (endógenas), o pueden ser distribuidos a través del sistema vascular (hematógena). Las infecciones agudas de las heridas son normalmente causadas por daños externos a la piel intacta, tales como los producidos durante la cirugía o por traumas y picaduras¹⁹.

La definición de infección de una herida quirúrgica es principalmente clínica: secreción purulenta alrededor de la herida o del sitio de inserción del tubo de drenaje o celulitis difusa de la herida. La incidencia varía de 0,5 a 15% según el tipo de operación y el estado subyacente del paciente.

La infección suele contraerse durante la propia operación, ya sea en forma exógena (es decir, del aire, el equipo médico, los cirujanos y otro personal médico), endógena (de la flora de la piel o del sitio de la operación) o, en raras ocasiones, de la sangre empleada en la intervención quirúrgica²⁰.

Se sospecha que las biopelículas también se encuentran en las heridas y son las que retrasan la curación de algunas de ellas. En estudios de microscopía realizados en biopsias de heridas crónicas se observó que el 60% de las muestras contenía estructuras de biopelícula en comparación con solo el 6% de biopsias realizadas de heridas agudas²¹. Dado que las biopelículas se consideran un

importante factor causante de múltiples enfermedades inflamatorias crónicas, es probable que casi todas las heridas crónicas tengan comunidades de biopelículas, al menos, en una parte del lecho de la herida. Hace relativamente poco tiempo que las biopelículas han sido aceptadas de forma general como un factor que puede contribuir en el retraso de la cicatrización de las heridas de la piel²².

La guía para la prevención de la infección del sitio quirúrgico, emitida por los CDC clasifica la infección de la herida quirúrgica como incisional (afectando a la piel, el tejido subcutáneo o fascias profunda y el tejido muscular) u órgano/espacio, implicando cualquier órgano interno o espacios anatómicos²³. A su vez las incisionales se dividen en dos tipos: superficial, si sólo afecta a piel y el tejido celular subcutáneo, y profunda si afecta a los tejidos blandos profundos de la incisión²⁴.

En Estados Unidos se realizan hasta 15 millones de procedimientos anualmente, de los cuales se estima que hasta 500,000 desarrollan IHQ²⁵, lo que incrementa los días de estancia hospitalaria de 7 a 13 y los costos de 2.6 a 3 veces más por paciente²⁶. Estas Infecciones aumentan los costos debido a la prolongada hospitalización, pruebas diagnósticas adicionales, el tratamiento antibiótico terapéutico, y, rara vez, una cirugía adicional.

Un estudio realizado en Estados Unidos en 2009, estimó que las IHQ extendieron la duración de la estancia hospitalaria en un promedio de 9,7 días y el aumento de los costos en \$20,842 dólares por admisión²⁷.

La microbiología varía según el grado de contaminación de la herida, así en las operaciones limpias, son más frecuentes los gérmenes Gram positivos. El *Staphylococcus aureus* constituye el patógeno principal. En las heridas sucias

infectadas es frecuente encontrar como colonizadores, microorganismos como la *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium sp.* y estreptococos. En los abscesos e infecciones intrahospitalarias la microbiota del sitio operatorio es diferente; son gérmenes multirresistentes, como *Pseudomonas sp.*, *Enterobacter sp* y *Enterococcus sp*^{28, 29}. A pesar de la frecuencia y la prevalencia de los anaerobios endógenos en las infecciones de la herida quirúrgica, los CDC han reconocido a *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos, *Enterococcus sp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter sp* como los patógenos más frecuentemente aislados²³.

Infecciones de piel

La piel es un órgano que está sometido a traumatismos menores que pasan inadvertidos, pero que destruyen su integridad y permiten a los agentes ganar acceso a sus capas más profundas desde el ambiente externo⁶. En condiciones normales existe un constante equilibrio entre microorganismo y huésped, de manera que la eliminación de ese equilibrio puede favorecer el desarrollo de infección. Algunos factores que pueden alterar este equilibrio y favorecer las infecciones cutáneas son la humedad, el aumento de temperatura, diversas enfermedades o inmunosupresión, o el uso de antibióticos. Las infecciones de piel y tejidos blandos son una de las infecciones más prevalentes en la población pediátrica por su facilidad de diseminación y la frecuencia con la que los niños presentan lesiones cutáneas.

Las infecciones de piel se definen según la localización de las mismas independientemente del microorganismo que las produce³⁰:

- * Folliculitis: Infección de los folículos pilosos casi siempre secundaria a *Staphylococcus aureus* aunque también puede deberse a *Pseudomonas aeruginosa*⁶.
- * Furúnculos: Nódulo inflamatorio profundo, pueden producir bacteriemia principalmente por *Staphylococcus aureus*³⁰.
- * Impétigo: Infección de la epidermis, y es la infección cutánea más frecuente en pediatría. Tanto la costra como el exudado seroso contiene numerosos *Streptococcus pyogenes* infecciosos^{6, 30}.
- * Ectima: *Streptococcus pyogenes* es la bacteria responsable, aunque *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp*, *Proteus sp*. se han aislado en múltiples ocasiones³⁰.
- * Síndrome Estafilocócico de la Piel Escaldada (SEPE): Forma sistémica de impétigo producido por la diseminación sistémica de las toxinas exfoliativas A y B de *Staphylococcus aureus*. La mortalidad del cuadro en niños es baja (< 5%), la mayoría de los casos se producen en menores de 5 años al no haber desarrollado anticuerpos protectores frente a las toxinas estafilocócicas y tener un aclaramiento renal menos efectivo. Puede aislarse *Staphylococcus aureus* del cultivo nasal, faríngeo o conjuntival (no en lesiones)³⁰.

Infecciones de mucosas

Tipo de infecciones que se presenta en menor frecuencia como las que ocurren en ojo, oído, nariz, faringe, boca, aparato genital, etcétera.

La sinusitis nosocomial se ha descrito como factor de riesgo para neumonía nosocomial, infección del sistema nervioso central y bacteriemia, lo que remarca la importancia de un diagnóstico precoz para evitar las complicaciones infecciosas. Dentro de los microorganismos más frecuentemente implicados en la etiología de la sinusitis nosocomial están *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii* y las Enterobacterias. La mortalidad asociada a sinusitis nosocomial puede ser tan alta como del 11%, aunque la morbilidad y mortalidad han demostrado ir en descenso, resultado de un diagnóstico y tratamiento más tempranos³¹.

La conjuntivitis es una de las infecciones oculares más comunes en la infancia. Las bacterias causantes más frecuentemente aisladas de pacientes son *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter sp.*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas sp.*, *Acinetobacter sp.*^{32, 33}.

La otitis media aguda (OMA) es un tipo de infección del oído generalmente dolorosa y que puede curarse con un tratamiento a base de antibióticos. Las bacterias que generalmente causan la OMA son las *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*³⁴.

Infecciones por dispositivo

Los catéteres vasculares, por definición, son dispositivos capaces de realizar un proceso de retroalimentación entre el cuerpo humano y el medio ambiente externo. La inserción de un catéter puede comprometer seriamente los mecanismos de defensa del paciente hacia la infección; de hecho, cruzar la barrera de la piel proporciona una ruta directa de la invasión de bacterias y otros microorganismos. La inserción del catéter puede también, directa o indirectamente, disminuir las defensas locales del paciente; estudios in vivo han demostrado que la fagocitosis y la actividad bactericida de las células del sistema inmune disminuyen en la presencia de dispositivos hechos de poli-tetra-fluoroetileno y materiales poli-metil-metacrilato. La mayor o menor frecuencia de aislamiento de los diferentes patógenos depende tanto del tipo de dispositivo utilizado y de la zona del cuerpo en cuestión. El mayor número de infecciones es causada por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativos (SCN); seguida de otros Gram positivos (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, etc.) y por Gram negativas (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, etc.)^{35,36}.

La prevención de las infecciones nosocomiales constituye una responsabilidad de todas las personas y todos los servicios proveedores de atención de salud. Todos deben trabajar en cooperación para reducir el riesgo de infección de los pacientes y del personal. La prevención del riesgo para los pacientes y el personal es una preocupación de todos en el establecimiento y debe contar con el apoyo de la alta administración.

3.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES AISLADOS EN SECRECIONES

➤ *Pseudomonas aeruginosa*

Más del 95% de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de muestras clínicas pueden identificarse observando la presencia de las siguientes características primarias: Bacilo Gram negativo, crecimiento a 42°C, oxidasa positivo, olor típico similar a uvas o a tortilla de maíz, reducción de nitratos a nitritos, agar TSI alcalina/sin cambio (K/NC), morfología colonial: En agar sangre aparecen como colonias grandes con brillo metálico, mucoides, rugosas o pigmentadas y a menudo β -hemolíticas (**Figura 8**). En agar MacConkey aparecen como lactosa negativas con pigmentación verde o brillo metálico. Algunas cepas pueden producir pigmentos como, piocianina (azul), piorrubina (rojo), piomelanina (pardo), pioverdina (amarillo).

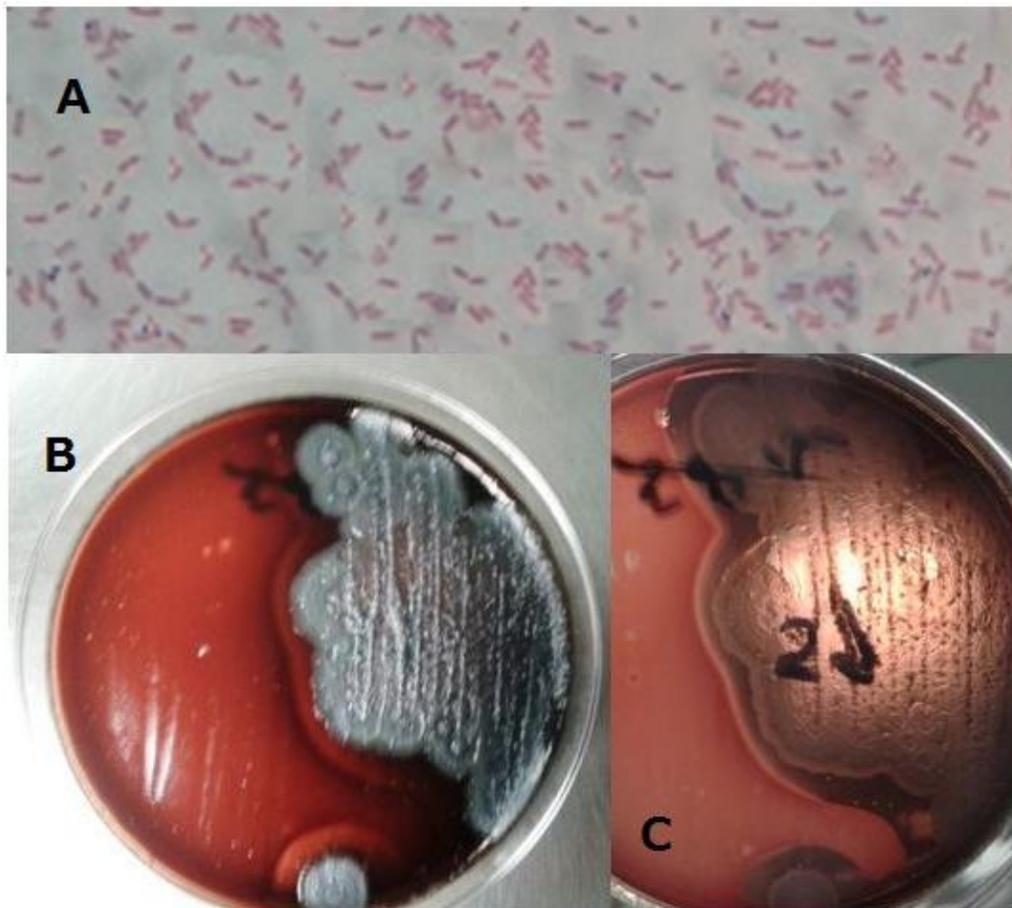


Figura 8. A) Morfología microscópica en la cual se observan Bacilos Gram negativos. B) Características macroscópicas de *Pseudomonas aeruginosa* en medio ASC5% con el característico brillo metálico. C) Se observa la β -hemólisis producida en ASC5%.

Pseudomonas aeruginosa es patógena sólo cuando se introduce en zonas desprovistas de defensas normales, por ejemplo, cuando hay lesión del tejido en mucosas y piel; cuando se utilizan catéteres intravenosos o sondas urinarias; o cuando hay neutropenia, como en el caso de quimioterapia antineoplásica. La bacteria se adhiere a las mucosas o la piel y las coloniza, produce invasión local y enfermedad sistémica.

Factores de virulencia de *Pseudomonas aeruginosa*

Se pueden agrupar como:

- Los factores de colonización: incluyen fimbrias, que se encuentran en todas las cepas, y el glicocálix que se localiza en la superficie de la pared y que contribuye al anclaje de la bacteria en las células de los tejidos. Alginato que es un exopolisacárido mucoide que forma una cápsula prominente sobre la superficie bacteriana.
- La endotoxina de la pared, que es un lipopolisacárido que causa necrosis focal en el sitio de colonización.
- Sustancias extracelulares:
 - Dos **hemolisinas** las cuales llevan la destrucción total de los eritrocitos. Una es un glucolípido (termoestable) y la otra una fosfolipasa C (termolábil) la cual es de dos tipos: una hemolítica (**PLC-H**) y otra no hemolítica (**PLC-N**); ambas degradan la fosforilcolina, constituyente de la sustancia tensoactiva pulmonar, lo que conduce a atelectasia (disminución del volumen pulmonar).
 - La **exotoxina A** (ExoA), que es un polipéptido que está formado por una fracción "A" y otra fracción "B". Esta última se fija a las células receptoras, y la fracción "A" como proenzima, se activa e inhibe la síntesis de las proteínas por inactivación del factor 2 de elongación.
 - La **exoenzima S** (ExoS) se transportan directamente a las células del hospedador por un sistema de secreción tipo III. En el interior de

la célula, ExoS actúa como proteína G reguladora que afecta el citoesqueleto, las vías de señalización e induce la apoptosis.

- Proteasas extracelulares: la **elastasa**, que destruye fibras elásticas de las paredes vasculares, degrada complemento, inactiva IgG e IgA, rompe proteínas séricas, inhibe la función neutrófilos, inactiva CD4⁺ e IL2, inhibe leucocitos NK, y degrada la transferrina. La **proteasa** destruye múltiples proteínas como IL2 y moléculas de adhesión leucocitaria. La **proteasa IV** favorece la queratitis.

- Pigmentos: La **pioverdina** actúa como sideróforo para obtener hierro de la transferrina. La **piocianina** colabora por la competición por el hierro, al reducirlo y hacerlo más soluble, además de que actúa como una bacteriocina.

Incluso con todos sus mecanismos de virulencia sigue siendo un patógeno oportunista que necesita que las defensas del huésped estén comprometidas para producir la infección^{2, 3, 4, 6, 9}.

➤ Familia *ENTEROBACTERIACEAE*

Los miembros de la familia Enterobacteriaceae son bacilos Gram negativos, que comparten un antígeno común (antígeno común enterobacteriano [ECA]), pueden ser inmóviles o móviles con flagelos peritricos, y no forman esporas. Todos los miembros pueden crecer rápidamente de forma aerobia o anaerobia (anaerobios facultativos). La familia Enterobacteriaceae tiene las siguientes características: fermentan la glucosa, a menudo produciendo gas, reducen los nitratos y son catalasa positivos y oxidasa negativos.

Escherichia coli y la mayor parte de las otras bacterias entéricas forman colonias circulares, convexas y lisas con bordes distintivos, algunas cepas de producen hemólisis en agar sangre. Las colonias de *Enterobacter* son similares pero un poco más mucoides. Las colonias de *Klebsiella* son grandes y muy mucoides y tienden a experimentar coalescencia con la incubación prolongada (**Figura 9**). Algunas enterobacterias fermentan la lactosa (*Escherichia*, *Klebsiella* y *Enterobacter*), característica que se puede detectar en medios que contienen lactosa como el agar MacConkey que forman colonias de color rosado-púrpura, otras cepas que no fermentan lactosa (*Proteus*, *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*) que forman colonias incoloras.

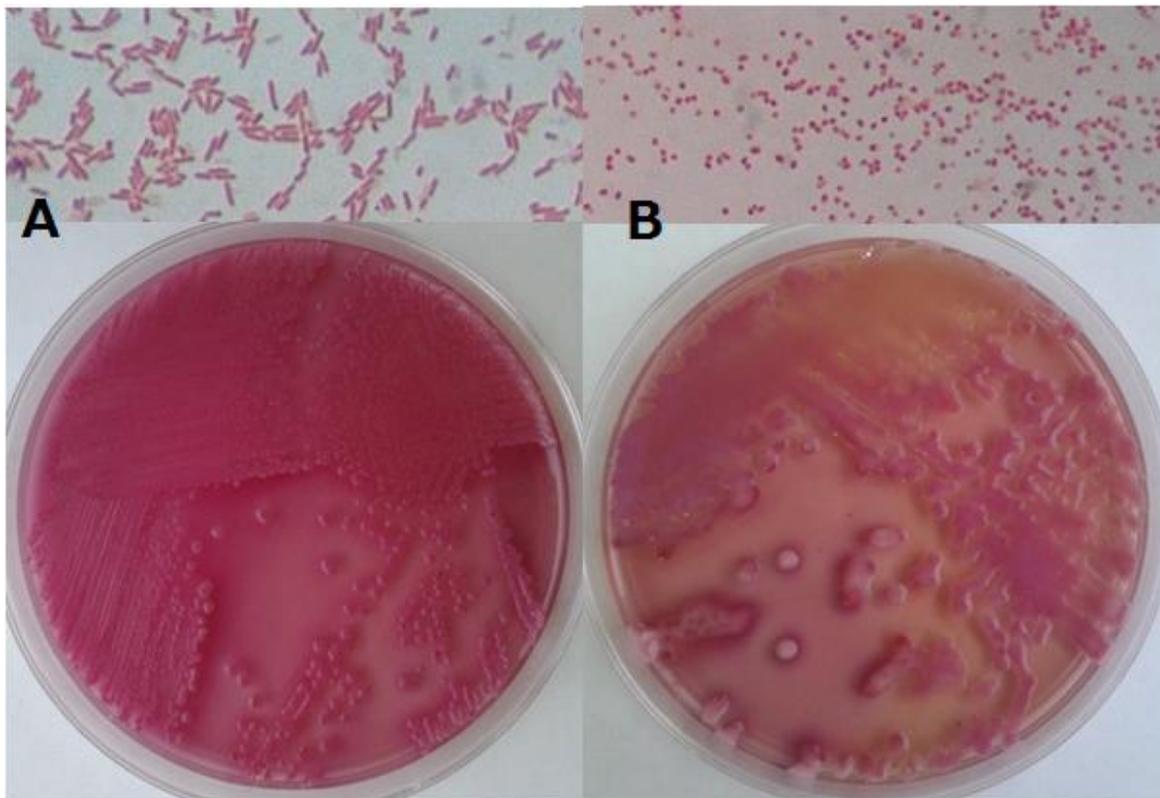


Figura 9. Morfología microscópica en donde se observan Bacilos Gram negativos. Debajo se aprecia la morfología macroscópica de las colonias aisladas en agar MacConkey de *Escherichia coli* (A) y *Klebsiella pneumoniae* (B), ambas fermentan la lactosa pero las colonias de ésta última son mas mucoides debido a su cápsula.

Factores de virulencia de las enterobacterias

- **Endotoxinas:** La actividad de esta endotoxina depende del componente lípido A del lipopolisacárido que se libera durante la lisis celular. Estas toxinas activan complemento, liberan citocinas, producen leucocitosis, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, fiebre, disminución de la circulación periférica, shock y muerte.
- **Exotoxinas:** Algunas enterobacterias producen exotoxinas que actúan sobre las células hospedadoras y pueden provocar la muerte celular (citotoxinas) o una alteración fisiológica, cuyo efecto depende de la función de la célula afectada.
- **Cápsula:** Denominado antígeno K, algunos están constituidos de polisacáridos, protegen a la célula de la fagocitosis, existen más de 100 tipos de antígenos K. Algunas enterobacterias capsulares son *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*.
- **Sistemas de secreción tipo III:** Suministran la inyección de factores de virulencia a las células hospederas; *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* y *Escherichia coli* presentan este tipo de sistemas.
- **Sideróforos:** Secuestran el hierro, el cual es un importante factor de crecimiento de las bacterias.
- **Bacteriocinas:** moléculas producidas por ciertas cepas de bacterias que actúan contra algunas otras cepas de la misma especie o de una especie muy relacionada. Las colicinas son producidas por *Escherichia coli*,

marcesinas por *Serratia marcescens*, las klebocinas por *Klebsiella pneumoniae*^{2, 4, 12, 6, 7}.

➤ *Staphylococcus aureus*

Cocos en racimos Gram positivos no móviles, no esporógenos, aerobios y anaerobios facultativos, catalasa positivo, oxidasa negativo, que fermentan la lactosa, manitol y la mayoría de los carbohidratos, se desarrollan en condiciones de presión osmótica elevada (NaCl 10%) y baja humedad; y la característica más importante es que es positivo a la prueba de la coagulasa. En los medios de cultivo las colonias son grandes, lisas, convexas, brillantes y con bordes lisos, de consistencia cremosa, aunque algunas cepas pueden ser de apariencia húmeda o viscosa, la pigmentación de las colonias es variable, la mayoría son de color naranja y amarillo (**Figura 10**).

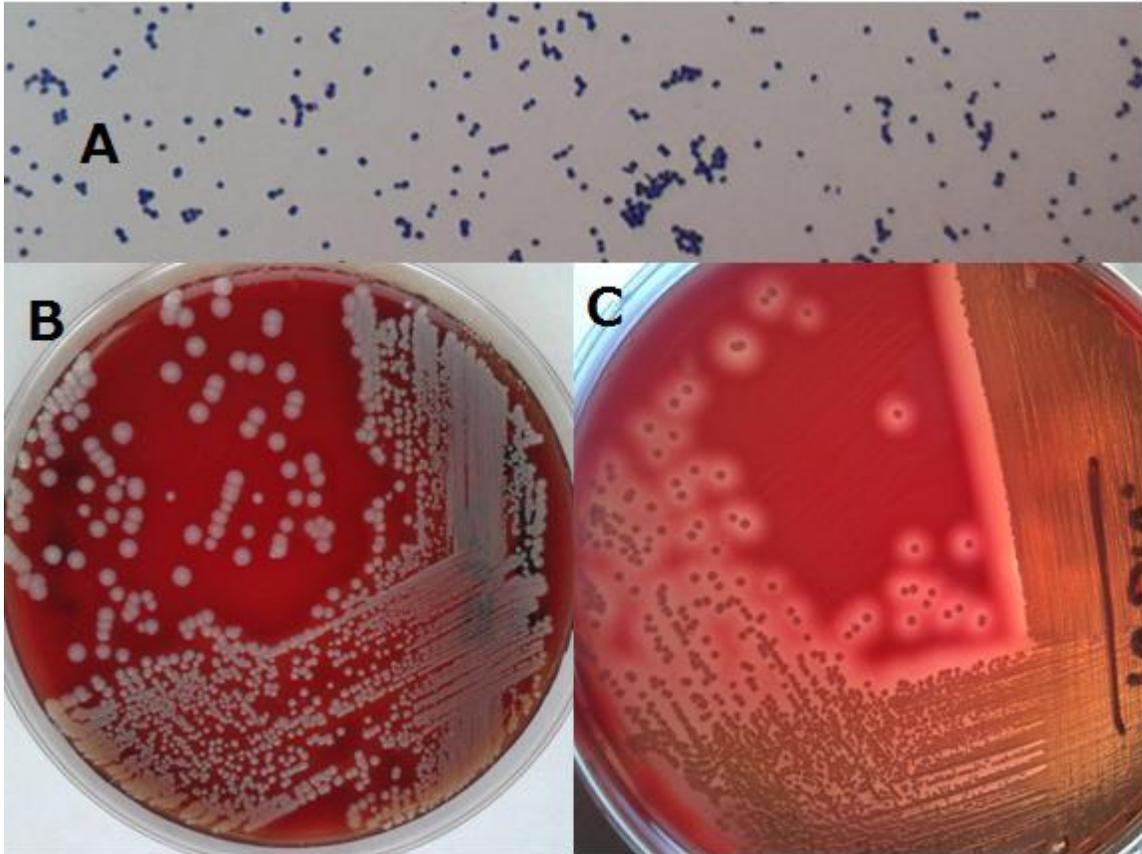


Figura 10. *Staphylococcus aureus* presenta forma microscópica de Cocos Gram positivos (A) agrupados en forma de racimo de uvas; macroscópicamente, en ASC5%, se observa grandes y cremosas (B) y lo que lo diferencia de otras especies de estafilococos es la β -hemólisis que desarrolla en este medio (C).

Factores de virulencia de *Staphylococcus aureus*

- **Cápsula:** exopolisacárido que puede impedir la ingestión del microorganismo por células polimorfonucleares.
- **Ácidos teicoicos:** actúan en la adherencia específica de las bacterias Gram positivas a las superficies mucosas.

- **Proteína A:** interfiere en la opsonización e ingestión por parte de las células polimorfonucleares, activa el complemento y provoca reacciones de hipersensibilidad del tipo inmediata y tardía.
- **Enzimas:**
 - a)** catalasa: inactiva el H_2O_2 y radicales libres tóxicos formados por el sistema de la mieloperoxidasa dentro de las células fagocíticas.
 - b)** Coagulasa (libre o fija): se une a la protrombina y la vuelve enzimáticamente activa, con lo que cataliza la conversión del fibrinógeno en fibrina; esto puede cubrir las células bacterianas con fibrina haciéndolas más resistentes a la opsonización y la fagocitosis.
 - c)** Hialuronidasa hidroliza la matriz intracelular de mucopolisácaridos ácidos en el tejido y, puede actuar así para diseminar los microorganismos a áreas adyacentes en los tejidos.
 - d)** β -lactamasa: inducible (se produce en presencia de antibióticos β -lactámicos) o constitutiva (se produce en forma continua), que vuelve a estos microorganismos resistentes a la penicilina y ampicilina, los genes que codifican estas enzimas, por lo general, residen en plásmidos y que pueden ser transferidos a otras bacterias.
 - e)** Hemolisinas: α -hemolisina: tiene efectos letales sobre una gran variedad de leucocitos y lisan eritrocitos. δ -hemolisina: es un agente tensoactivo que rompe la membrana celular, y puede interactuar con la membrana para formar canales que con el tiempo aumentan de tamaño, lo que provoca el escape del contenido celular.
- **Toxinas:**
 - a)** Exfoliativa o epidermolítica (Síndrome de la piel escaldada): compuesta de dos proteínas designadas como ET-A (termoestable y su gen estructural es cromosómico) y ET-B (termolábil y de origen plásmido),

tienen actividad proteolítica y disuelven la matriz de mucopolisacáridos de la epidermidis, lo que conduce a la rotura intraepitelial de conexiones celulares en el estrato granuloso. **b)** Enterotoxinas A hasta E, H e I: responsables de la intoxicación alimentaria estafilocócica. **c)** Toxina-1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1): es pirogénica también conocida como superantígeno y estimula la proliferación de linfocitos T sin tener en cuenta sus especificidades antigénicas.

➤ *Staphylococcus epidermidis*

Cocos en racimos Gram positivos no móviles, no esporógenos, aerobios o anaerobios facultativos, catalasa positivo, oxidasa negativo, que fermentan la glucosa, maltosa, lactosa, pero no el manitol, catalasa negativo. Las colonias son circulares, convexas, lisas, usualmente blancas.

Factores de virulencia de *Staphylococcus epidermidis*

Tiene **glicocálix** que le permite la adherencia a superficies plásticas (dispositivos médicos implantados) está compuesto por un polisacárido-adhesina llamado **PS/A**, además de que protege a los microorganismos de la fagocitosis mediada por complemento. La adhesión intercelular está mediada por un polisacárido llamado **PIA** (adhesina intercelular polisacárido). Proteína de unión a fibrinógeno, llamada **fbe**. Algunas cepas producen una enzima modificadora del ácido graso que inactiva los ácidos grasos bactericidas, esterificándolos con colesterol, lo que le permite vivir por un tiempo más prolongado en la piel.

➤ *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*

Cocos Gram positivos que se disponen en parejas y cadenas cortas, pueden crecer a 10°C y 45°C, en presencia de sales biliares, NaCl al 6.5%, a un pH de 9.6; catalasa negativo, hidroliza el hipurato y la esculina, esta ultima en presencia de bilis al 40%, produce pirrolidonil arilamidasa (PYR). En ASC5% produce colonias no hemolíticas o α -hemolíticas (**Figura 11**).

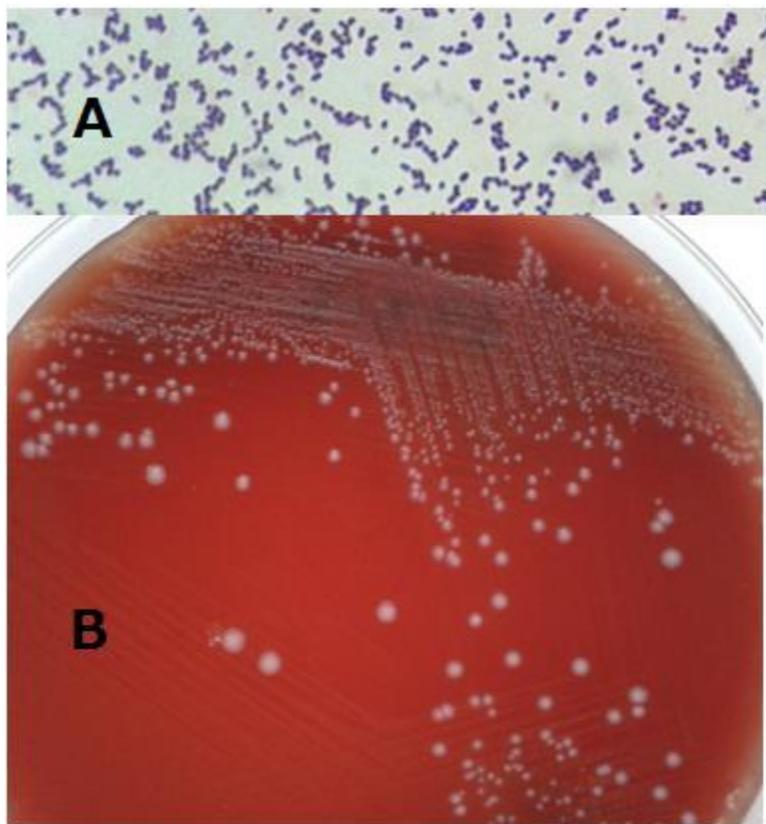


Figura 11. Los enterococos microscópicamente son Cocos Gram positivos que forman cadenas cortas (A); el crecimiento en ASC5% es claramente diferente en comparación del género de estafilococos ya que estas colonias son más pequeñas (B).

Factores de virulencia de los enterococos

Algunas cepas de *Enterococcus faecalis* producen una **a) citolisina/hemolisina** que actúa sobre los eritrocitos de humanos, conejos, equinos y bovinos (pero no sobre los eritrocitos de las ovejas). **b) Gelatinasa** es una enzima que hidroliza la gelatina, colágeno, hemoglobina y otros péptidos pequeños. **c) Sustancia de agregación** es una proteína de unión de superficie que promueve el agrupamiento de los microorganismos para facilitar el intercambio de plásmidos y la unión a células hospederas. Algunas cepas producen una proteína de superficie denominada **d) Esp** (extracelular surface protein) que ayuda al microorganismo a evadir los anticuerpos por su capacidad para alejarse de la superficie celular. Algunas cepas producen **e) coccolisina**, una metaloendopeptidasa extracelular que inactiva a la endotelina, un péptido vasoactivo. Los ácidos teicoicos de glicerol constituyen el antígeno específico del grupo D de los enterococos e induce la producción del factor de necrosis tumoral (TNF) lo que conduce a la modulación de la respuesta inmunitaria. La mayoría de las cepas de *Enterococcus faecalis* y algunas de *Enterococcus faecium* en bacteriemias producen una gran cantidad de superóxido extracelular que puede aumentar la virulencia de los enterococos en abscesos de flora mixta^{4,6}.

3.3 ANTIBIÓTICOS

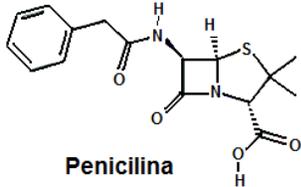
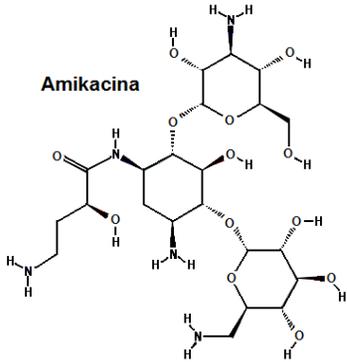
- **Mecanismos de acción**

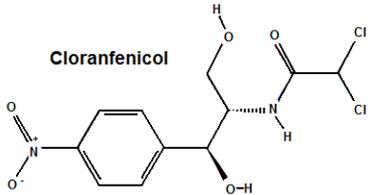
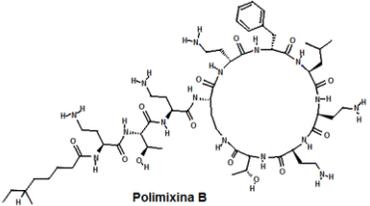
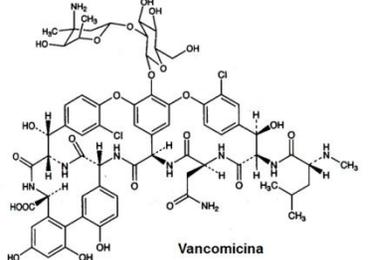
Por antimicrobótico se entiende a la sustancia natural o producto de síntesis química que es capaz de detener la multiplicación de las bacterias o destruirlas. Los antibióticos son productos de origen microbiano que es capaz de matar otros microorganismos dentro de un huésped. En el cuadro 3 se observan algunos ejemplos de antibióticos según el mecanismo de acción antibacteriano.

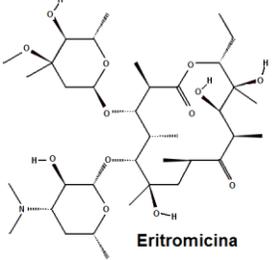
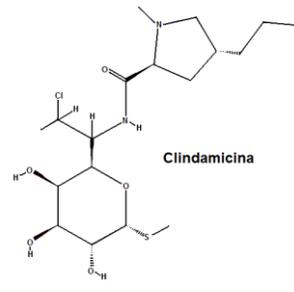
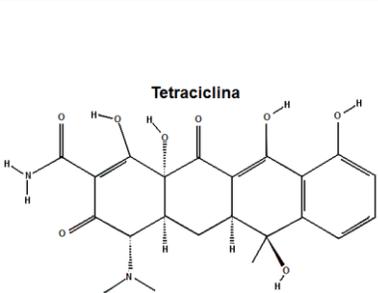
Cuadro 3. Clasificación de antibióticos según su mecanismo de acción².

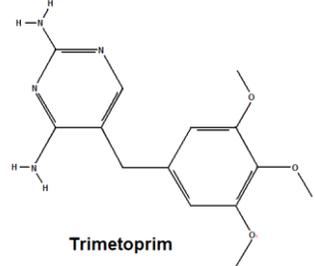
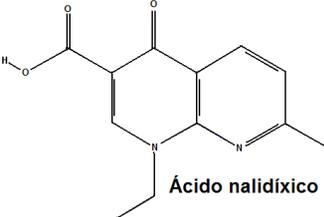
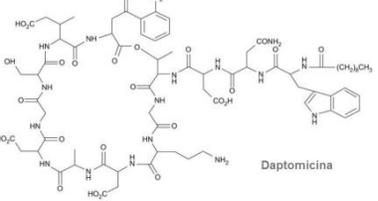
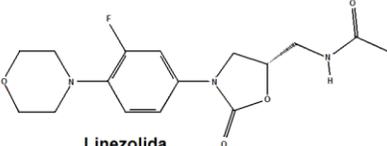
Mecanismo de acción		Antibiótico
Alteran Membrana citoplasmática		Polimixinas, Nistadina, Imidazol, Colimicina
Inhiben Síntesis de pared celular		Cefalosporinas, Vancomicina, Bacitracina, Novobiocina, Fosfomicina, Penicilina y sus derivados
Inhiben síntesis de proteínas	30S	Tetraciclinas, Aminoglucosidos (Ejemplo: Kanamicina, Gentamicina, Amikacina)
	50S	Eritromicina, Lincomicina, Linezolid, Clindamicina, Cloranfenicol
Replicación de ADN		Nitrofuranos, Quinolonas, Novobiocina
Antagonistas metabólicos		Sulfonamidas, Trimetroprim, Isoniazida

Cuadro 4. Clasificación por grupo de antibióticos

Grupo	Antibióticos	Mecanismo	Espectro de acción	Ejemplo (Molécula)
β-Lactámicos	<ul style="list-style-type: none"> -Penicilinas -Penicilinas de amplio espectro -Cefalosporinas -Cefamicinas -Carbapenems -Monobactams 	<p>Inhibe la síntesis de la pared celular por unión a proteínas PBP que son las que están relacionadas en la síntesis de peptidoglicano</p>	<p>Gram positivos aerobios y anaerobios: <i>Streptococcus, Clostridium, Bacillus, Corynebacterium, Treponema, Actinomyces, Leptospira, Bacteroides, Neisseria.</i></p> <p>Gram negativos: <i>Escherichia, Proteus, Haemophilus, Enterobacter, Salmonella, Shigella, Citrobacter, Serratia, Pseudomonas.</i></p>	 <p>Penicilina</p>
Aminoglucósidos	<ul style="list-style-type: none"> -Estreptomina -Gentamicina -Amikacina -Tobramicina -Kanamicina -Sisomicina -Dibekacina 	<p>Interfiere en la síntesis proteica a nivel ribosomal mediante la unión irreversible en la subunidad 30S.</p>	<p><i>Escherichia, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Salmonella, Serratia, Staphylococcus, Mycobacterium, Citrobacter, Edwardsiella, Arizona, Pseudomonas</i></p>	 <p>Amikacina</p>

<p>Fenicoles</p>	<p>-Cloranfenicol</p>	<p>Inhibe la síntesis proteica, se une a subunidad 50S y de esta forma evita el agregado de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en desarrollo.</p>	<p><i>Haemophilus, Salmonella, Escherichia, Rickettsia, Mycoplasma, Chlamydia, Aeromonas, Brucella, Serratia, Shigella, Klebsiella, Proteus, Enterobacter</i></p>	 <p>Cloranfenicol</p>
<p>Polimixinas</p>	<p>-Polimixina B -Polimixina E</p>	<p>Aumentan la permeabilidad de las membranas, de forma que estas pierden sustancias de bajo peso molecular.</p>	<p>Gram negativos incluyendo a <i>Pseudomonas</i></p>	 <p>Polimixina B</p>
<p>Glicopéptidos</p>	<p>-Vancomicina</p>	<p>Inhibe la síntesis de pared celular ya que se une a los precursores de esta, lo que impide a las PBP incorporarlos en el proceso, quedando incompleta la pared celular.</p>	<p><i>Staphylococcus, Clostridium, Corynebacterium, Bacillus</i></p>	 <p>Vancomicina</p>

<p>Macrólidos</p>	<p>-Eritromicina -Rosamicina -Azitromicina -Estreptogramina</p>	<p>Inhibe síntesis proteica al unirse a la subunidad 50S</p>	<p>Gram positivos y anaerobios (a excepción de <i>Bacteroides</i>)</p>	 <p>Eritromicina</p>
<p>Lincosamidas</p>	<p>-Clindamicina -Lincomicina</p>	<p>Inhibe síntesis proteica al unirse a la subunidad 50S</p>	<p>Gram positivos, en especial anaerobios</p>	 <p>Clindamicina</p>
<p>Tetraciclinas</p>	<p>-Tetraciclina -Doxiciclina -Clortetraciclina -Oxitetraciclina -Desmetilclortetraciclina</p>	<p>Inhibe síntesis proteica al unirse a la subunidad 30S y bloquear la fijación del complejo aminoacido-ARNt al sitio receptor del complejo ribosoma-ARNm, esto evita la incorporación de nuevos aminoácidos.</p>	<p><i>Rickettsia, Chlamydia, Mycoplasma, Brucella</i></p>	 <p>Tetraciclina</p>

<p>Sulfamidas</p>	<p>-Trimetoprim -Sulfametoxazol -Cotrimoxazol</p>	<p>Interfiere en la síntesis de ácido fólico</p>	<p>Amplio espectro Gram positivos y Gram negativos</p>	 <p>Trimetoprim</p>
<p>Quinolonas</p>	<p>-Ácido nalidíxico -Ácido oxolínico -Ciprofloxacina -Enoxacina</p>	<p>Bloquean la replicación de ADN ya que inhiben la actividad de la ADN girasa</p>	<p><i>Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter, Staphylococcus</i> (Productores de β-lactamasa)</p>	 <p>Ácido nalidíxico</p>
<p>Lipopéptidos</p>	<p>-Daptomicina</p>	<p>Unión y ruptura de la membrana celular</p>	<p>Gram positivos incluidos los resistentes a β-lactámicos</p>	 <p>Daptomicina</p>
<p>Oxazolidinonas</p>	<p>-Linezolida</p>	<p>Se une a la subunidad 50S del ribosoma para interferir en la iniciación de la síntesis proteica</p>	<p>Gram positivos incluidos los resistentes a otros antibióticos</p>	 <p>Linezolida</p>

- **Mecanismos de resistencia**

La resistencia a los antimicrobianos es la resistencia de un microorganismo a un medicamento antimicrobiano al que originalmente era vulnerable. Los organismos resistentes (bacterias, hongos, virus y algunos parásitos) pueden resistir ataques de medicamentos antimicrobianos tales como antibióticos, fungicidas, antivirales y antipalúdicos, de tal forma que los tratamientos convencionales se vuelven ineficaces y las infecciones persisten, lo que incrementa el riesgo de propagación. La evolución de las cepas resistentes es un fenómeno natural que ocurre cuando los microorganismos se ven expuestos a fármacos antimicrobianos, y es posible un intercambio de características de resistencia entre ciertos tipos de bacterias. El uso inapropiado de medicamentos antimicrobianos acelera ese fenómeno natural. Las prácticas inapropiadas para el control de las infecciones propician la propagación de la resistencia a los antimicrobianos³⁶.

Algunas de las consecuencias de la resistencia antimicrobiana

- Enfermedad prolongada y con mayor riesgo de defunción.
- Los pacientes permanecen infectados por un período más largo, y esto incrementa el riesgo de propagación de microorganismos resistentes a otras personas.
- Muchas enfermedades infecciosas se pueden volver intratables e incontrolables.
- La mayor duración de la enfermedad y su tratamiento, frecuentemente en hospitales, eleva los costos de atención sanitaria y la carga económica para las familias y las sociedades

Las bacterias han desarrollado diferentes mecanismos de resistencia hacia los antibióticos empleados en la clínica, aunque algunos son propios de cada microorganismo, algunos son inducidos por otros e incluso el medio ambiente puede favorecerlas.

- Resistencia Biológica: Ocurre cuando la sensibilidad se perdió hasta tal grado que el fármaco ya no es eficaz para uso clínico.

- Resistencia mediada por factores ambientales: Características físicas o químicas del ambiente que alteran en forma directa al microorganismo, o alteran su respuesta ante el fármaco. Por ejemplo el pH, atmosfera anaeróbica, concentración de cationes (Mg^{2+} y Ca^{2+}).

- Resistencia mediada por microorganismos: Aquella producida por la información codificada genéticamente, se divide en dos grupos:
 - a) Intrínseca:** Se debe al estado normal genético, estructural o fisiológico de un microorganismo, es decir, es una característica natural de las cepas que constituye un grupo, un género o una especie en particular, **(Cuadro 5)**.

Cuadro 5. Resistencia intrínseca de diferentes bacterias hacia los antibióticos⁶.

Resistencia	Mecanismo
De bacterias Gram positivas al aztreonam	Falta de PBP que se unan y sean inhibidas por este β -lactámico
De bacterias Gram negativas a la Vancomicina	Falta de la captación como resultado de la incapacidad de la Vancomicina de atravesar la membrana externa
De <i>P. aeruginosa</i> a las sulfonamidas, trimetoprim, tetraciclinas o cloranfenicol	Falta de captación como resultado de la incapacidad de los antibióticos de alcanzar concentraciones intracelulares eficaces
De las especies de <i>Klebsiella</i> a la ampicilina	Producción de β -lactamasas que destruyen a la ampicilina antes de que pueda llegar a las PBP
De los enterococos a los aminoglucósidos	Falta de metabolismo oxidativo suficiente para mediar la captación de aminoglucósidos
De los enterococos a todas las cefalosporinas	Falta de PBP que se unan y sean inhibidas por estos antibióticos
De las bacterias aerobias al metronidazol	Incapacidad de reducir el fármaco a su forma activa en anaerobiosis
De las bacterias anaerobias a los aminoglucósidos	Falta de metabolismo oxidativo para mediar la captación de aminoglucósidos

b) Adquirida: Debido a la alteración de la fisiología y la estructura de las células causada por los cambios en la composición genética habitual. Esto puede deberse a mutaciones genética exitosas o a la adquisición de genes de otros microorganismos por medio de mecanismos de transferencia genética. Existen tres mecanismos de transferencia de genes de resistencia, transformación, transducción y conjugación (**Figura 12**), por medio de los cuales se intercambia información genética de las tres formas siguientes:

- Los **plásmidos** son porciones circulares de ADN extracromosómico que puede estar codificado para resistencia a un determinado antibiótico. Cuando codifican resistencias se los denomina plásmidos R. Los plásmidos son autorreplicantes,

independientemente del ADN cromosómico. En general codifican características que mejoran los rasgos de supervivencia de las bacterias, sin ser imprescindibles para la misma. Pueden ser transferidos entre bacterias del mismo, o diferentes géneros.

- **Transposones** conocidos como genes saltarines, pueden llevar un gen de resistencia, son cadenas cortas de ADN que saltan de cromosoma a plásmido, en uno u otro sentido, entre plásmidos o entre plásmidos y bacteriófagos. La característica más sobresaliente de este tipo de material es la de integrarse con facilidad a cadenas de ADN diferente del original. A diferencia de los plásmidos, los genes saltarines no son autorreplicantes, deben mantenerse dentro de una estructura autorreplicante para replicarse.

- **Integrones:** Diferentes de los transposones pero de mecanismos algo parecidos. Se recombinan en un sitio específico y codifican resistencia a un solo antibiótico. Junto con los transposones, son los sistemas que más actúan en la adquisición de resistencias por parte de los plásmidos. Constan de tres regiones, dos invariables y una central variable, que es la que porta el casete. El denominado casete es un elemento que incluye un gene y un sitio recombinante. Se han identificado más de cuarenta casetes y la mayoría porta genes de resistencia³⁸.

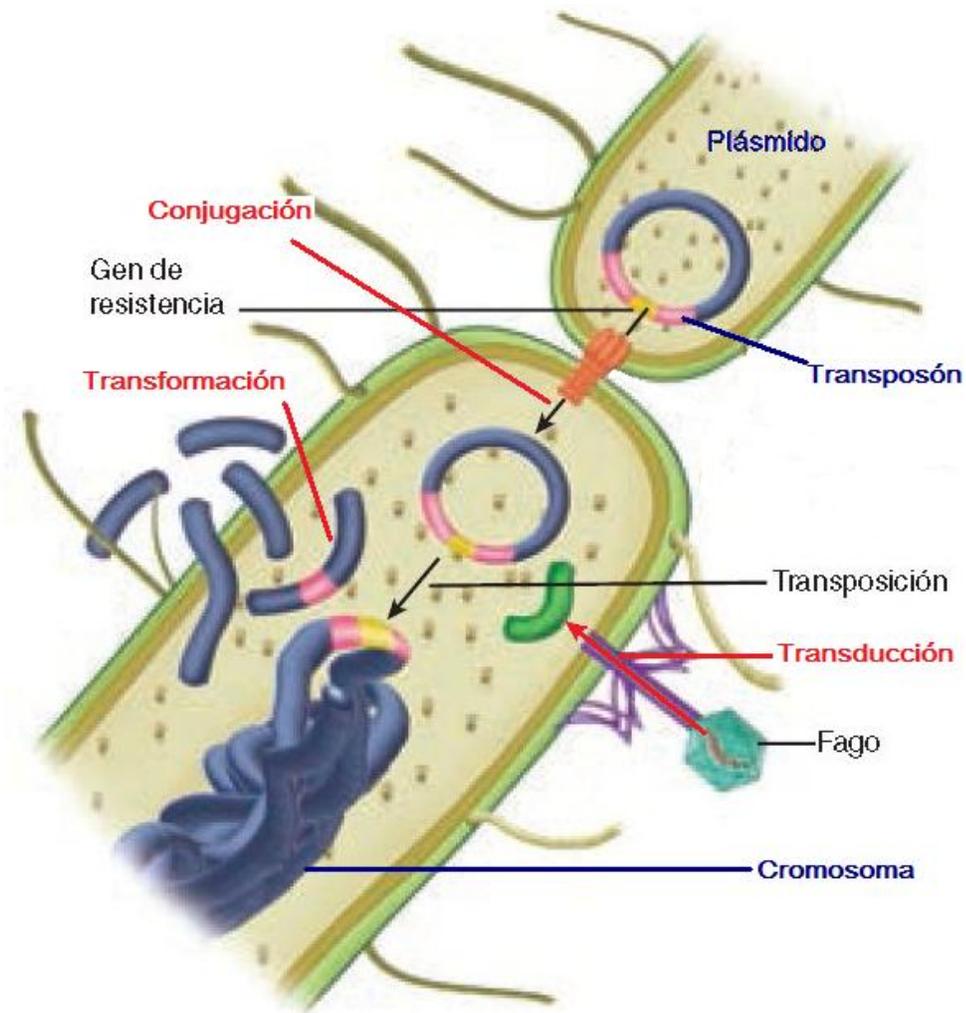


Figura 12. Forma en la que se intercambia la información genética por medio de los tres mecanismos de transferencia de genes de resistencia. (Modificado de Sherris medical microbiology Kenneth R., C. George R., William D., Nafees A., Plorde J. (eds) McGraw Hill 2010).

Sin importar si la resistencia es intrínseca o adquirida las bacterias han desarrollado diferentes vías mediante las cuales desarrollan resistencia a los agentes antimicrobianos.

- **Resistencia a los antibióticos β -lactámicos**

La resistencia a este grupo de antibióticos puede ser mediada por 4 mecanismos, **(Figura 13 y 14)**, los cuales dependerán si la bacteria es Gram positiva o Gram negativa:

- **Hidrolisis enzimática de la estructura química del antibiótico:** Las enzimas β -lactamasas abren el anillo β -lactámico modificando así la estructura del fármaco, y de esta manera impiden su unión eficaz a las PBP, y de este modo la síntesis de la pared celular continua, **(Figura 15)**.
- **Modificación de sus sitios de acción:** La activación del gen *mecA* codifica para la producción de una variante de PBP, lo que genera una nueva proteína denominada PBP2 la cual posee poca afinidad a los β -lactámicos de tal manera que la síntesis de pared celular puede continuar.
- **Disminución de su captación intracelular:** Cambio en el número o estructura de las porinas de tal forma que la captación de β -lactámicos se ve disminuida.
- **Bombas de expulsión (efflux):** Son familias de transportadores de fármacos que expulsan de forma activa los antibióticos hacia el exterior de la bacteria, y de esta forma reducen la cantidad de fármaco intracelular disponible para unirse a su diana^{39, 40}.

Resistencia a β -lactámicos en bacterias Gram positivas

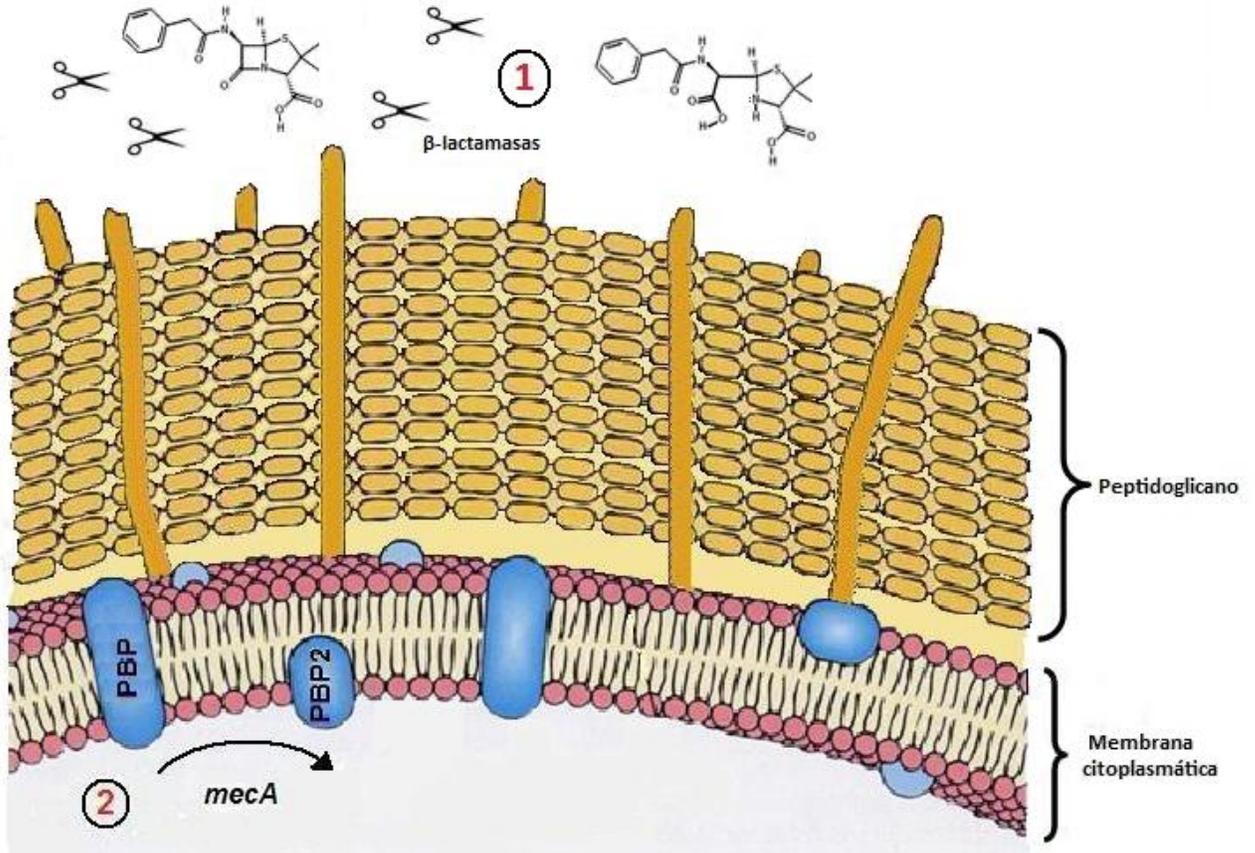


Figura 13. Mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en bacterias Gram positivas: 1) Producción de β -lactamasas hacia el exterior de la célula. 2) Modificación del sitio de acción, debido a la activación del gen *mecA*.

Resistencia a β -lactámicos en bacterias Gram negativas

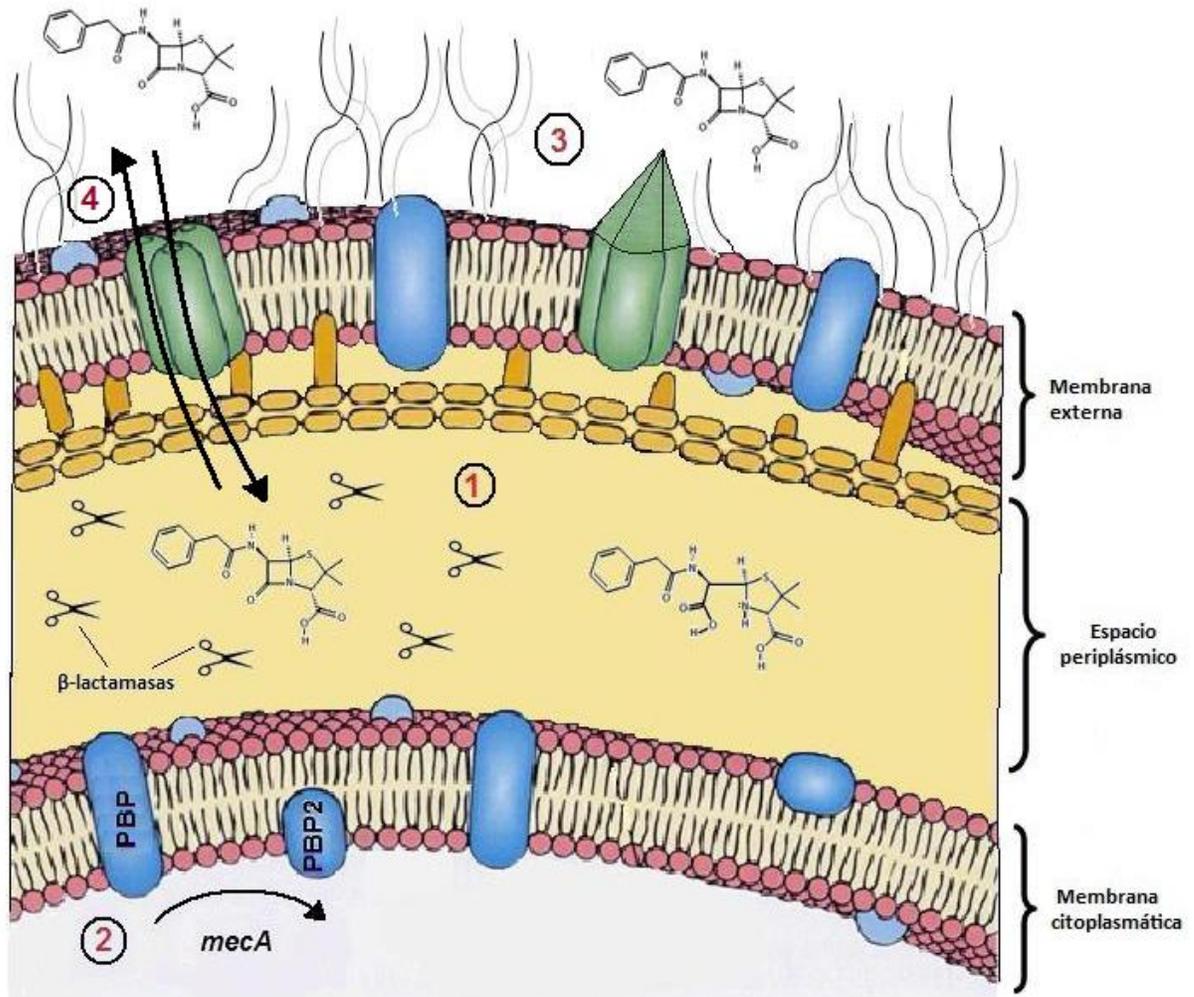


Figura 14. Mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en bacterias Gram negativas: 1) Producción de β -lactamasas en el espacio periplásmico de la célula. 2) Modificación del sitio de acción, debido a la activación del gen *mecA*. 3) Disminución en la captación debido a un cambio en el número o en la estructura de porinas. 4) Reducción intracelular del antibiótico mediante bombas de expulsión (efflux).

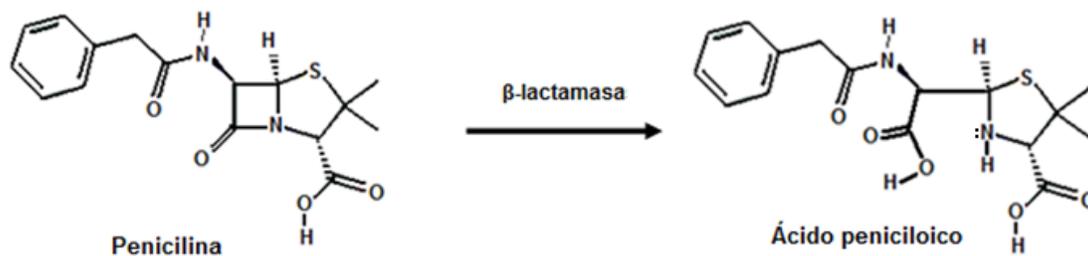


Imagen 15. Hidrólisis enzimática del anillo β -lactámico en la estructura molecular de una penicilina debido a la enzima β -lactamasa.

Los genes que codifican estas enzimas pueden encontrarse en el cromosoma de la bacteria o en plásmidos los cuales son los responsables de la diseminación de la mayor parte de las β -lactamasas. Las principales β -lactamasas responsables de la resistencia en los bacilos Gram negativos son la β -lactamasa inducible AmpC (clase C) y las β -lactamasas plasmídicas de amplio espectro y de espectro extendido (BLEE -clase A).

Se han descrito hasta ahora más de 340 tipos de enzimas β -lactamasas, y el número continúa incrementándose.

En 1980 Ambler clasificó las β -lactamasas en función de su estructura molecular en cuatro clases (de la A la D). Asimismo indica que las β -lactamasas de las clases A, C y D tienen en su centro activo serina mientras la clase B son metaloenzimas.

Bush en 1989, trata de actualizar la clasificación de las β -lactamasas, proponiendo un esquema basado en los sustratos que son hidrolizados por estas enzimas y en la inhibición de su actividad producida por el ácido clavulánico, EDTA, aztreonam u oxacilina; lo que ha constituido la base de la clasificación actual publicada en 1995 por Karen Bush, George Jacoby y Antone Medeiros (**Cuadro 6**), la cual está formada de cuatro grupos y diversos subgrupos^{41, 42, 43}.

Cuadro 6. Clasificación de las β -lactamasas

Mecanismo Funcional	Ambler	Bush (Grupos)	Inhibición		Ejemplos	Sustratos
			CLA	EDTA		
Serin-penicilinasas	Clase A	2a	+	-	Penicilinasas GP	Penicilinas
		2b	+	-	TEM 1 TEM 2 SHV 1	Penicilinas, Cefalosporinas
		2be	+	-	TEM-3, TEM-135, SHV-2, SHV-57 (ESBL o BLEEs)	Penicilinas, cefalosprinas de 3 ^a , Monobactams
		2br	+	-	TEM-30, TEM-41	Penicilinas
		2c	+	-	PSE, CARB	Penicilinas
		2e	+	-	Familia CTX	Penicilinas, Cefalosporinas de 3 ^a , cefepime
		2f	+	-	Carbapenemasas (KPC, GES, IMI)	carbapenems, penicilinas y cefalosporinas
Metalo β -lactamamasas	Clase B (zinc)	3a, 3b, 3c	-	+	Carbapenemasas (IMP, VIM, SPM GIM)	Cefamicinas y carbapenems, penicilinas y cefalosporinas
Serin-cefalosporinasas	Clase C	1	-	-	AmpC	Penicilinas, cefalosprinas de 3 ^a Cefamicinas
Serina-oxacilinasas	Clase D	2d	+	-	Familia OXA	Penicilinas, aminopenilcilinas, Cefalosporinas 1 ^a y 2 ^a ticarcilina, cloxacilina meticilina y oxacilina
-	-	4	-	v	Penicilinasas de <i>B. cepacia</i>	Penicilinas

CLA: Ácido clavulánico, EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

Las β -lactamasas de amplio espectro son enzimas (TEM-1, TEM2, SHV-1 y las tipo OXA) que hidrolizan a bencilpenicilinas, aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas y cefalosporinas (cefazolina, cefalotina, cefuroxima); son inhibidas por el ácido clavulánico. Ninguna hidroliza cefalosporinas de tercera generación, cefamicinas, monobactams o carbapenems.

Las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE): Son enzimas que tienen la capacidad de hidrolizar y causar resistencia o sensibilidad disminuida a penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, y tercera generación (cefotaxima, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime) y monobactámicos, pero no a cefamicinas (cefoxitina) ni carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem), siendo inhibidas por el ácido clavulánico³⁶.

La resistencia a meticilina y otros β -lactámicos en los SAMR se debe principalmente a la presencia del gen *mecA*, el cual está situado en un elemento genético móvil llamado casete cromosomal estafilocócico (*SCCmec* por sus siglas en inglés).

Algunas β -lactamasas son inhibidas por ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam, (**Figura 16**), y son sustancias conocidas como inhibidores de β -lactamasas.

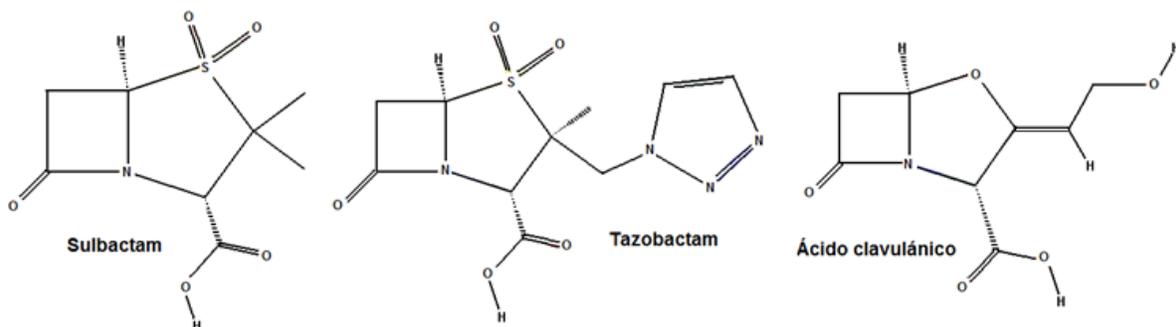


Figura 16. Estructuras moleculares de Sulbactam, Tazobactam y Ácido clavulánico que son los inhibidores de enzimas β -lactamasas, en las cuales se puede observar que están conformadas por un anillo β -lactámico.

Estos inhibidores tienen las siguientes características:

1. Poseen un protón en la posición 6- α .
2. La acidez en 6- α y el anillo β -lactámico favorecen la formación de un doble enlace, habitualmente en posición C6-C5, que da lugar a una enzima acilada muy estable que no se hidroliza.

Los inhibidores de las β -lactamasas para ser eficaces deben atravesar los canales porínicos y alcanzar concentraciones adecuadas en el espacio periplásmico en los bacilos Gram negativos y lograr de este modo la inactivación de las β -lactamasas, hecho imprescindible para que el antibiótico β -lactámico, así protegido, llegue a la PBP diana. Inicialmente los inhibidores de las β -lactamasas actúan por inhibición competitiva por analogía al sustrato de la enzima, que es seguida de una reacción química más lenta tras la unión al centro catalítico, que da lugar a una inactivación transitoria o permanente de la enzima (inhibición no competitiva).

En la **figura 17** se muestra la interacción del ácido clavulánico con las β -lactamasas, en la que tras la formación de un acil-enzima ambos productos se inactivan (inhibición suicida). Influyen en la eficacia de un inhibidor determinado: la velocidad de inactivación de la enzima, el número de moléculas del inhibidor que se hidrolizan hasta inactivarse y la estabilidad de la enzima ya inactiva. Es evidente que la inactivación depende del tipo de enzima y del inhibidor⁴⁴.

Por tal motivo es común encontrar en el mercado medicamentos que contengan una combinación de penicilinas-inhibidores como son amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam y piperacilina-tazobactam^{45, 46}.

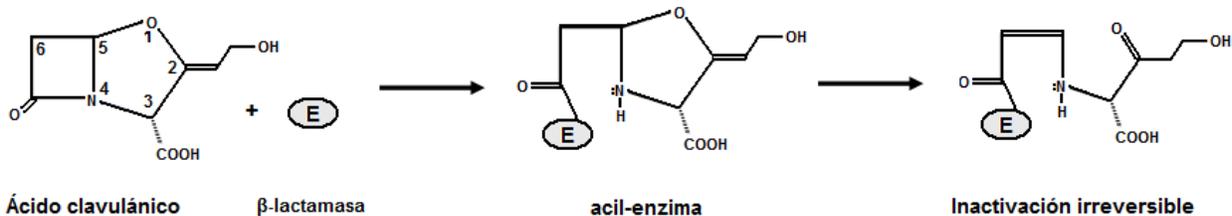


Figura 17. Mecanismo general con el cual reacciona la enzima β -lactamasa y un inhibidor, en este caso Ácido clavulánico, lo cual lleva a una inactivación irreversible de dicha enzima.

▪ Resistencia a glucopeptidos

Se ha descrito resistencia adquirida a la Vancomicina entre los enterococos, estafilococos y nunca entre los estreptococos. El mecanismo involucra la producción de precursores modificados de la pared celular que no se unen a la Vancomicina con la avidéz suficiente para permitir la inhibición de las enzimas que sintetizan peptidoglicano. Normalmente las cepas sensibles a la Vancomicina tienen cadenas laterales de peptidoglicano que terminan con el depsipéptido D-alanil-D-alanina que es donde se une la Vancomicina; en las cepas resistentes el depsipéptido es reemplazado por D-alanil-D-lactato; los genes como VanA y VanB principalmente son los responsables de codificar la síntesis de peptidoglicano modificado. Estos sitios de acción alterados se incorporan con facilidad a la pared celular, por lo que la síntesis progresa como de costumbre (**Figura 18**). Debido a su gran tamaño, la Vancomicina es incapaz de atravesar la membrana externa de las bacterias Gram negativas para llegar al sitio donde se encuentra los precursores de pared celular, por tal motivo es ineficaz contra este tipo de bacterias.

En cuanto a los enterococos se han descrito dos tipos de resistencia a los glucopéptidos: 1) Resistencia intrínseca: gen *vanC1* (*E. gallinarum*), gen *vanC2* (*E. casseliflavus*), gen *vanC3* (*E. flavescens*); los genes se localizan en el cromosoma bacteriano y no son transferible por lo que tienen escasa trascendencia clínica y epidemiológica. 2) Resistencia adquirida: se han descrito 8 fenotipos diferentes (VanA, VanB, VanD, VanE, VanG, VanL, VanN, VanM). Los fenotipos VanA y VanB son los más frecuentes, pero el fenotipo VanA presenta elevados niveles de resistencia a la Vancomicina y a la Teicoplanina es de carácter inducible y es el más frecuente en los aislados clínicos⁴⁸.

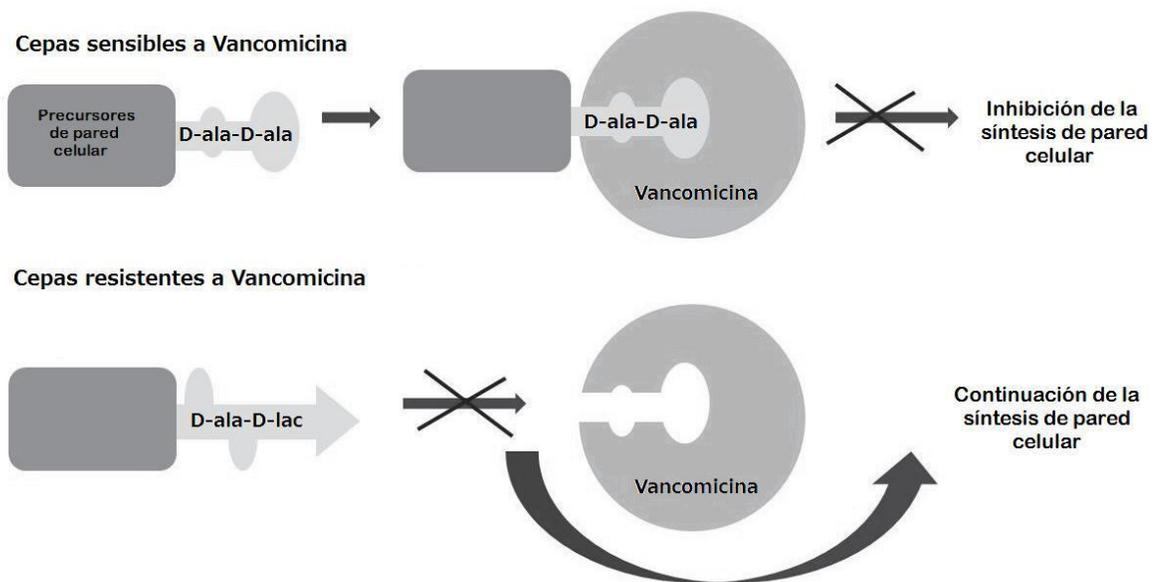


Figura 18. Arriba, se observa el caso de cepas sensibles a Vancomicina, en donde el antibiótico se une a los precursores de pared celular (cuyo extremo terminal es D-ala-D-ala), esto impide que sean incorporados por las PBP y de esta forma se inhibe la síntesis de pared celular. Abajo, en el caso de las cepas que presentan resistencia a la Vancomicina el extremo terminal de los precursores es modificado (D-ala-D-lac) por este motivo se reduce la afinidad por el antibiótico permitiendo que continúe la síntesis de pared celular. (Modificado de Castellano M., Perozo-Mena A. Mecanismos de resistencia a Glicopéptidos en *Staphylococcus aureus*. Kasmera. 2010; 38(1):36-44.).

▪ Resistencia a aminoglucósidos

Tanto las bacterias Gram positivas como las Gram negativas producen enzimas modificadoras como las acetiltransferasas (ACC) que acetilan el grupo amino, las fosfotransferasas (APH) que fosforilan el grupo hidroxilo y las aminoglucósido-nucleotidil-transferasas (ANT) que adenilan también un grupo hidroxilo presentes en las moléculas de los aminoglucósidos; y de esta forma se disminuye la afinidad de unión a la subunidad 30S del ribosoma de dicho antibiótico permitiendo que continúe la síntesis de proteínas, **(Figura 19)**. También ocurre una disminución en la captación debido a una alteración de las porinas y en muy pocos casos puede ocurrir una mutación en el sitio de acción en el ribosoma⁴⁷.

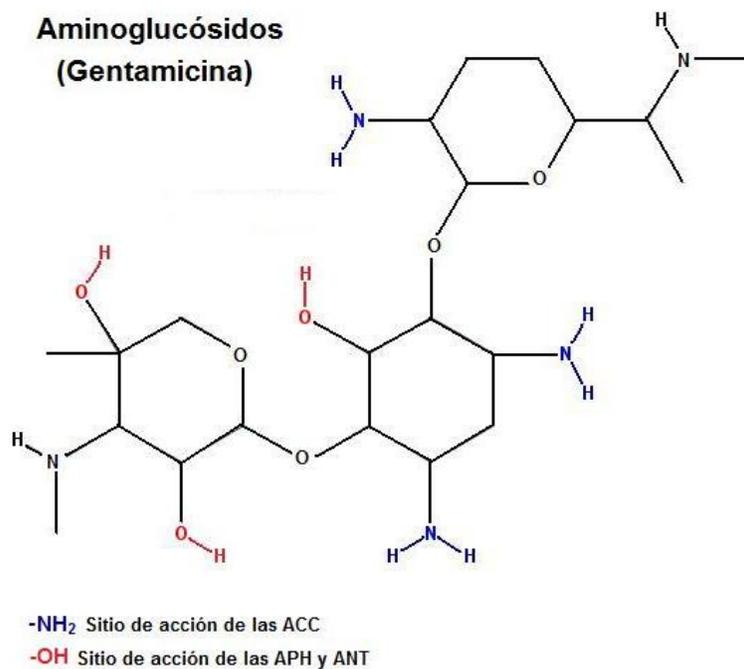


Figura 19. Sitios en los cuales actuarán las enzimas ACC, APPH, y ANT modificando a las moléculas de aminoglucósidos, en este caso Gentamicina, con el fin de disminuir la afinidad de dicha molécula a la subunidad 30S del ribosoma.

- **Resistencia a las quinolonas**

Los componentes de la pared celular de los Gram negativos pueden limitar el acceso de las quinolonas al sitio intercelular de procesamiento de ADN todo esto por un mecanismo de disminución en la captación. El mecanismo de disminución de la acumulación es debido a que el antibiótico es bombeado fuera de la célula después de haber ingresado debido a la hiperexpresión de bombas de expulsión activa o a las alteraciones de las porinas, lo que mantiene la concentración celular de quinolonas en un nivel suficientemente bajo, este mecanismo se observa en Gram negativos. Otro mecanismo incluye mutaciones en subunidades de las ADN girasa debido a mutaciones en los genes *gyrA* y *parC* mecanismo encontrado tanto en Gram negativos como en Gram positivos. Todos estos mecanismos tienen como consecuencia que el procesamiento del ADN continúe^{47, 48}.

- **Resistencia a los macrólidos y lincosamidas**

Los macrólidos, las lincosamidas y las estreptograminas B (MLSb) son tres familias diferentes de antibióticos que actúan en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. En Gram positivos la resistencia ocurre mediante la metilación (por acción de las metilasas codificadas por los genes *ermA*, *ermB*, *ermC*) de la molécula ARNr 23S que se encuentra en la subunidad 50S del ribosoma, lo que genera un cambio en la conformación del sitio blanco sobre el que actúa el complejo MLSb.

Existen tres fenotipos de resistencia:

- Fenotipo cMLSb resistencia constitutiva (metilación constitutiva), resistencia a la eritromicina, clindamicina y a las estreptograminas B, es decir la metilasa se produce constantemente.
- Fenotipo iMLSb resistencia inducible (metilación inducida), resistencia a la eritromicina y sensibilidad a clindamicina y estreptograminas B en ausencia de un inductor como la propia eritromicina. El macrólido induce la activación del gen *ermA* formando la resistencia inducida a las lincosamidas.
- Fenotipo MSb (mecanismo de eflujo) resistencia a eritromicina y estreptograminas B pero con sensibilidad a clindamicina, mediada por una bomba de expulsión activa (codificada por genes del tipo *mrsA*)⁴⁸.

El método de laboratorio conocido como D test o prueba de difusión de doble disco (Figura 20) sirve para identificar *in vitro* las cepas de *Staphylococcus aureus* que presentan resistencia inducible a al complejo MLSb. Este método consiste en colocar en un cultivo de *Staphylococcus aureus*, un disco de clindamicina y uno de eritromicina a una distancia de 15 mm (según guías CLSI 2004). Los *Staphylococcus aureus* que presenten resistencia inducible a clindamicina forman una letra D en la zona circular de inhibición alrededor del disco de clindamicina hacia el lado que enfrenta al disco de eritromicina.

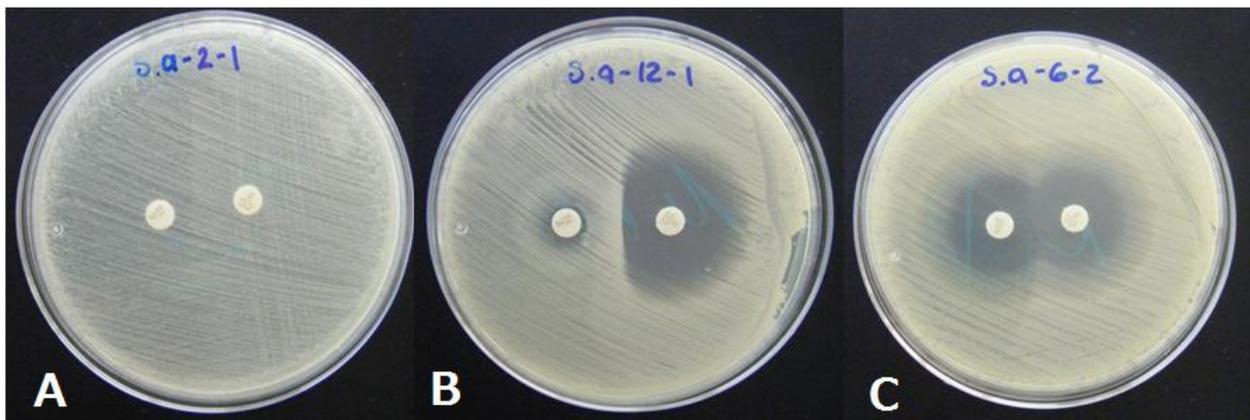


Figura 20. Se presenta la prueba de difusión de doble disco o D test para cepa de *Staphylococcus aureus*. A) Se observa el fenotipo cMLSb que es la resistencia constitutiva a la eritromicina (izquierda) y clindamicina (derecha). B) Fenotipo iMLSb, resistencia inducible, la eritromicina induce la activación del gen *ermA* formando la resistencia inducida a la clindamicina, claramente se observa el halo en forma D. C) Prueba negativa, sensibilidad tanto a eritromicina como a clindamicina.

3.4 INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD

Una infección nosocomial; también llamada intrahospitalaria, puede definirse de diferentes maneras; algunas de las más aceptadas son:

“Una infección que se presenta en un paciente internado en un hospital o en otro establecimiento de atención de salud en quien la infección no se había manifestado ni estaba en período de incubación en el momento del internado. Comprende las infecciones contraídas en el hospital, pero manifiestas después del alta hospitalaria y también las infecciones ocupacionales del personal del establecimiento”²⁰.

Las infecciones que ocurren más de 48 horas después del internado suelen considerarse nosocomiales. Se ha señalado que los términos infecciones nosocomiales deben comprender infecciones que ocurren en pacientes tratados en cualquier establecimiento de atención de salud, las infecciones contraídas por el personal o por visitantes al hospital o a otro establecimiento de esa índole.

En estudios desarrollados en México por la Secretaría de Salud en 2008 se observó para ese año una prevalencia de 7.7 infecciones nosocomiales por 100 egresos hospitalarios.

En los hospitales pediátricos de nuestro país se han dado a conocer índices de infección nosocomial de 8.8 a 10 por cada 100 egresos, con las tasas más bajas en el grupo de los recién nacidos. Estas cifras contrastan con las informadas en EUA de 4.1 por 100 egresos en hospitales pediátricos y de 1.2 en unidades de pediatría de hospitales generales⁴⁹.

Las infecciones intrahospitalarias se presentan en un 5 a 10% de pacientes que se internan en el hospital, el desarrollo de las mismas está en función a: la edad, siendo

más frecuentes en los extremos de la vida, el estado inmunitario, ya que los inmunodeprimidos de diferente etiología son los más susceptibles y a la patología de base, la cual determina el destino de internación del paciente, de donde parte que, servicios de Unidad de Terapia Intensiva (UTI), quemados y salas quirúrgicas son las áreas hospitalarias donde más frecuentemente se presentan las infecciones intrahospitalarias²⁴. En los Estados Unidos las tasas de infección se han mantenido estables en los últimos años afectando a 5 ó 6 pacientes por cada 100 ingresados⁵⁰. En México se ha estimado que la frecuencia de infecciones en unidades hospitalarias varía desde 2.1 hasta 15.8%. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) en 2007 a pacientes de la Unidad de cuidados intensivos neonatales se encontró una tasa de infecciones nosocomiales de 11.6 infecciones por cada 100 pacientes⁵¹. Respecto a los costos del cuidado crítico, Sánchez analizó los costos del día-cama, medicamentos descartables y procedimientos en seis UTI's del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Encontró que el IMSS gasta en pacientes de la UTI más de \$120,000.00 por paciente crítico, por arriba de cualquier país en desarrollo (Reino Unido gasta \$62,874). Los costos más elevados fueron en sepsis y sus complicaciones⁵².

Tipos de infecciones nosocomiales

Se han establecido definiciones para identificar las infecciones nosocomiales en determinados sitios del organismo (por ejemplo, infecciones urinarias, pulmonares, etc.). Se derivan de las definiciones publicadas por los CDC en los Estados Unidos de América o durante conferencias internacionales y se usan para vigilancia de las infecciones nosocomiales. Se basan en criterios clínicos y biológicos y comprenden

unos 50 sitios de infección potenciales. En un estudio realizado en México en 895 pacientes se encontró que 23.2% de éstos tenía una infección nosocomial. La neumonía fue la infección más común (39.7%), seguida de la infección urinaria (20.5%), la de herida quirúrgica (13.3%) y la del torrente sanguíneo (7.3%). En el estudio del INP de 2007 se encontró que las infecciones del torrente sanguíneo fueron las más frecuentes con 54.8%, seguidas de neumonía con 26.2%, IVU 4.8%, celulitis 4.8% infección de herida quirúrgica 4.8%⁵¹.

Factores para el desarrollo de la infección

Las infecciones intrahospitalarias están condicionadas por tres factores: el agente etiológico, la transmisión y el huésped. Por parte del individuo, la evolución del proceso infeccioso está determinada por la resistencia, el estado nutricional, el estrés, la edad, el sexo, días de internación y la patología de base a la cual se debe su internación. Mientras que por parte del agente influyen características como la virulencia. Además el personal encargado de los pacientes ha sido identificado como reservorio y vector de brotes de infecciones intrahospitalarias, es así que, acciones rutinarias de los mismos como: la técnica y la vigilancia sobre los procedimientos que se lleva a cabo sobre el paciente, vigilancia sobre terapia farmacológica, y en general técnicas de asepsia y antisepsia en todo procedimiento son factores clave para el desarrollo o no de las infecciones.

Por tal motivo se han diseñado un conjunto de precauciones útiles para el control de la transmisión de las infecciones. En la última actualización de la guía "Precauciones de aislamiento en hospitales", los CDC clasifican las precauciones en dos niveles: el primero, conocido como precauciones "estándar" o "rutinarias", recoge todas aquellas

precauciones que se deben aplicar en el cuidado de todos los pacientes independientemente de su diagnóstico o status infectivo, con el fin de reducir el riesgo de transmisión de los patógenos contenidos en la sangre, todos los fluidos biológicos, secreciones y excreciones, excepto el sudor, e independientemente si contienen sangre visible o no; piel no intacta y membranas mucosas; en estas medidas se especifican diversos puntos como el lavado de manos, uso de guantes, protector ocular y facial, batas, equipo de atención al paciente, control ambiental, ubicación del paciente y la manipulación y transporte de sábanas y ropa blanca.

En el segundo nivel se organizan otras medidas específicas y complementarias de las estándar, diseñadas para el cuidado de determinados pacientes. Dichas medidas se agrupan en tres categorías con el fin de evitar la transmisión de los microorganismos por diversos mecanismos:

-Vía aérea: Se deberán utilizar, además de las precauciones estándar, con los pacientes que se sabe o se sospecha que están infectados con microorganismos que se transmiten por el aire, (gotitas cuyo tamaño sea inferior que 5 mm).

-Por contacto: Se deberán utilizar, además de las precauciones estándar, con los pacientes sobre los que se conozca o se sospeche que están infectados con microorganismos que pueden ser transmitidos por contacto directo con el paciente (piel con piel) o por contacto indirecto con superficies o equipos utilizados en el cuidado del mismo.

-Por gotitas de Flügge: Se deberán utilizar, además de las precauciones estándar, con los pacientes sobre los que se conozca o se sospeche que están infectados con microorganismos que se transmiten por gotitas (partículas de tamaño superior que 5

mm), que pueden ser generados por el paciente al toser, estornudar, hablar, o durante la realización de otras actividades⁵³.

Esta guía se actualizó en el 2007 con la incorporación de medidas seguras para la inserción de catéteres, el uso de mascarilla para el procedimiento de punción lumbar (anestesia epidural, mielografía e infusión de quimioterapia) y una guía de recomendaciones para el paciente tosedor.

La aplicación constante de estas medidas de control y prevención se estima que reduce la aparición de infecciones en más de un 33%.

Hoy en día, prácticamente todos los centros sanitarios disponen de programas de este tipo. El paso siguiente que se debe dar en el control de la infección nosocomial es conseguir la adhesión y el cumplimiento de estas medidas preventivas por parte de los trabajadores sanitarios⁵⁴.

Factores influyentes en la manifestación de las infecciones nosocomiales

- **El agente microbiano**

Una gran cantidad de bacterias, virus, hongos y parásitos diferentes pueden causar infecciones nosocomiales, pero en especial son más frecuentes las de origen bacteriano. Las infecciones pueden ser causadas por un microorganismo contraído de otra persona en el hospital (infección cruzada) o por la propia flora del paciente (infección endógena).

Los gérmenes nosocomiales más frecuentes encontrados en estudios realizados en Mineápolis por los CDC desde 1986 hasta 1996 fueron los siguientes:

- Gram positivos (acumularon el 34%): *Staphylococcus aureus*, Estafilococos coagulasa negativo, Enterococos sp.
- Gram negativos (acumularon el 32%): *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp*, *Klebsiella pneumoniae*²⁹.

En México se sabe que agentes involucrados en la etiología de la infección son variables y dependen del lugar, institución, país y periodo de estudio. Las bacterias Gram positivas, como los Estafilococos coagulasa negativo, son los microorganismos más frecuentes (55.4%), seguidas por las Gram negativas, como *Enterobacter*, *Klebsiella sp.* y *Escherichia coli* (aproximadamente 31.2%)⁵⁵.

▪ **Vulnerabilidad de los pacientes**

Los factores de importancia para los pacientes que influyen en la posibilidad de contraer una infección comprenden la edad, el estado de inmunidad, cualquier enfermedad subyacente y las intervenciones diagnósticas y terapéuticas. En las épocas extremas de la vida – la infancia y la vejez – suele disminuir la resistencia a la infección. Los pacientes con enfermedad crónica, como tumores malignos, leucemia, diabetes mellitus, insuficiencia renal o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) tienen una mayor vulnerabilidad a las infecciones por agentes patógenos oportunistas. Los factores del huésped implicados en el desarrollo y gravedad de la infección nosocomial pueden categorizarse como extrínsecos e intrínsecos. Entre los factores extrínsecos, los procedimientos médicos o quirúrgicos invasivos, la duración tanto de la terapia antimicrobiana como de la hospitalización y el personal sanitario son importantes en la transmisión de la infección. Los factores intrínsecos implicados en el desarrollo y

severidad de la infección nosocomial incluyen la edad, el estado nutricional, las enfermedades subyacentes y el estado de inmunidad⁵⁰.

- **Factores ambientales**

Las condiciones de hacinamiento dentro del hospital, el traslado frecuente de pacientes de una unidad a otra y la concentración de pacientes muy vulnerables a infección en un pabellón (por ejemplo, de recién nacidos, pacientes quemados, cuidados intensivos) contribuyen a la manifestación de infecciones nosocomiales. Además, se siguen diagnosticando nuevas infecciones bacterianas, por ejemplo, por bacterias transmitidas por el agua (micobacterias atípicas), los sistemas de aire acondicionado (*Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella sp.*) además de infecciones víricas y parasitarias.

- **Resistencia bacteriana**

El uso generalizado de antimicrobianos para tratamiento o profilaxis (incluso de aplicación tópica) es el principal factor determinante de resistencia. Hoy en día, muchas cepas de neumococos, estafilococos, enterococos y bacilos de la tuberculosis son resistentes a la mayor parte o la totalidad de los antimicrobianos que alguna vez fueron eficaces para combatirlos. En muchos hospitales son prevalentes *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* multiresistentes. Este problema reviste importancia crítica particular en los países en desarrollo, donde quizá no se dispone de antibióticos de segunda línea más costosos o, si los hay, su precio es inasequible²⁰.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones bacterianas contraídas en el hospital tienen un gran impacto sobre los pacientes, el personal y las instituciones de salud, por ello es necesario tener un seguimiento sobre la prevalencia y la resistencia antimicrobiana de dichos agentes causantes de la infección. Al obtener valores reales del comportamiento de las bacterias intrahospitalarias se podrán llevar a cabo acciones para disminuir su frecuencia y por lo tanto evitar en mayor medida su propagación en los pacientes. Los agentes contraídos en el ambiente hospitalario son diferentes a los que se contraen en el ambiente externo; por tal motivo la evolución del paciente se verá reflejada en el tipo de bacteria que presente y en la respuesta que presente a los antimicrobianos.

¿Cuál es la prevalencia de las principales bacterias que se aíslan de las diferentes muestras de secreciones de pacientes internos y externos del Instituto Nacional de Pediatría y cuál es su sensibilidad antimicrobiana?

5. HIPÓTESIS

Como se ha observado en estudios realizados por las instituciones de salud alrededor del mundo, existen infecciones bacterianas que se obtienen durante la estancia en el hospital, estas bacterias se han establecido casi de manera endógena en regiones específicas del cuerpo y por diversas razones a lo largo del tiempo han creado una alta resistencia a los antibióticos que antes se utilizaban para combatirlas.

- Se cree que las bacterias con mayor aislamiento de muestras de secreciones de pacientes internos corresponderán a cocos Gram positivos considerados como patógenos intrahospitalarios, ya que estas bacterias Gram positivas son los agentes nosocomiales que se aíslan con mayor frecuencia.
- Debido a los factores ambientales del hospital y a que los pacientes internos presentan una mayor vulnerabilidad a la infección; se piensa que la prevalencia de bacterias aisladas en las diferentes muestras de secreciones de pacientes internos será diferente a las aisladas en las mismas muestras de pacientes externos.
- Si el uso generalizado de antibióticos para el tratamiento o profilaxis es el principal factor determinante de resistencia, entonces, las bacterias aisladas de las muestras de secreciones de pacientes internos presentarán baja sensibilidad a antibióticos con respecto a las aisladas en las mismas muestras de pacientes externos.

6. OBJETIVOS

Determinar la prevalencia y sensibilidad antimicrobiana de las bacterias aisladas de muestras de secreciones de pacientes hospitalizados y de pacientes externos que acuden al INP, a través de cultivos, empleando técnicas manuales y el sistema automatizado Phoenix-100 para la identificación y sensibilidad antimicrobiana.

7. DISEÑO EXPERIMENTAL

* **Tipo de estudio**

Se realizará un estudio observacional, transversal, prolectivo y descriptivo.

* **Población**

Todos los pacientes hospitalizados en cualquier servicio hospitalario del Instituto Nacional de Pediatría y pacientes que acuden a los servicios externos (Urgencias, Prehospitalización y Consulta Externa), que presenten algún tipo de secreción, en el periodo comprendido de mayo 2013 a mayo de 2014.

* **Criterios de inclusión**

Los pacientes pediátricos de 1 día a 18 años deberán presentar algún tipo de secreción de herida quirúrgica, de piel, de mucosa o por dispositivo; de la cual se sospeche la presencia de algún agente bacteriano como responsable de la infección.

* **Criterios de exclusión**

Se excluyen otro tipo de muestras que no correspondan a las secreciones de piel, herida quirúrgica, mucosas y dispositivo.

* **Variables**

Tipo de paciente, tipo de muestra, tipo de bacteria identificada, servicio hospitalario, sensibilidad antimicrobiana.

Operacionalización de variables

Variable	Definición	Nivel de medición	Categoría
Tipo de Paciente	Característica de la cual se obtiene la muestra	Cualitativa nominal	Interno Externo
Tipo de muestra	Secreción obtenida de diferentes regiones del cuerpo	Cualitativa nominal	Secreciones de: Dispositivo Piel Herida quirúrgica Mucosa
Tipo de bacteria identificada	Agente causal de la infección	Cualitativa nominal	Género y especie
Tipo de Servicio hospitalario	Servicio que solicita el análisis microbiológico	Cualitativa nominal	Cirugía Infectología Nefrología Terapia Intensiva Neonatología Ortopedia Otorrinolaringología Cardiología Oncología Oftalmología Hematología Gastronutrición Neumología Estomatología Inmunología Medicina Interna Neurología Dermatología Prehospitalización Urgencias Consulta Externa
Sensibilidad antimicrobiana	Reacción sensible o resistente al exponerlo a diferentes antibióticos	Cualitativa ordinal	Sensible Intermedio Resistente

8. MATERIALES

- Portaobjetos
- Mechero bunsen
- Colorantes para tinción de Gram (Cristal violeta, Lugol, Alcohol, Cetona, Safranina)
- Reactivo de Kovac's
- Microscopio óptico
- Microscopio estereoscópico
- Asa bacteriológica
- Sanitizante
- Agar MacConkey
- Agar Sangre de Carnero 5%
- Agar Chocolate
- Agar Feniletanol
- Agar Sabouraud
- Caldo tioglicolato
- Agar Hierro de Kligler (Agar doble azúcar)
- Agar SIM (Sulfuro Indol Motilidad)
- Tubos de ensayo con tapón de rosca
- Estufa de Incubación (37°C)
- Nefelómetro PhoenixSpec
- Paneles BD Phoenix ID/AST
- Autoclave
- Agitador mecánico vórtex
- Micropipeta 25 µL
- Caldo BD ID
- Caldo BD AST y AST-S
- Indicador BD AST y AST-S
- Equipo automatizado BD Phoenix 100

9. MÉTODO

1.- Toma de muestra

Las muestras fueron tomadas por el área médica de acuerdo a la “tabla de criterios de recepción de muestras para pacientes hospitalizados” del laboratorio de bacteriología del Instituto Nacional de Pediatría y de acuerdo al clinical microbiology procedures Handbook. Las referencias citadas hablan de la toma de las muestras y condiciones de transporte, temperatura, tiempo y contenedor que debe emplearse.

2. Procesamiento de la muestra

Colocar una pequeña cantidad de la muestra sobre un portaobjetos y fijarla al calor, realizar una tinción de Gram; posteriormente observar al microscopio la morfología que presentan.

Realizar la siembra de la muestra de secreción sobre los cinco medios sólidos esenciales (agar MacConkey, agar Sangre de Carnero al 5% (ASC5%), agar chocolate, agar feniletanol, agar Sabouraud) por medio de la técnica de agotamiento por estría con ayuda de una asa bacteriológica. Manteniendo las condiciones óptimas y adecuadas de esterilización.

Incubar los medios de cultivo ya sembrados a 37°C durante 24 horas. El resto de la muestra se colocara en el interior en tubo que contiene medio de cultivo líquido (caldo de tioglicolato).

3. Observación macroscópica

Observar si la siembra realizada resulto positiva o negativa al crecimiento de bacterias. En el caso de resultar positiva, se analiza detalladamente las características de dicha colonia (forma, color, elevación, textura, hemolisis en el caso del ASC5%). En el caso de los medios enriquecidos (ASC5%, agar Chocolate) puede haber crecimiento de dos o más bacterias las cuales para su identificación necesitan primero ser aisladas.

4. Aislamiento

El aislamiento se realiza con la ayuda de un microscopio estereoscópico; se debe de tomar con el asa bacteriología una de las colonias puras de las distintas bacterias que este perfectamente aisladas de las demás, al asegurarse que se tomó la colonia pura se realiza una siembra por agotamiento por estría en los medios ASC5%, agar MacConkey, agar feniletanol. El aislamiento de hongos se hace de la misma forma aunque estas colonias solo se sembraran en el medio agar Sabouraud. Incubar los medios de cultivo ya sembrados a 37°C durante 24 horas. Se observa que las colonias aisladas presenten las mismas características y la ausencia de otro tipo de bacterias, una vez aisladas correctamente se procede a la identificación.

5. Identificación y sensibilidad

Las pruebas de identificación y sensibilidad a antibióticos se llevan a cabo según el manual de inoculación del panel BD Phoenix ID/AST^{56, 57}.

Preparar el caldo ID: Añadir el organismo puro al caldo ID con ayuda de una asa bacteriológica estéril y agitar en vórtex, con ayuda de un nefelómetro PhoenixSpec asegurarse que el inóculo quede dentro de 0.50 y 0.60 en la escala McFarland.

Preparar el caldo AST o AST-S: Añadir por caída libre una gota del indicador AST o AST-S, añadir 25 µL del caldo ID preparado con la muestra y mezclar por inversión. Inocular el panel con los caldos preparados en un tiempo no mayor a 30 minutos. Nota: el caldo AST solo debe inocularse en paneles AST que son para identificación y sensibilidad de Gram negativas o Gram positivas, el caldo AST-S solo debe inocularse en panel AST que es para identificación y sensibilidad de estreptococos.

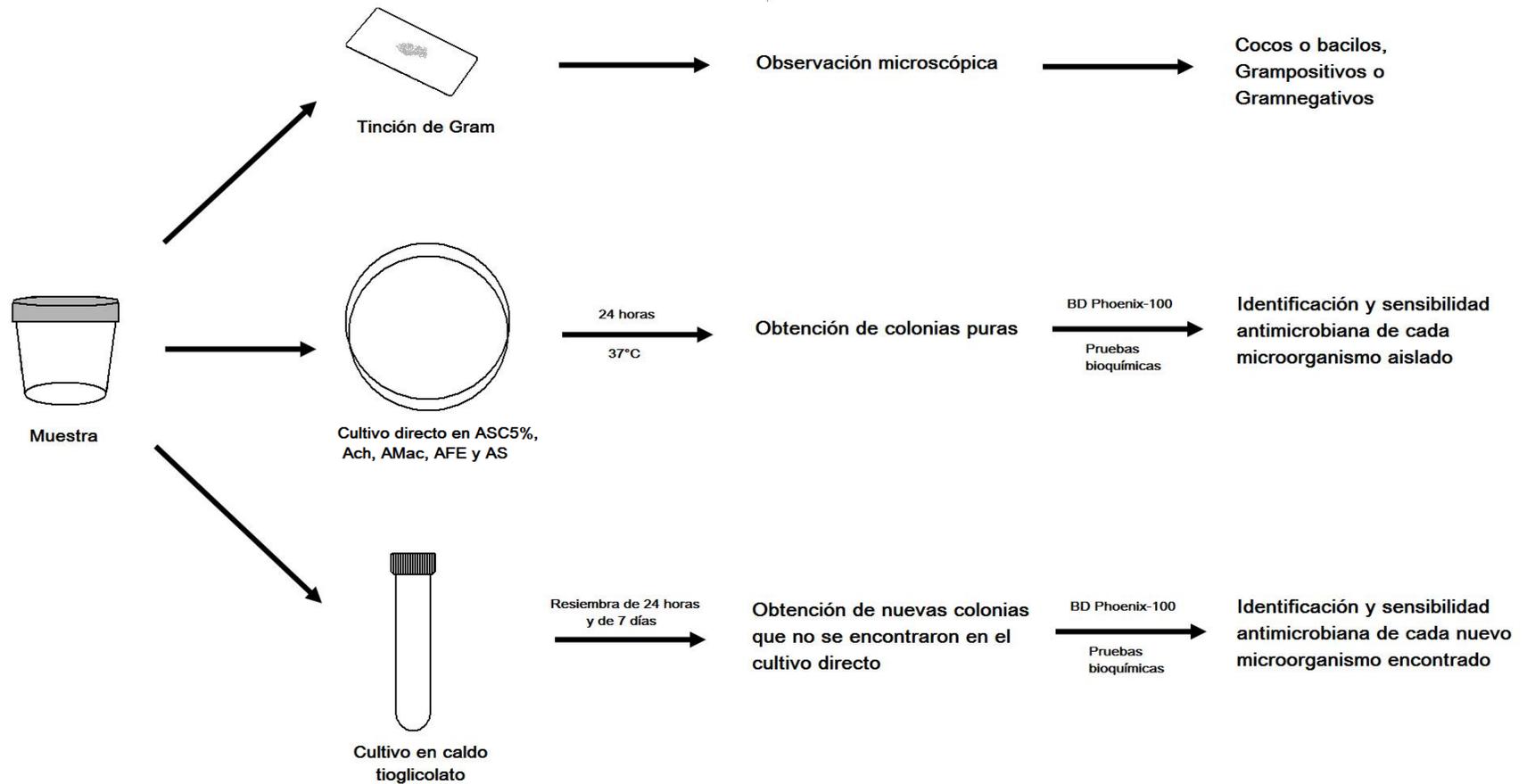
Colocar los paneles inoculados dentro del instrumento BD Phoenix-100 en un tiempo no mayor a los 30 minutos después de la inoculación.

Inocular tubos con medio agar hierro de Kligler (agar doble azúcar) de cada bacteria pura que ha sido encontrada en la muestra y tubos con medio agar SIM (Sulfuro Indol Motilidad) únicamente para cada uno de los bacilos encontrados en la muestra.

6. Obtención de resultados

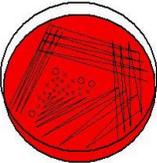
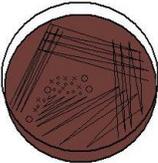
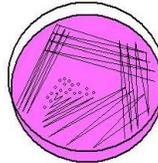
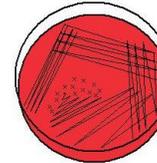
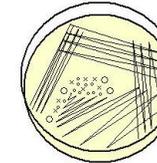
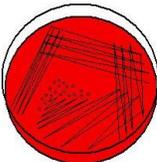
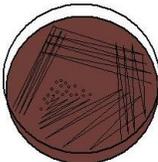
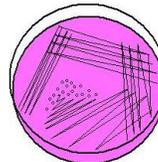
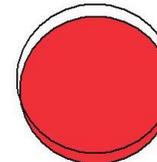
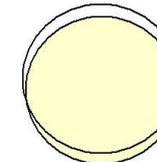
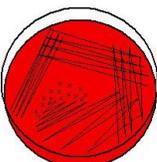
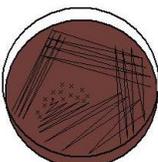
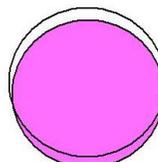
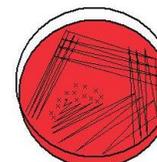
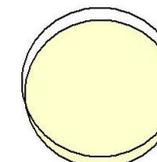
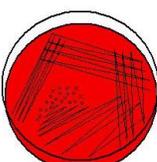
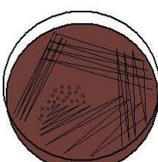
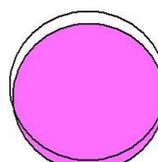
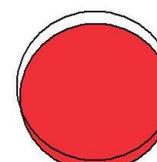
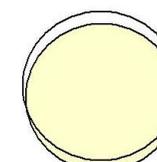
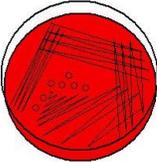
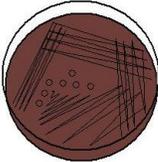
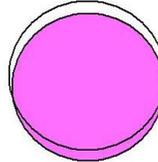
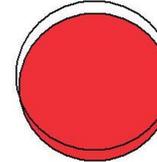
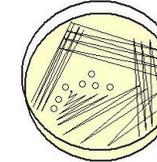
Después de 24 horas de incubación del panel inoculado; el instrumento BD Phoenix-100 emitirá el resultado de la identificación de la bacteria inoculada en cada panel por género y especie además de los resultados de sensibilidad a antibióticos de esa bacteria en ese mismo panel.

Procesamiento de la muestra de secreción



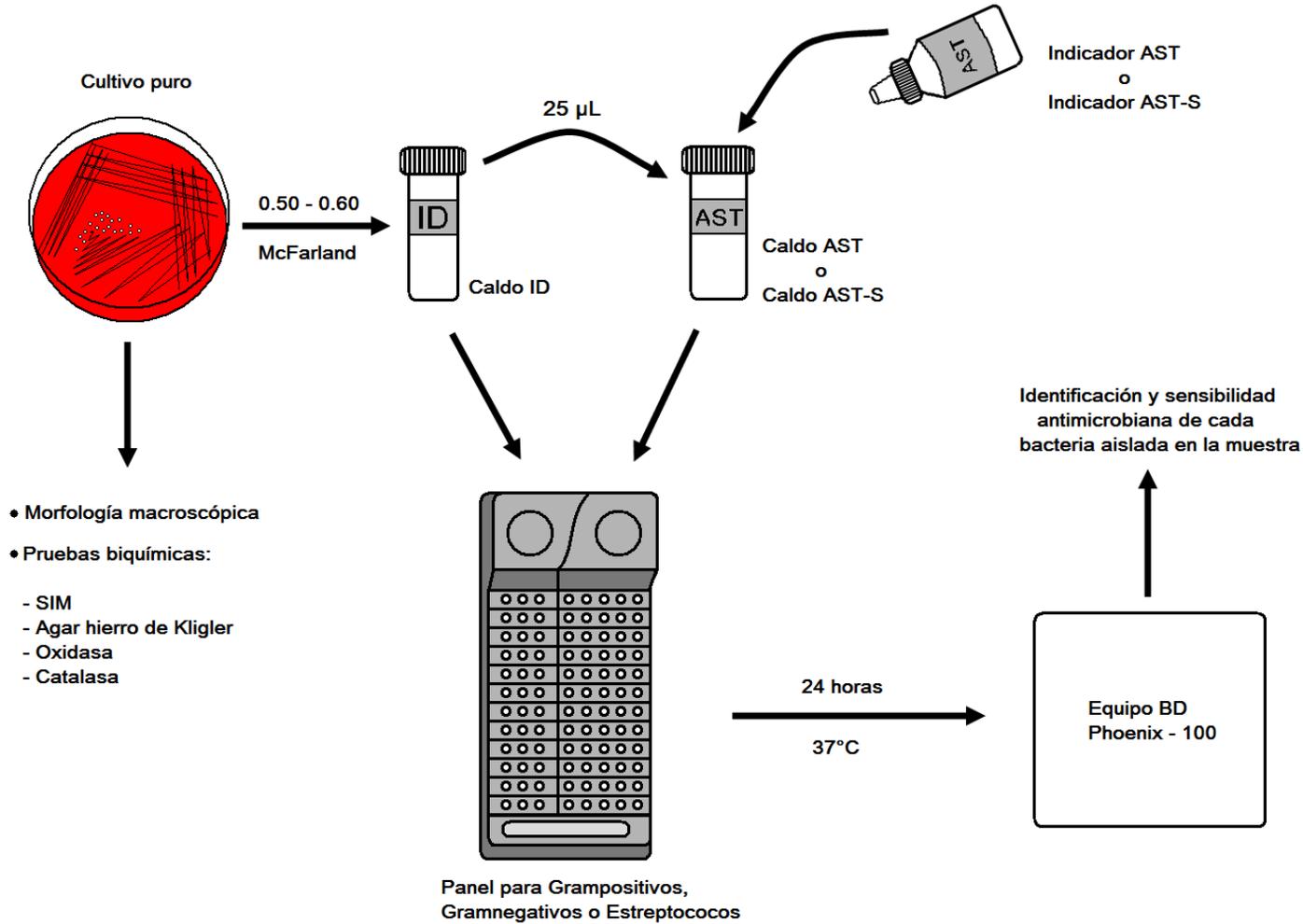
ASC5%: Agar sangre de carnero al 5%, Ach: Agar chocolate, AMac: Agar MacConkey, AFE: Agar feniletanol, AS: Agar Sabouraud.

Resultado del crecimiento bacteriano en los diversos medios de cultivo

	ASC5%	ACh	AMac	AFE	AS	
Caso 1						Caso 1: Si se observa crecimiento en todos los medios, entonces en la muestra se encuentran C+, C-, B-, B+ y Levaduras
Caso 2						Caso 2: Si se observa crecimiento en ASC5%, Ach y AMac, entonces en la muestra se encuentran B-
Caso 3						Caso 3: Si se observa crecimiento en ASC5%, Ach y AFE, entonces en la muestra se encuentran C+
Caso 4						Caso 4: Si se observa crecimiento en ASC5% y Ach, entonces en la muestra se encuentran B+ y/o C-
Caso 5						Caso 5: Si se observa crecimiento en ASC5%, Ach y AS, entonces en la muestra se encuentran Levaduras

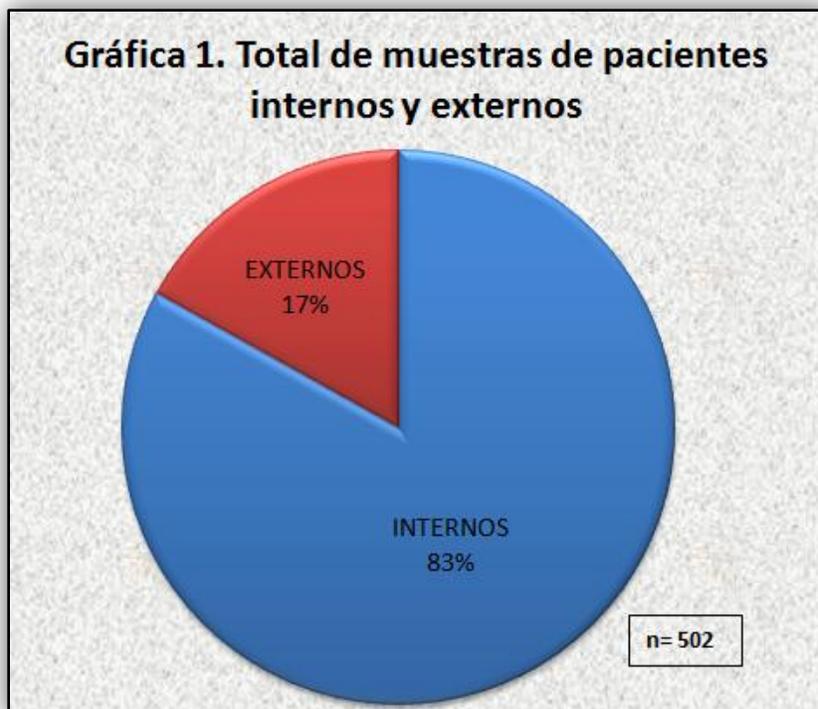
C+: Cocos Gram positivos, C-: Cocos Gram negativos, B-: Bacilos Gram negativos, B+: Bacilos Gram positivos

Inoculación de paneles para el equipo BD Phoenix-100

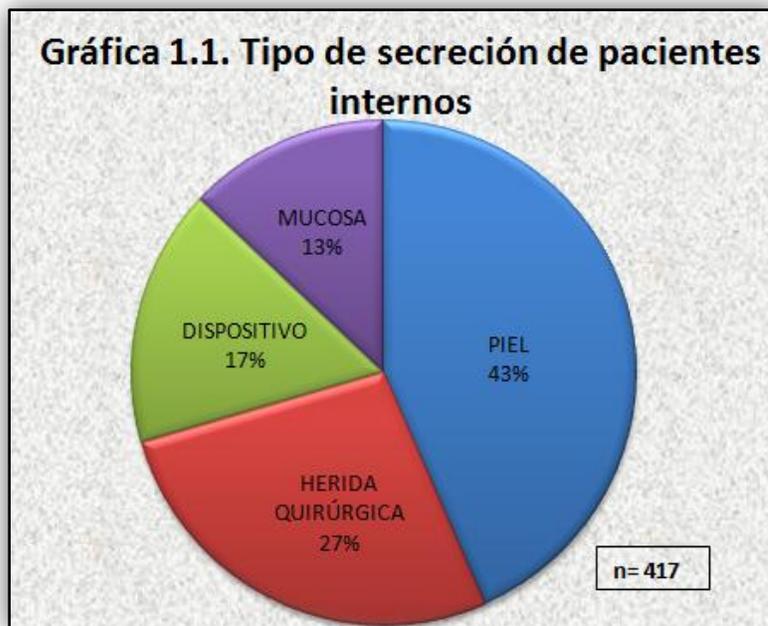


10.RESULTADOS

En los trece meses en los que se realizó el estudio, se recibieron en el Laboratorio de Bacteriología del Instituto Nacional de Pediatría 502 muestras de secreciones para su análisis bacteriológico observándose un amplio predominio de muestras de pacientes internos con 83% (n=417) en comparación con el 17% (n=85) de las muestras de pacientes que ingresaron por los servicios de atención externa (Gráfica 1).



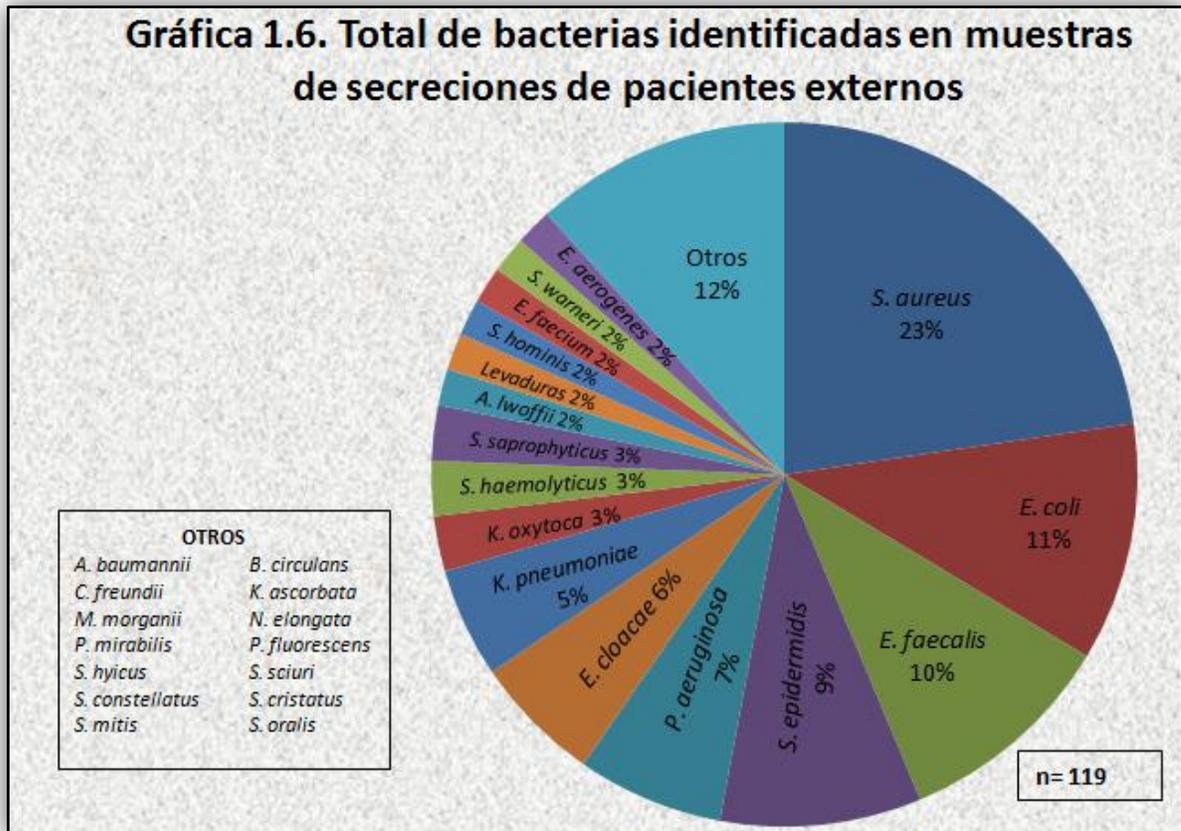
Las muestras de secreciones se dividieron en 4 grupos: secreciones de piel, de herida quirúrgica, de mucosa y por algún tipo de dispositivo (Gráfica 1.1); de igual forma se identifico del tipo de paciente de la cual provenía dividiéndolo así en dos poblaciones: los pacientes internos y lo externos (Gráfica 1.2).



Los resultados se reportaron como positivos y negativos de cada cultivo de las muestra de secreción enviadas por cada servicio hospitalario, dividiéndolos a su vez en servicios hospitalarios internos (Gráfica 1.3) donde Infectología fue el servicio que obtuvo el mayor número de cultivos positivos, por el contrario Oncología fue el servicio con un número mayor de muestras negativas. En el caso de los servicios hospitalarios externos (Gráfica 1.4), Prehospitalización fue el servicio que más resultados positivos obtuvo.

Se obtuvieron los totales de bacterias identificadas en todas las muestras tanto de pacientes internos (Gráfica 1.5) como de los externos (Gráfica 1.6); se identificaron un total de 448 bacterias de 417 muestras de pacientes internos, mientras que de 85 muestras de pacientes externos, se identificaron 119 bacterias.

Gráfica 1.6. Total de bacterias identificadas en muestras de secreciones de pacientes externos



OTROS	
<i>A. baumannii</i>	<i>B. circulans</i>
<i>C. freundii</i>	<i>K. ascorbata</i>
<i>M. morgani</i>	<i>N. elongata</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>P. fluorescens</i>
<i>S. hyicus</i>	<i>S. sciuri</i>
<i>S. constellatus</i>	<i>S. cristatus</i>
<i>S. mitis</i>	<i>S. oralis</i>

En ambos tipos de pacientes la mayor prevalencia fue de Cocos Gram positivos seguida de los bacilos Gram negativos. Cabe señalar que se lograron identificar levaduras debido a que por sus características, estas pueden crecer en medios de cultivo bacterianos.

Tabla I. Bacterias aisladas según su morfología

Porcentaje (%) de bacterias según su morfología aisladas en muestras de secreciones de pacientes internos (n=448) y externos (n=119).		
	% en muestras de pacientes internos (n=448)	% en muestras de pacientes externos (n=119)
Cocos Gram positivo	50	57
Bacilos Gram negativo	48	39
Levaduras	1	2
Bacilos Gram positivo	0.8	1
Cocos Gram negativo	0.2	1

Se obtuvo el total de bacterias identificadas en los cultivos de secreciones de piel de pacientes internos (Gráfica 2) así como los resultados positivos y negativos enviados por cada servicio hospitalario interno que solicitó el análisis (Gráfica 2.1). El mayor número de cultivos positivos se encontraron en muestras enviadas por los servicios de Infectología; por otro lado también se observó que Oncología fue el servicio con mayor número de cultivos negativos, esto puede ser debido al tratamiento antimicrobiano, lo que demuestra el gran cuidado que tienen estos pacientes debido a su estado inmunológico de salud.

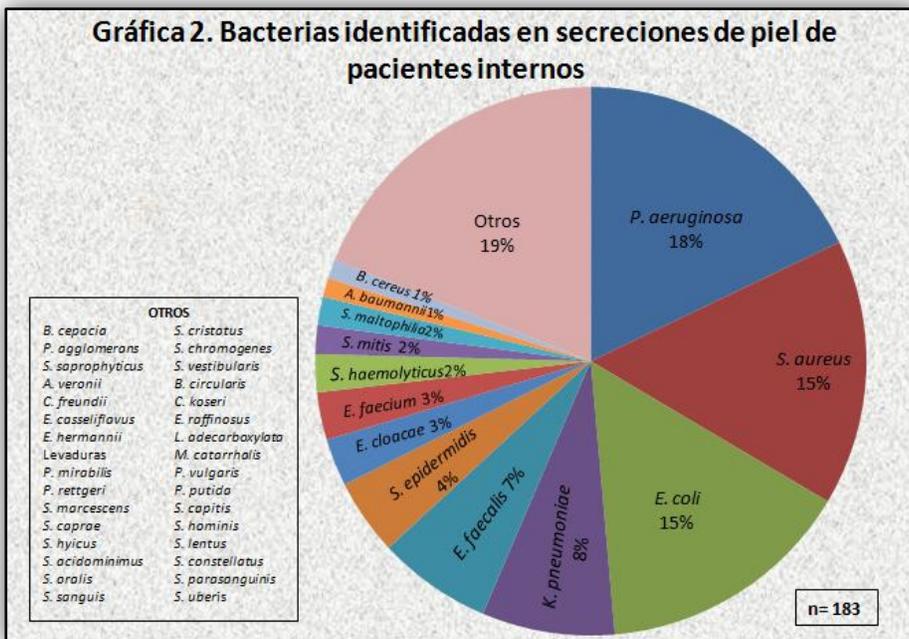


Tabla II. Bacterias identificadas en secreciones de piel encontradas por servicio.

Porcentaje (%) de las principales bacterias identificadas en muestras de secreciones de piel de pacientes internos encontradas en cada servicio hospitalario.					
Servicio \ Bacteria	% <i>P. aeruginosa</i> (n=32)	% <i>S. aureus</i> (n=28)	% <i>E. coli</i> (n=27)	% <i>K. pneumoniae</i> (n=14)	% <i>E. faecalis</i> (n=12)
Infectología	25	21	26	43	17
Cirugía	21	14	30	29	25
Ortopedia	---	21	4	---	17
Terapia Intensiva	10	11	11	---	17
Gastronutrición	---	4	7	14	8
Oncología	10	---	4	---	8
Neonatología	6	7	7	---	---
Cardiología	6	---	4	---	8
Medicina Interna	3	---	7	7	---
Neurología	10	4	---	---	---
Nefrología	3	---	---	7	---
Otorrinolaringología	3	7	---	---	---
Inmunología	---	7	---	---	---
Hematología	---	4	---	---	---
Neumología	3	---	---	---	---

Se identificaron todas las bacterias en las secreciones de piel de pacientes externos y los resultados que se obtuvieron por servicio hospitalario externo (Gráfica 3 y 3.1).

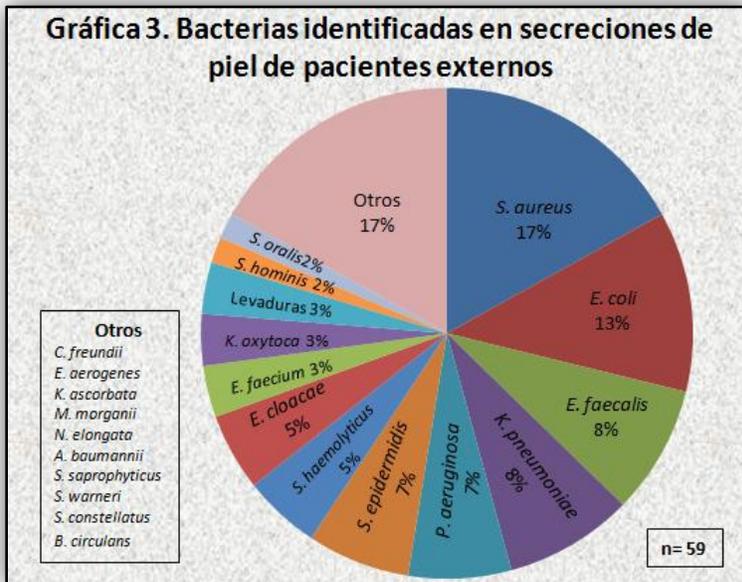


Tabla III. Bacterias identificadas en secreciones de piel encontradas por servicio.

Porcentaje (%) de las principales bacterias identificadas en muestras de secreciones de piel de pacientes externos encontradas en cada servicio hospitalario.

Servicio \ Bacteria	% <i>S. aureus</i> (n=10)	% <i>E. coli</i> (n=7)	% <i>E. faecalis</i> (n=5)	% <i>K. pneumoniae</i> (n=5)	% <i>P. aeruginosa</i> (n=4)
Prehospitalización	80 (n=8)	86 (n=6)	80 (n=4)	60 (n=3)	50 (n=2)
Urgencias	20 (n=2)	14 (n=1)	20 (n=1)	40 (n=2)	50 (n=2)

De las 113 muestras de secreciones de herida quirúrgica de pacientes internos, se obtuvo el 92% de positividad (n=103) identificándose 150 bacterias (Gráfica 4), este porcentaje elevado de positividad es debido a que los médicos solo enviaron muestras de pacientes con probable infección. (Gráfica 4.1).

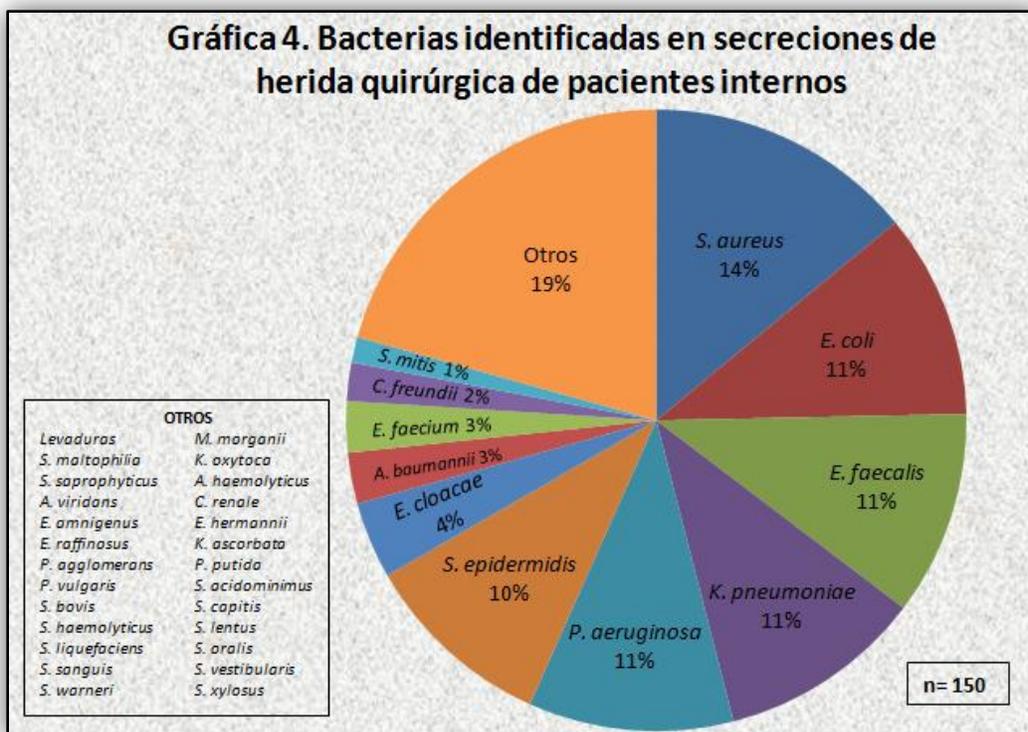


Tabla IV. Bacterias identificadas en secreciones de herida quirúrgica encontradas por servicio.

Porcentaje (%) de las principales bacterias identificadas en muestras de secreciones de herida quirúrgica de pacientes internos encontradas en cada servicio hospitalario

Servicio \ Bacteria	% <i>S. aureus</i> (n=21)	% <i>E. coli</i> (n=16)	% <i>E. faecalis</i> (n=16)	% <i>K. pneumoniae</i> (n=16)	% <i>P. aeruginosa</i> (n=16)
Cirugía	38	44	44	32	44
Infectología	19	6	7	25	6
Terapia Intensiva	---	13	13	6	31
Neonatología	5	19	6	13	---
Ortopedia	14	12	6	---	---
Neurología	---	6	6	6	13
Hematología	14	---	6	---	---
Cardiología	---	---	6	6	6
Estomatología	---	---	6	---	---
Gastronutrición	---	---	---	6	---
Neumología	---	---	---	6	---
Medicina Interna	5	---	---	---	---
Otorrinolaringología	5	---	---	---	---

Se obtuvieron todas las bacterias aisladas de las muestras de secreción de herida quirúrgica de pacientes externos; se observa el mismo orden en comparación con los pacientes internos solo que en lugar de *Klebsiella pneumoniae*, se encontró a *Enterobacter cloacae*; y una cantidad muy reducida de otro tipo de bacterias menos frecuentes (Gráfica 5).

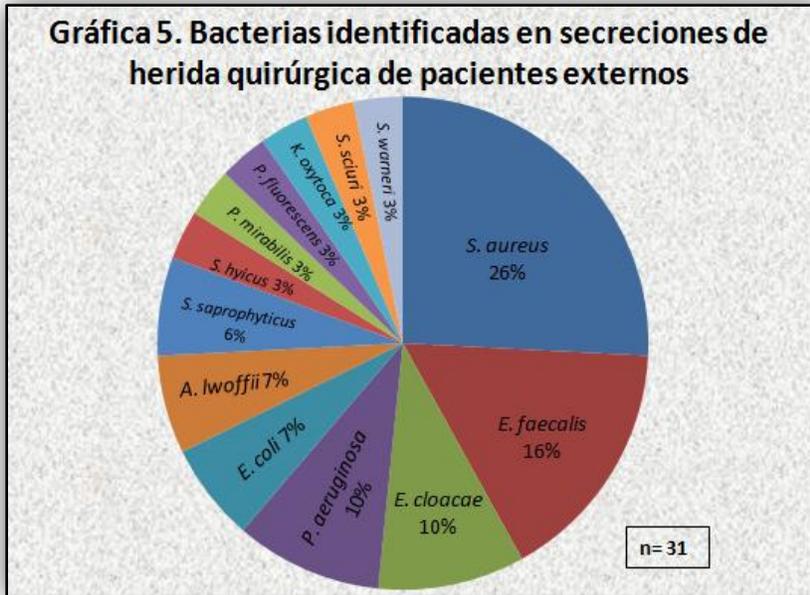


Tabla V. Bacterias identificadas en secreciones de herida quirúrgica encontradas por servicio.

Porcentaje (%) de las principales bacterias identificadas en muestras de secreciones de herida quirúrgica de pacientes externos encontradas en cada servicio hospitalario.

Servicio \ Bacteria	% <i>S. aureus</i> (n=8)	% <i>E. faecalis</i> (n=5)	% <i>E. cloacae</i> (n=3)	% <i>P. aeruginosa</i> (n=3)	% <i>E. coli</i> (n=2)
Prehospitalización	63 (n=5)	60 (n=3)	67 (n=2)	---	100 (n=2)
Urgencias	37 (n=3)	40 (n=2)	33 (n=1)	100 (n=3)	---

Se enviaron un total de 69 muestras de secreción por dispositivo de pacientes internos, se obtuvo el 68% de positividad (n=47), se identificaron 59 bacterias, las principales de estas suman el 71% (Gráfica 6). Nefrología fue el servicio que más cultivos de muestras solicitó debido al gran uso de dispositivos que se utilizan en estos pacientes, el resto de los servicios hospitalarios solicitaron muy pocos cultivos (Gráfica 6.1).

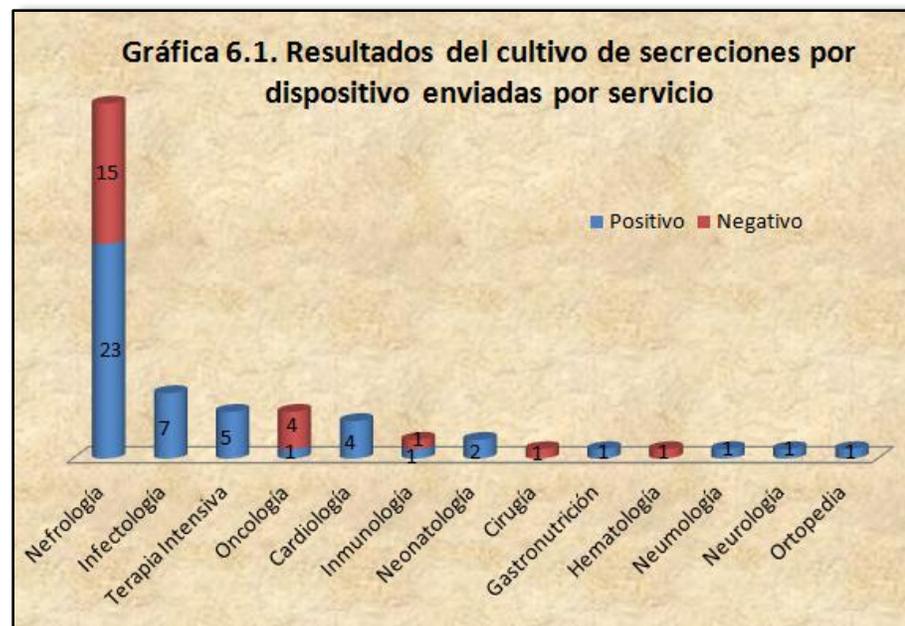
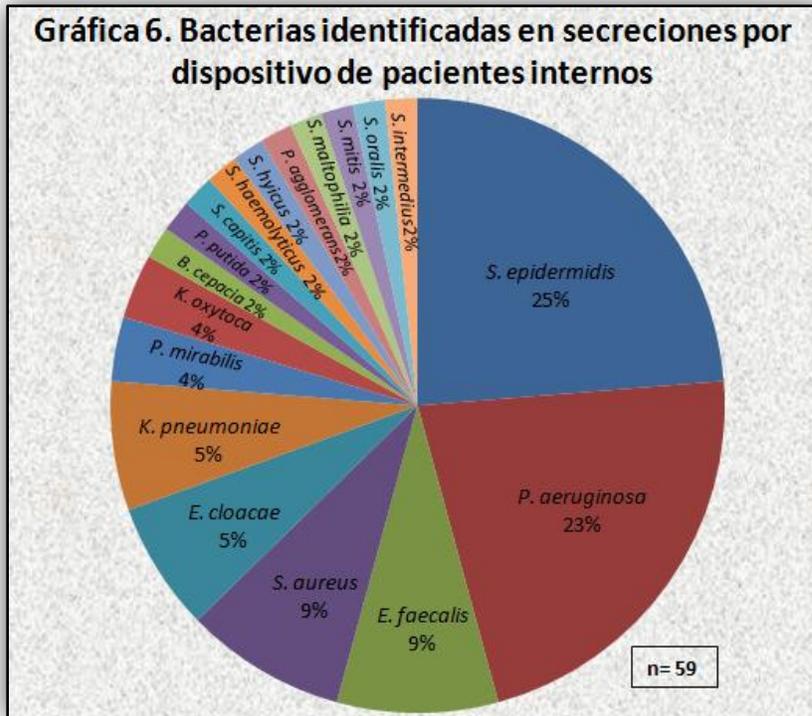


Tabla VI. Bacterias identificadas en secreciones por dispositivo encontradas por servicio.

Porcentaje (%) de las principales bacterias identificadas en muestras de secreciones por dispositivo de pacientes internos encontradas en cada servicio hospitalario					
Servicio \ Bacteria	% <i>S. epidermidis</i> (n=14)	% <i>P. aeruginosa</i> (n=13)	% <i>E. faecalis</i> (n=5)	% <i>S. aureus</i> (n=5)	% <i>E. cloacae</i> (n=4)
Nefrología	72	46	20	60	---
Infectología	7	23	20	---	25
Terapia Intensiva	---	7	20	20	25
Cardiología	---	---	---	20	50
Neonatología	7	---	20	---	---
Hematología	---	---	20	---	---
Inmunología	---	8	---	---	---
Oncología	---	8	---	---	---
Neumología	---	8	---	---	---
Gastronutrición	7	---	---	---	---
Ortopedia	7	---	---	---	---

En los pacientes externos con este tipo de dispositivos (Gráfica 7), se encontró una cantidad reducida de bacterias, esto en relación al poco número de muestras analizadas (n=5).

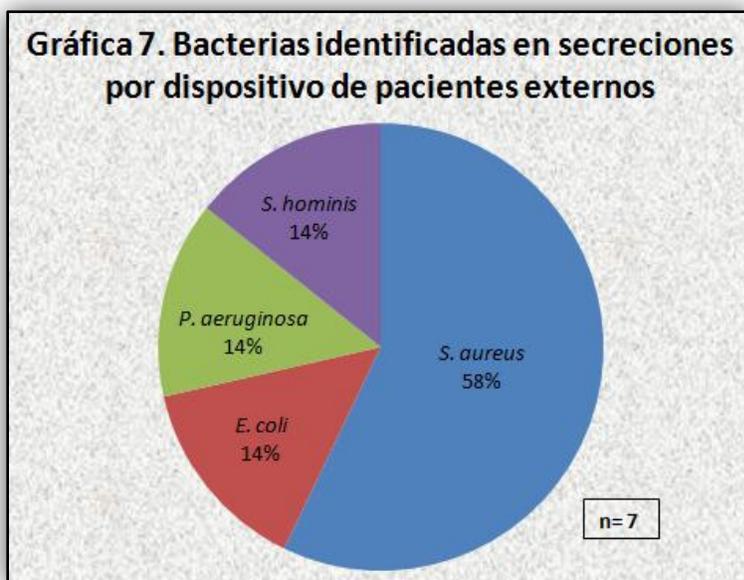


Tabla VII. Bacterias identificadas en secreciones por dispositivo encontradas por servicio.

Porcentaje (%) de las bacterias identificadas en muestras de secreciones por dispositivo de pacientes externos encontradas en cada servicio hospitalario.

Bacteria	% <i>S. aureus</i> (n=4)	% <i>E. coli</i> (n=1)	% <i>P. aeruginosa</i> (n=1)	% <i>E. coli</i> (n=1)
Prehospitalización	50 (n=2)	100 (n=1)	---	100 (n=1)
Urgencias	50 (n=2)	---	---	---
Consulta Externa	---	---	100 (n=1)	---

En las muestras de mucosas (n=54), se encontró el 83% de positividad (n=45), se identificaron 56 bacterias, de las cuales, las principales suman el 61%, el porcentaje restante lo ocuparon bacterias menos frecuentes (Gráfica 8), el alto número de cultivos positivos y el tipo de bacterias identificadas podrían indicar la contaminación por miembros de la microbiota normal.

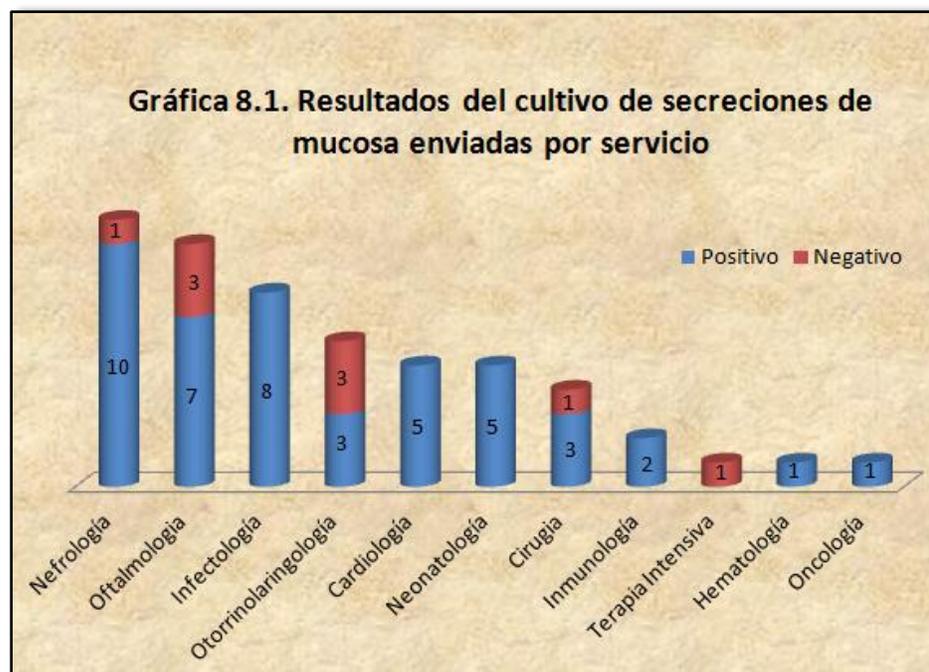
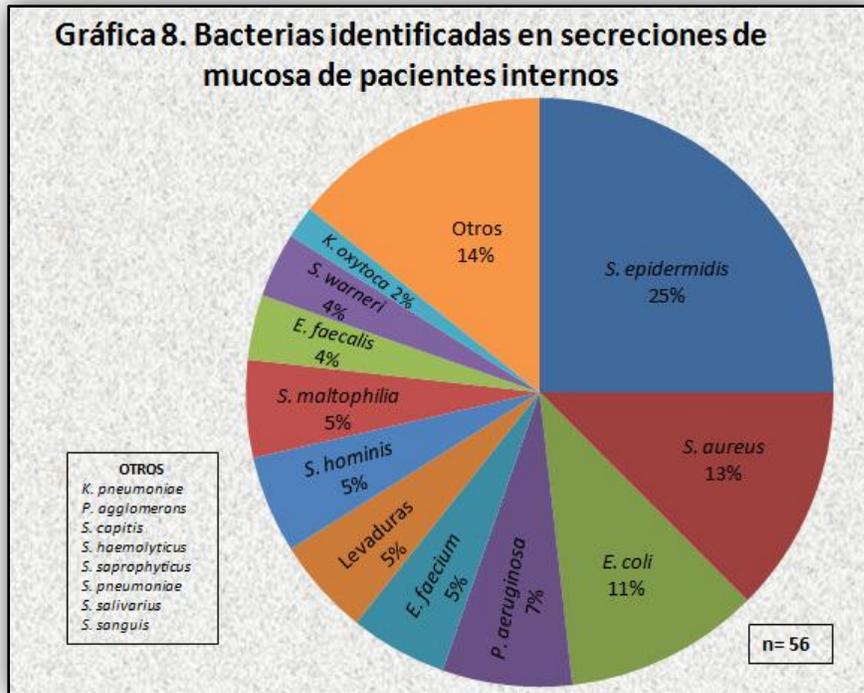


Tabla VIII. Bacterias identificadas en secreciones de mucosa encontradas por servicio.

Porcentaje (%) de las principales bacterias identificadas en muestras de secreciones de mucosa de pacientes internos encontradas en cada servicio hospitalario					
Bacteria Servicio	% <i>S. epidermidis</i> (n=14)	% <i>S. aureus</i> (n=7)	% <i>E. coli</i> (n=6)	% <i>P. aeruginosa</i> (n=4)	% <i>E. faecium</i> (n=3)
Nefrología	22	43	---	25	33
Oftalmología	7	15	16	50	---
Infectología	29	14	50	---	---
Otorrinolaringología	---	---	---	25	67
Cardiología	21	14	---	---	---
Neonatología	7	---	17	---	---
Inmunología	---	---	17	---	---
Hematología	---	14	---	---	---
Cirugía	14	---	---	---	---

Se cultivaron 17 muestras de mucosas de pacientes externos, de las cuales 16 resultaron positivas, se identificaron 22 bacterias en estas muestras, las principales bacterias sumaron el 78%, el resto lo ocuparon bacterias menos frecuentes (Gráfica 9). En comparación con las muestras de pacientes internos se observa la ausencia de *Pseudomonas aeruginosa*. El mayor número de cultivos resultaron positivos (Gráfica 9.1).

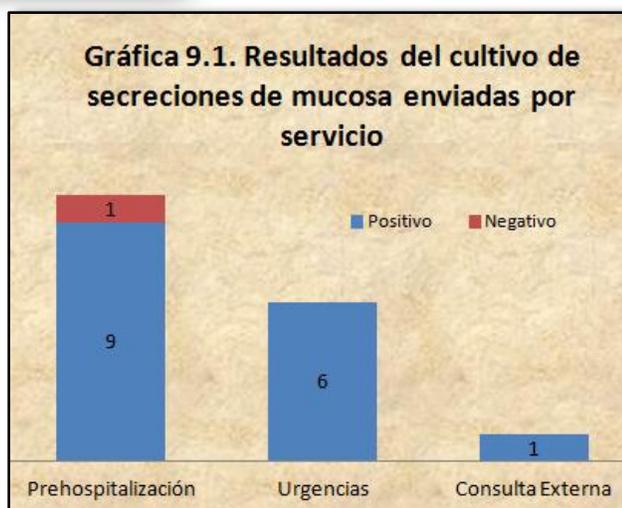
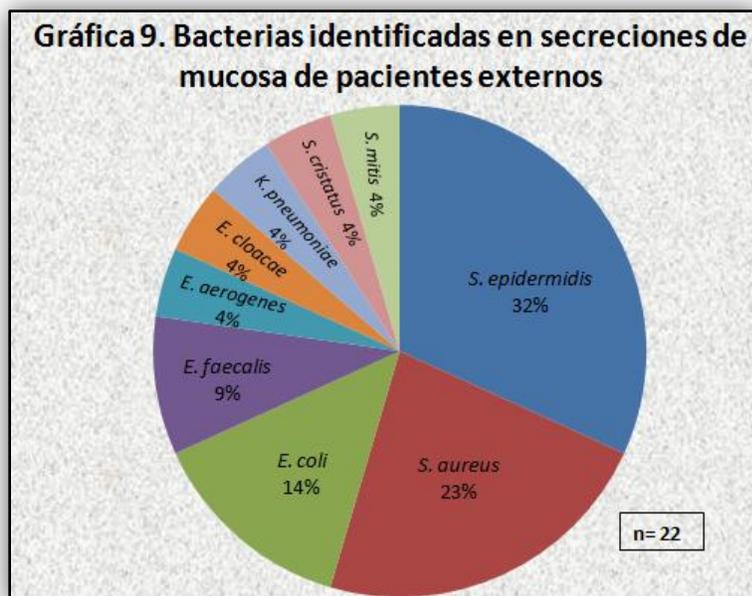


Tabla IX. Bacterias identificadas en secreciones de mucosa encontradas por servicio.

Prevalencia de las principales bacterias identificadas en muestras de secreciones de mucosa de pacientes externos encontradas en cada servicio hospitalario.

Servicio	Bacteria	% <i>S. epidermidis</i> (n=7)	% <i>S. aureus</i> (n=5)	% <i>E. coli</i> (n=3)	% <i>E. faecalis</i> (n=2)	% <i>E. aerogenes</i> (n=1)
Prehospitalización		57 (n=4)	40 (n=2)	67 (n=2)	100 (n=2)	100 (n=1)
Urgencias		29 (n=2)	60 (n=3)	33 (n=1)	---	---
Consulta Externa		14 (n=1)	---	---	---	---

Se puede observar una menor sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* aislada de las muestras de pacientes internos, comparada con la de pacientes externos. La sensibilidad para el grupo de β -lactámicos (FEP, CAZ, IPM, MEM) es más baja en un promedio de 25% en cepas de pacientes internos comparada con cepas de pacientes externos. Para AK, CIP, y TZP resulto una sensibilidad similar (aproximadamente entre 73% y 81%) para ambos tipos de cepas. Para los antimicrobianos AM, CRO y SXT resulto una sensibilidad nula, debido a que *Pseudomonas aeruginosa* presenta resistencia intrínseca a muchos de los antimicrobianos de uso clínico como la mayoría de las penicilinas (AM), para algunas cefalosprinas y para en el caso de SXT el mecanismo es por la falta de captación por lo tanto el antibiótico no alcanza las concentraciones intracelulares eficaces (Gráfica 10).

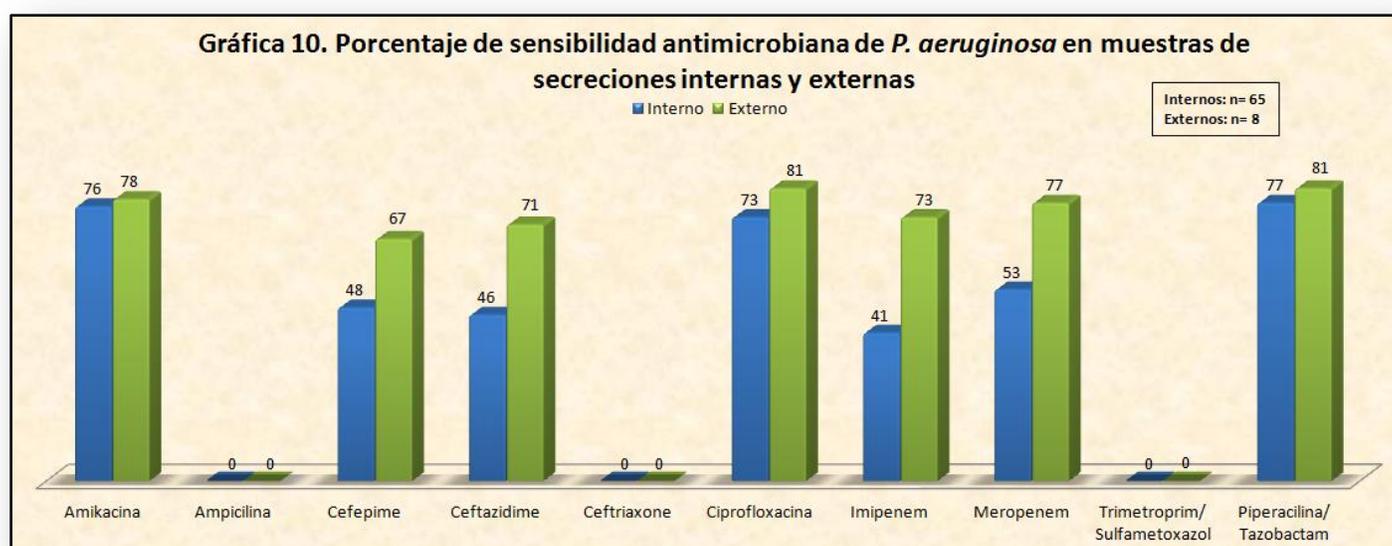


Tabla X. *Pseudomonas aeruginosa* aislada en los diferentes tipos de muestras.

Porcentaje (%) de *Pseudomonas aeruginosa* aislada en los diferentes tipos de muestras de secreciones de pacientes internos (n=65) y externos (n=8).

	% Cepas de pacientes internos (n = 65)	% Cepas de pacientes externos (n=8)
Piel	49 (n=32)	50 (n=4)
Herida Quirúrgica	25 (n=16)	38 (n=3)
Mucosa	6 (n=4)	---
Dispositivo	20 (n=13)	12 (n=1)

Para *Enterobacter cloacae* se observó una alta sensibilidad para la mayoría de los antibióticos en las muestras de ambos tipos de pacientes (Gráfica 11); para los antibióticos CAZ, CRO y TZP, las cepas internas presentan una disminución en la sensibilidad de aproximadamente 19%, esto puede deberse a que *Enterobacter* sp puede presentar la enzima β -lactamasa inducible (clase C) la cual hace que sea resistente a cefalosporinas de tercera generación (como son CAZ y CRO) manteniendo la sensibilidad a FEP.

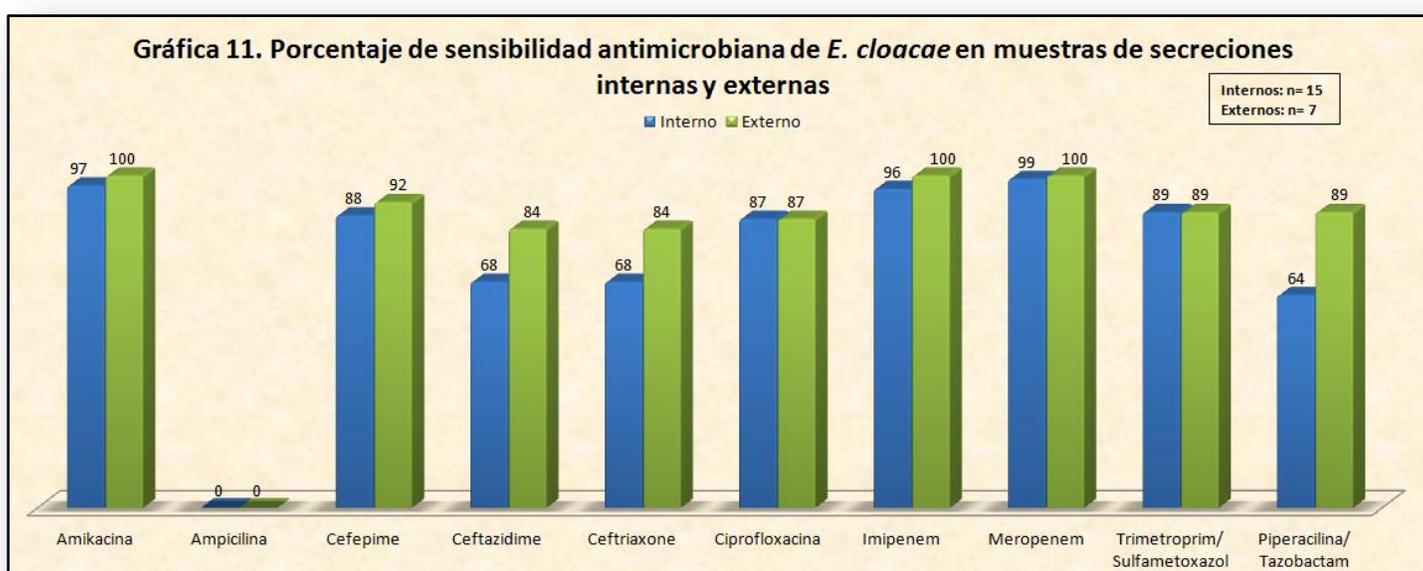


Tabla XI. *Enterobacter cloacae* aislada en los diferentes tipos de muestras.

Porcentaje de *Enterobacter cloacae* aislada en los diferentes tipos de muestras de secreciones de pacientes internos (n=15) y externos (n=7).

	% Cepas de pacientes internos (n = 15)	% Cepas de pacientes externos (n = 7)
Piel	33 (n=5)	43 (n=3)
Herida Quirúrgica	40 (n=6)	43 (n=3)
Mucosa	--	14 (n=1)
Dispositivo	27 (n=4)	---

Para las cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de todas las muestras, se observa una buena sensibilidad para AM, IPM, MEM, y una baja sensibilidad para el resto de los antibióticos (Gráfica 12), lo que demuestra una gran producción de BLEE's por parte de esta cepa pero una muy baja producción de otras enzimas como las carbapemenasas.

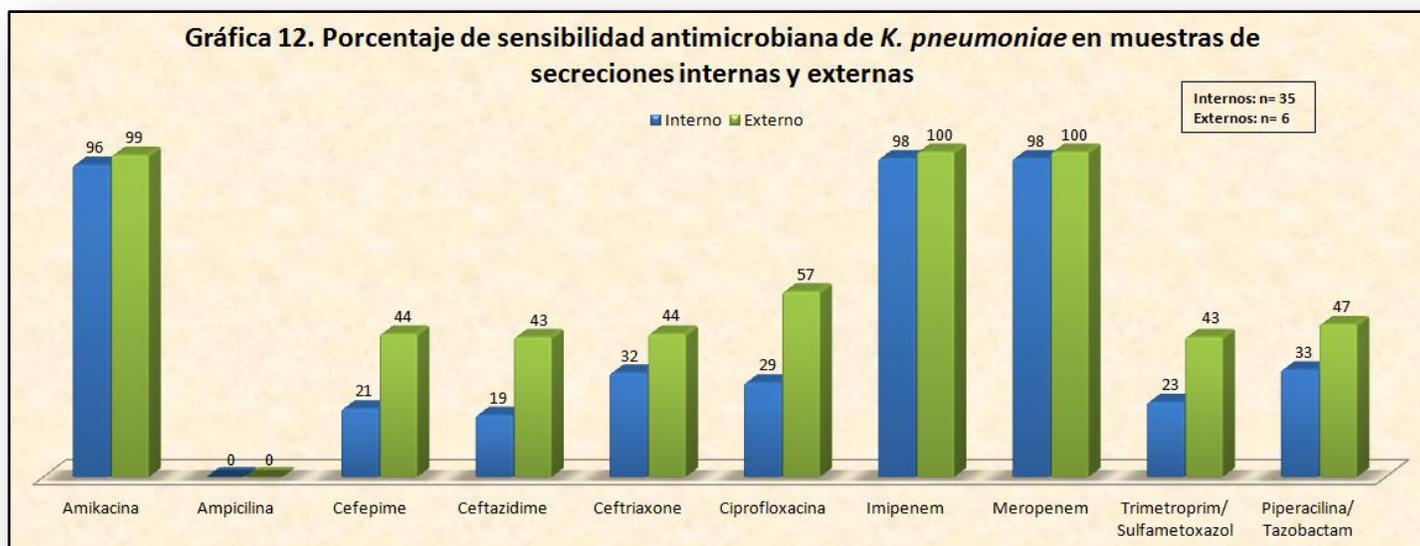


Tabla XII. *Klebsiella pneumoniae* aislada en los diferentes tipos de muestras.

Porcentaje de *Klebsiella pneumoniae* aislada en los diferentes tipos de muestras de secreciones de pacientes internos (n=35) y externos (n=6).

	% Cepas de pacientes internos (n = 35)	% Cepas de pacientes externos (n = 6)
Piel	40 (n=14)	83 (n=5)
Herida Quirúrgica	46 (n=16)	---
Mucosa	3 (n=1)	17 (n=1)
Dispositivo	11 (n=4)	---

Sobre la sensibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli*, se observó una alta sensibilidad (entre 95% y 100%) para AK, IPM, y MEM para ambos tipos pacientes. Sin embargo, para el grupo de β -lactámicos FEP, CAZ, CRO, AM hubo menor sensibilidad (en promedio 22%) en las cepas de pacientes internos, en comparación a las de pacientes externos (Gráfica 13). Con esto se entiende que las cepas presentan mecanismos de resistencia como la producción de BLEE's, pero una producción casi nula de carbapemenasas.

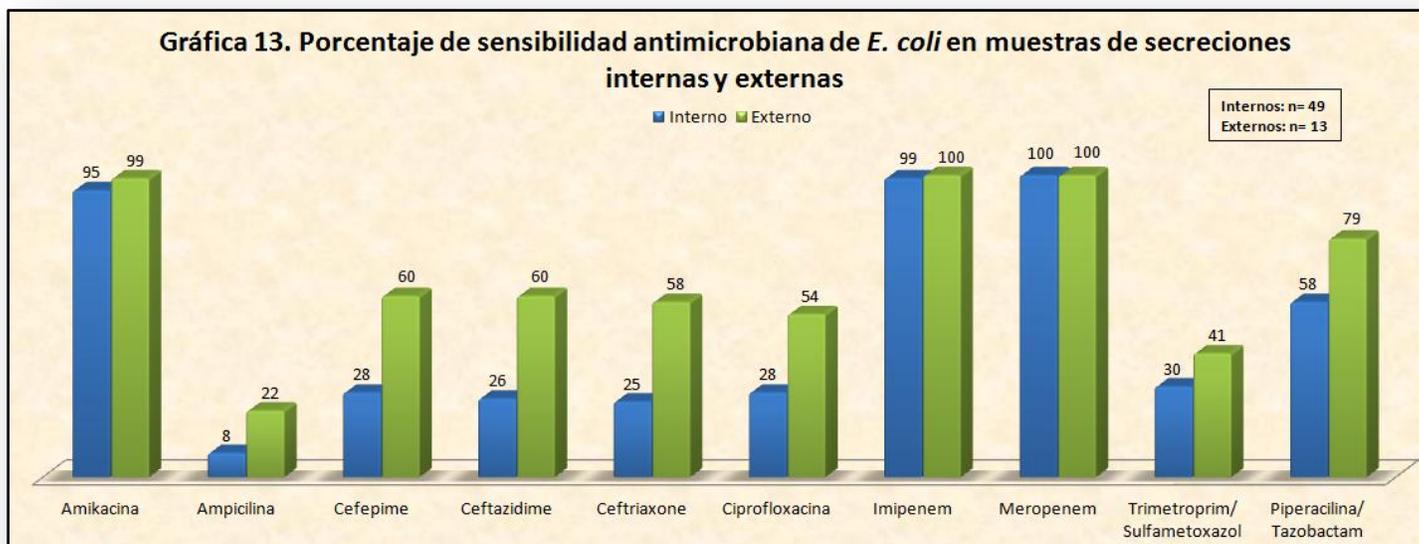


Tabla XIII. *Escherichia coli* aislada en los diferentes tipos de muestras.

Porcentaje de *Escherichia coli* aislada en los diferentes tipos de muestras de secreciones de pacientes internos (n=49) y externos (n=13).

	% Cepas de pacientes internos (n = 49)	% Cepas de pacientes externos (n = 13)
Piel	55 (n=27)	54 (n=7)
Herida Quirúrgica	33 (n=16)	15 (n=2)
Mucosa	12 (n=6)	23 (n=3)
Dispositivo	---	8 (n=1)

Tabla XIIIa. Mecanismos de resistencia presentes en cepas aisladas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.

% de cepas que presentan BLEE como mecanismo de resistencia.				
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=41)		<i>Escherichia coli</i> (n=62)	
	Internos (n=35)	Externos (n=6)	Internos (n=49)	Externos (n=13)
Positivos BLEE	23 (67%)	4 (70%)	34 (69%)	5 (38%)
Negativos BLEE	12 (33%)	2 (30%)	15 (31%)	8 (62%)

Tabla XVa. Mecanismos de resistencia presentes en las cepas aisladas de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.

% de cepas que presentan <i>MLSb</i> y <i>mecA</i> como mecanismos de resistencia.				
Mecanismos de resistencia presentes	<i>Staphylococcus aureus</i> (n=88)		<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n=62)	
	Internos (n=61)	Externos (n=27)	Internos (n=51)	Externos (n=11)
Positivos	56 (92%)	24 (89%)	50 (99%)	10 (99%)
Negativos	5 (8%)	3 (11%)	1 (1%)	1 (1%)
<i>mecA</i>	56 (100%)	24 (100%)	50 (100%)	10 (100%)
<i>MLSb</i>	25 (44%)	11 (47%)	34 (68%)	7 (66%)

En *Staphylococcus aureus* se encontró una baja sensibilidad en las cepas aisladas de muestras de pacientes internos en comparación con los externos (Gráfica 14); estos resultados arrojan la presencia de mecanismos de resistencia como la producción de β -lactamasas y/o presencia del gen *mecA* para antibióticos β -lactámicos y la resistencia CC por el fenotipo iMLSb. Sin embargo, cabe resaltar que en ambos tipos de pacientes se presentó una sensibilidad de 100% para VA.

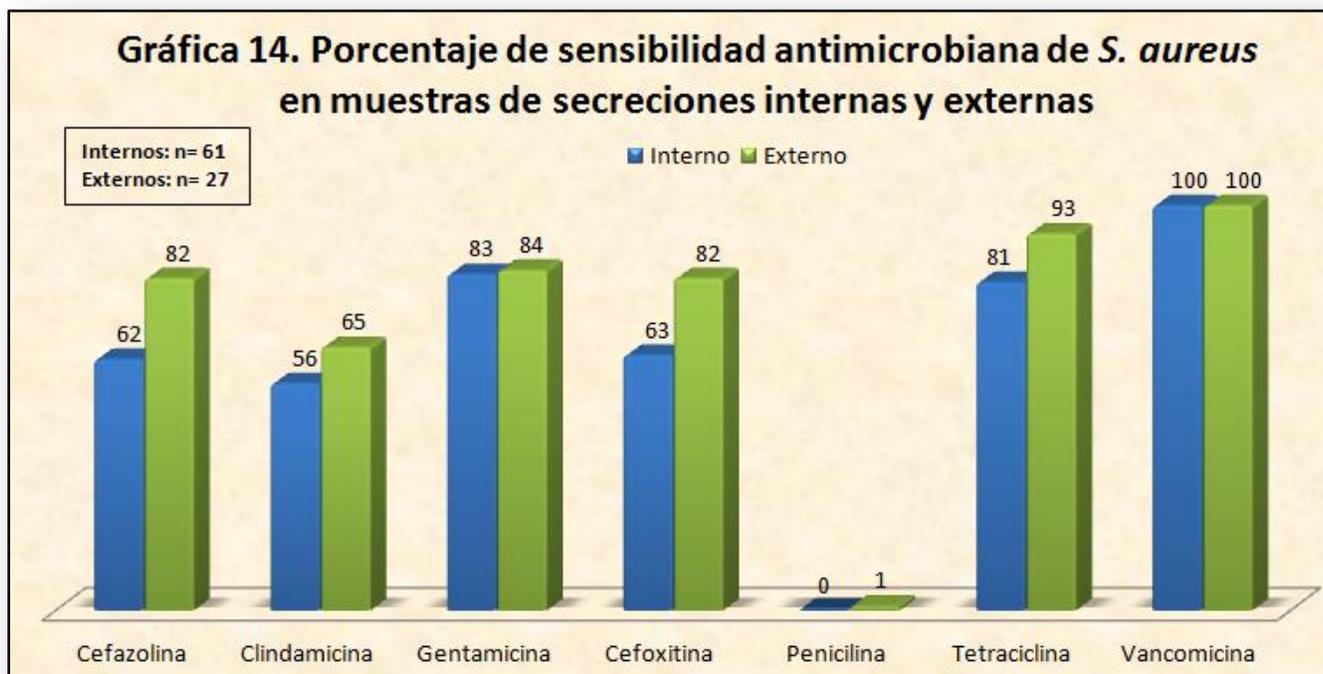


Tabla XIV. *Staphylococcus aureus* aislado en los diferentes tipos de muestras.

Porcentaje de *Staphylococcus aureus* aislado en los diferentes tipos de muestras de secreciones de pacientes internos (n=61) y externos (n=27).

	% Cepas de pacientes internos (n = 61)	% Cepas de pacientes externos (n = 27)
Piel	46 (n=28)	37 (n=10)
Herida Quirúrgica	34 (n=21)	30 (n=8)
Mucosa	12 (n=7)	18 (n=5)
Dispositivo	8 (n=5)	15 (n=4)

Staphylococcus epidermidis presento una baja sensibilidad hacia la mayoría de los antibióticos empleados en la prueba, lo que demuestra una gran producción de mecanismos de resistencia en cepas de pacientes internos como de externos. Pero se observa una sensibilidad de 100% a VA (Gráfica 15).

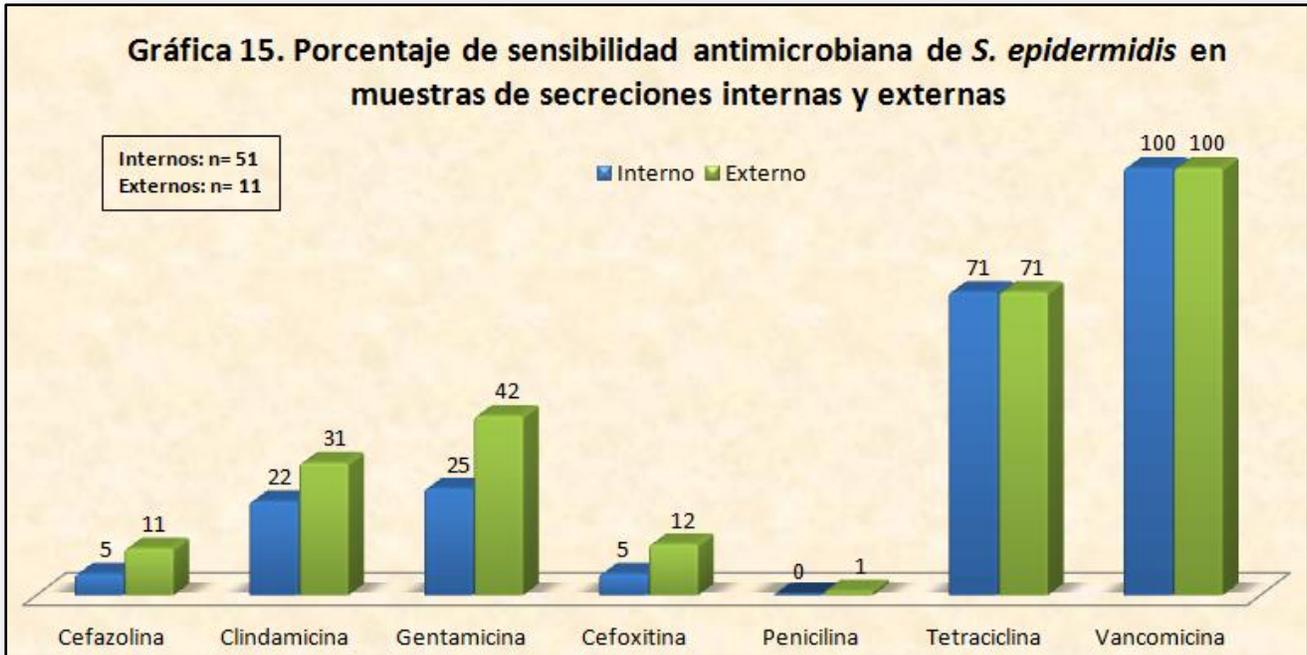


Tabla XV. *Staphylococcus epidermidis* aislado en los diferentes tipos de muestras.

Porcentaje de *Staphylococcus epidermidis* aislado en los diferentes tipos de muestras de secreciones de pacientes internos (n=51) y externos (n=11).

	% Cepas de pacientes internos (n = 51)	% Cepas de pacientes externos (n = 11)
Piel	16 (n=8)	36 (n=4)
Herida Quirúrgica	29 (n=15)	---
Mucosa	27 (n=14)	63 (n=7)
Dispositivo	28 (n=14)	---

Las cepas de *Enterococcus faecalis* presentaron una alta sensibilidad hacia los antibióticos empleados en la prueba (Gráfica 16); lo que demuestra una poca producción de mecanismos de resistencia.

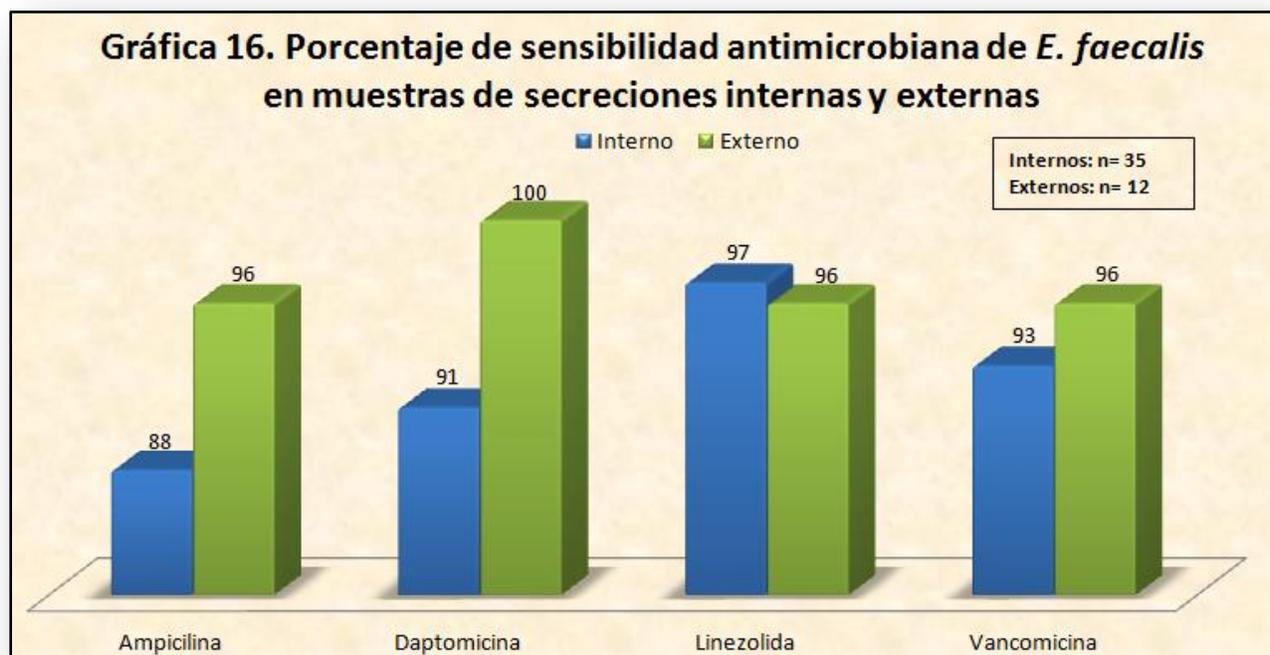


Tabla XVI. *Enterococcus faecalis* aislado en los diferentes tipos de muestras.

Porcentaje de *Enterococcus faecalis* aislado en los diferentes tipos de muestras de secreciones de pacientes internos (n=35) y externos (n=12).

	% Cepas de pacientes internos (n = 35)	% Cepas de pacientes externos (n = 12)
Piel	34 (n=12)	42 (n=5)
Herida Quirúrgica	46 (n=16)	42 (n=5)
Mucosa	6 (n=2)	16 (n=2)
Dispositivo	14 (n=5)	---

Se observó una baja sensibilidad de *Enterococcus faecium* hacia los β -lactámicos y también a la VA (Gráfica 17); esto demuestra la producción de mecanismos de resistencia comparándolo con los resultados de *Enterococcus faecalis*. Pero se encontró una alta sensibilidad a DAP.

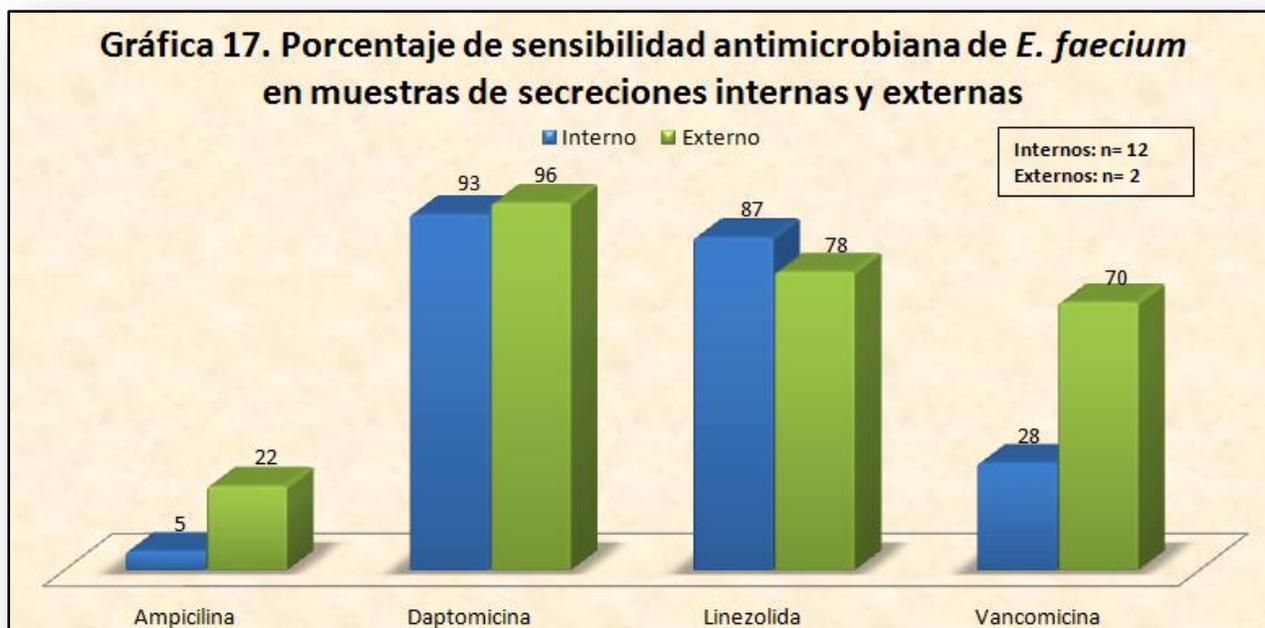


Tabla XVII. *Enterococcus faecium* aislado en los diferentes tipos de muestras.

Porcentaje de *Enterococcus faecium* aislado en los diferentes tipos de muestras de secreciones de pacientes internos (n=12) y externos (n=2).

	% Cepas de pacientes internos (n = 12)	% Cepas de pacientes externos (n = 2)
Piel	42 (n=5)	100 (n=2)
Herida Quirúrgica	33 (n=4)	---
Mucosa	25 (n=3)	---
Dispositivo	---	---

11. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

11.1 ANÁLISIS DEL TOTAL DE MUESTRAS

En los trece meses en los que se desarrollo el estudio se recibieron en el laboratorio de bacteriología del Instituto Nacional de Pediatría un total de 502 muestras de secreciones de pacientes internos en los distintos servicios hospitalarios así como de pacientes que ingresaron por los servicios de atención externa.

Se encontró que la mayor prevalencia de patógenos en las muestras de secreciones tanto de pacientes internos como externos fueron cocos Gram positivos con un 50% y 57% respectivamente, seguido de los bacilos Gram negativos con un 48% y 39% respectivamente. Estos datos coinciden con los reportados por los CDC los cuales señalan que las bacterias nosocomiales más frecuentes son los Gram positivos seguido de los Gram negativos²⁹.

La principal bacteria identificada en todas las secreciones (piel, herida quirúrgica, dispositivo y mucosas) en muestras internas fue *Pseudomonas aeruginosa*; mientras que en pacientes externos, esta bacteria ocupó el quinto lugar, excepto de las muestras de secreciones de mucosa de pacientes externos donde no se aisló esta cepa. Esta bacteria es considerada como parte de la microbiota, pero también es un microorganismo oportunista que puede aprovechar las lesiones ocasionadas en la piel para producir daño, todo esto dependiendo del estado inmunológico del paciente ya que hasta un 7% de individuos sanos pueden ser

portadores de *Pseudomonas aeruginosa* en la garganta, mucosa nasal, piel y hasta un 24% en las heces⁵⁸.

Como ya se ha demostrado en otros estudios, generalmente, esta bacteria es de origen nosocomial, y que puede colonizar superficies húmedas de los pacientes como oídos, axilas, periné y también en los objetos inanimados que incluyen agua de lavabos, duchas, etc. Por el contrario, la infección adquirida en el ambiente extrahospitalario aparece en determinadas ocasiones y también suele asociarse a la exposición en entornos húmedos como baños calientes, piscinas, uso de lentes de contacto etc.

Staphylococcus aureus se encontró en segundo lugar en muestras de pacientes internos y en primer lugar en las muestras de pacientes externos, pero principalmente en herida quirúrgica, tanto de pacientes internos como de externos con 14% (n=21) y 26% (n=8) respectivamente. Los resultados obtenidos de las muestras de pacientes internos coinciden con los encontrados en un estudio realizado en San Luis Potosí en 2012 en el Hospital General de Zona núm. 2 cuyos agentes causales de la infección en la herida quirúrgica predominantemente fueron *Staphylococcus aureus* con 25% (n=28) y *Escherichia coli* con 22.3% (n=25)⁵⁹.

Staphylococcus aureus es considerado como miembro de la microbiota comensal de la piel pero también es considerado como uno de los agentes etiológicos más importantes en infecciones nosocomiales, debido a que se propaga con el continuo contacto entre el personal del hospital y los pacientes portadores; es por

eso que es común encontrarlo disperso en la mayoría de los servicios hospitalarios; es el responsable de provocar una gran variedad de infecciones cutáneas, por medio de las mucosas alcanzar algunas áreas cercanas y producir infecciones, como pueden ser dacriocistitis, conjuntivitis, endoftalmitis, sinusitis, otitis, entre otras, por tal motivo cabe señalar que del 20 al 30% de la población es portadora de *S. aureus* en la mucosa nasal.

Staphylococcus epidermidis ocupó el tercero lugar en muestras de pacientes internos y cuarto lugar en pacientes externos, se aisló principalmente en las muestras de secreciones por dispositivo de pacientes internos y en las muestras de mucosa de pacientes internos y externos; teniendo en cuenta el tipo de muestras analizadas esta bacteria es considerada como microbiota comensal de la piel y es común encontrarlo en los cultivos de mucosas debido a que al tomar la muestra comúnmente se arrastra con estos microorganismos que se encuentran en la piel que rodea a las mucosas, por otro lado, al momento de realizar una incisión quirúrgica es muy probable que se contamine por este tipo de bacterias y más aún si no se realizó la adecuada desinfección de la zona local, de igual manera pueden llegar a colonizar los sitios de inserción del dispositivo produciendo daño en esas áreas, este microorganismo puede adherirse a las superficies de polímero del dispositivo con más facilidad que otros microorganismos. La importancia clínica, radica al identificarla como al agente causal de la infección.

Las bacterias que le siguieron con mayor prevalencia tanto en muestras internas como externas fueron: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella*

pneumoniae y *Enterobacter cloacae*. Cabe resaltar la ausencia de *Escherichia coli* en todas las muestras de dispositivo de pacientes internos analizadas en este trabajo.

Estas bacterias son miembros comensales del aparato gastrointestinal en humanos, esto demuestra un alto grado de contaminación con residuos fecales en las muestras de secreciones analizadas lo que origina la infección tanto en pacientes internos que son atendidos por personal de la salud y en pacientes externos que son cuidados por otro tipo de personas. La presencia de este tipo de bacterias en los diferentes servicios hospitalarios dependerá de las precauciones y medidas de higiene por parte del personal de la salud que está en contacto con los pacientes.

En una intervención quirúrgica es común la contaminación por este tipo de bacterias por dos razones; la primera puede ser porque la cirugía es en regiones cercanas al tracto gastrointestinal por lo tanto el paciente sufre una contaminación con bacterias de su propia flora; la segunda puede ser por una contaminación cruzada con cepas ajenas al paciente debido a la mala esterilización del ambiente y de los instrumentos utilizados en la incisión así como la falta de higiene (lavado de manos) tanto del personal que realiza la cirugía como aquellos que se encargan del cuidado postquirúrgico. La colonización del dispositivo médico por parte de este tipo de bacterias puede producir infección en la lesión del tejido donde se encuentra implantado y en el más grave de los casos pasar a circulación y producir bacteriemia. Por tal motivo es de gran importancia desarrollar una estricta tarea de desinfección en la zona de inserción del dispositivo.

Se encontró en menor número otro tipo de bacterias (por ejemplo *Estafilococos* coagulasa negativa) en las muestras de pacientes internos y externos, la presencia de este tipo de bacterias está relacionada en los pacientes internos con la múltiple interacción del personal de salud y con la flora comensal de los propios pacientes.

11.2 ANÁLISIS DE RESULTADOS DE SENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS

Pseudomonas aeruginosa

La baja sensibilidad para el grupo de β -lactámicos (48% para FEP, 46% CAZ, 41% IPM y 53% para MEM) en cepas de pacientes internos comparada con cepas de pacientes externos (67%, 71%, 73%, 77%, respectivamente) puede ser debido a que los pacientes internos se encuentran sometidos a tratamientos con antibióticos con cefalosporinas de tercera generación o carbapenems y esta bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia, entre ellos, los más frecuentes son las enzimas β -lactamasas, sin embargo aún se encuentra una buena respuesta para el uso de un inhibidor de β -lactamasas como TZP.

En un estudio desarrollado en Venezuela en 2013 se encontró un porcentaje de sensibilidad de 48% para FEP, 16.43% para CAZ, 52% para IPM y 36% para MEM⁶⁰. En cambio el hospital infantil de México ha reportado una sensibilidad de 77% para FEP, 75% para CAZ y de 73% para IPM⁶¹, en comparación con dichos estudios, nuestras cepas presentan una baja sensibilidad para IPM y MEM.

Enterobacter cloacae

Las cepas de *Enterobacter cloacae* presentaron una alta sensibilidad (entre 87% y 100%) a AK, FEP, CIP, IPM, MEM, SXT, tanto para pacientes internos como para externos.

Los resultados del presente estudio son muy similares a los reportados por el Hospital Infantil de México para este microorganismo: una sensibilidad de 89% para AK, 90% para FEP y CIP, 100% para IPM, 75% para SXT, 64% para CAZ, 67% para CRO y 70% para TZP⁶¹.

Klebsiella pneumoniae

En las cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de muestras internas y externas se encontró una alta sensibilidad (entre 96% y 100%) para AK, IMP, MEM en ambos tipos de pacientes; para los β -lactámicos FEP, CAZ, CRO, TZP, se obtuvo 18% más de sensibilidad en las muestras de pacientes externos en comparación con la de internos. Se puede decir que la resistencia a CRO, CAZ y FEP en *Klebsiella pneumoniae* es debido a la producción β -lactamasa del tipo BLEE's, ya que resultó un 67% de positividad para cepas internas y un 70% para cepas externas. Esta β -lactamasa (BLEE) de *Klebsiella pneumoniae* ha sido reportada en hospitales de España, EUA, Brasil, Argentina, Colombia, Venezuela.

Los resultados encontrados varían con los reportados por el Hospital Infantil de México que reportó una sensibilidad de 68% para AK, 100% para IMP, 32% para

FEP, 31% para CAZ y CRO y 58% para TZP; pero en ambos casos se sigue conservando una alta sensibilidad hacia los carbapenems.

Silva-Sánchez y col. informaron que *K. pneumoniae* es la enterobacteria productora de BLEE de origen nosocomial con mayor frecuencia de aislamientos (56.0%) en hospitales mexicanos, seguida de *Enterobacter cloacae* (29.0%) y *Escherichia coli* (15.0%)⁶².

En un estudio realizado en Sonora en 2011 se encontró un 35.3% de cepas productoras de BLEE's las cuales presentaron una alta sensibilidad para carbapenems del 100% y un 62% para AK⁶³.

El SENTRY (programa mundial de vigilancia de resistencia antimicrobiana con más de 80 centros vigías, de ellos 10 en Latinoamérica) reportó que la más alta prevalencia de *K. pneumoniae* productoras de BLEE's se encontró en América Latina con un 45.4%, seguido de Asia en un 24.6%, Europa 22.6%, EUA 7.6% y Canadá en 4.9%⁶⁴.

Y para la región de América Latina (2008-2010) el programa SENTRY reportó una tasa de BLEE's para *K. pneumoniae* de 60.4%, 49.9%, 59.2% y 33.3% en Argentina, Brasil, Chile y México respectivamente⁶⁵.

Se ha observado que la producción de BLEE's de *K. pneumoniae* ha aumentado con el paso de los años, en este estudio se encontró un alto porcentaje de cepas productoras de BLEE's, 67% en muestras internas y 70% en externas.

Escherichia coli

Para las cepas de *Escherichia coli* aisladas se observó una alta sensibilidad (entre 95% y 100%) para AK, IPM, y MEM para ambos tipos de pacientes; para los β -lactámicos FEP, CAZ, CRO, AM hubo menor sensibilidad (en promedio 22%) en las cepas de pacientes internos, en comparación a las de pacientes externos (en promedio 50%). La sensibilidad disminuida en este último grupo de β -lactámicos es debida en gran parte a la presencia de enzimas tipo BLEE's, ya que esta enzima se presentó en un 69% en estas cepas de *Escherichia coli* aislada de pacientes internos a diferencia de las cepas de pacientes externos ya que solo el 38% de las cepas presentaron esta enzima.

El Hospital Infantil de México reportó una sensibilidad de 96% para AK, 100% para IMP, 61% para FEP, 60% para CAZ y CRO y 26% para TZP. En ambos estudios se sigue conservando una alta sensibilidad para AK y los carbapenems.

En el estudio realizado en Sonora en 2011 se encontró un 31.8% de cepas productoras de BLEE's, las cuales presentaron una alta sensibilidad para carbapenems del 94% y un 45% para AK⁶³.

El programa SENTRY reportó que la más alta prevalencia de *E. coli* productoras de BLEE's se encontró en América Latina con un 8.5%, seguido de Asia en un 7.9%, Europa 5.3%, Canadá en 4.2% y EUA 3.3%⁶⁴.

Los resultados del programa SENTRY (América Latina, 2008-2010) reportaron una tasa de BLEE's para *E. coli* de 18.1%, 12.8%, 23.8% y 48.4% en Argentina, Brasil, Chile y México respectivamente⁶⁵.

Staphylococcus aureus

Las cepas de *Staphylococcus aureus* presentaron una alta sensibilidad para GM, TE y VA (entre 81% y 100%) en ambos tipos de pacientes; para el resto de los antibióticos se encontró una menor sensibilidad en las muestras de pacientes internos en comparación a las de los pacientes externos.

En las cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de pacientes internos, el 92% (n=56) presentó algún mecanismo de resistencia, de estas, el 100% resultó positivo para el gen *mecA*, mientras que el 44% fue positivo para el fenotipo β MLSb. En las cepas de pacientes externos, el 89% (n=24) presentó algún mecanismo de resistencia, dando el 100% para el gen *mecA* y el 47% para el fenotipo β MLSb.

En las especies de Estafilococos el mecanismo de resistencia más frecuente es la presencia del gen *mecA* el cual causa una mutación en las PBP, esto se puede ver por la baja sensibilidad a CZ y FOX en cepas de pacientes internos y sensibilidad nula a P. La baja sensibilidad para CC (56-65%) de estas cepas en ambos tipos de pacientes puede ser debido al mecanismo de resistencia fenotipo β MLSb que con frecuencia presentan estas bacterias a este antibiótico.

El Hospital infantil reportó una sensibilidad de 98% para GM, 100% para VA, 7% para CC y 3% para P. En 2012 Hatkar y cols. encontraron que el 91.3% de cepas de *S. aureus* fueron meticilino resistente y también el 26.13% de estas cepas presentaron resistencia inducible a la Clindamicina⁶⁶. Mientras que en la India un

estudio demostró que el 25.4% de las cepas fueron MRSA y la resistencia inducible a CC se presentó en el 16.6% de las cepas⁶⁷.

Staphylococcus epidermidis

Estas cepas presentaron una alta sensibilidad (de 100%) a VA; para el resto de los antibióticos se presentó muy baja sensibilidad en cepas de ambos tipos de pacientes; lo cual demuestra la presencia de diversos mecanismos de resistencia elaborados por estas bacterias, dependiendo del grupo de antibióticos a los que se les enfrenta (hidrolisis enzimática, modificación enzimática, mutaciones, entre otros).

En las cepas de *Staphylococcus epidermidis* aisladas (n=51) de pacientes internos, el 99% (n=50) presentó algún mecanismo de resistencia: el 100% resultó positivo para el gen *mecA*, mientras que el 68% fue positivo para el fenotipo β MLSb. En las cepas de pacientes externos (n=11), el 99% (n=10) presentó algún mecanismo de resistencia: dando el 100% para el gen *mecA* y el 66% para el fenotipo β MLSb.

El Hospital Infantil de México reportó una sensibilidad de 35% para GM, 100% para VA, 18% para CC y 100% para P⁶¹. Mientras que en la India un estudio demostró que el 32.3% de las cepas aisladas fueron MRSA y la resistencia inducible se presentó en el 25.8% de las cepas⁶⁷.

Es de gran importancia resaltar que tanto *Staphylococcus aureus* como *Staphylococcus epidermidis* presentan una total sensibilidad (100%) a Vancomicina en los aislados tanto de pacientes internos como de externos.

Enterococcus faecalis

Todas las cepas de *Enterococcus faecalis* aisladas de muestras de secreciones de pacientes internos y externos presentaron buena sensibilidad (entre 88% y 100%) para todos los antibióticos utilizados en el antibiograma.

El Hospital Infantil de México reportó una sensibilidad de 95% para AM, 100% para LZO, y 99% para VA.

Enterococcus faecium

Las cepas de *Enterococcus faecium* aisladas de las muestras de secreciones de pacientes internos y externos presentaron buena sensibilidad (entre 78% y 96%) a DAP y LZO; pero una baja sensibilidad a AM y VA.

En los últimos años se ha presentado un incremento de *Enterococcus faecium* resistente a la Vancomicina (ERV) como se encontró en las cepas analizadas en este estudio.

El Hospital Infantil de México reportó una sensibilidad de 4% para AM, 100% para LZO, y 42% para VA⁶¹. Lo que se observa que en ambos casos la resistencia de esta cepa a los antibióticos está incrementando.

En estudios globalizados de SENTRY enfocados en cepas resistentes a Vancomicina, solamente 16 cepas de más de 400 cepas de enterococo evaluadas, presentaban resistencia a Vancomicina, siendo la gran mayoría *Enterococcus faecium*.

12. CONCLUSIONES

- ☑ Se obtuvieron datos epidemiológicos de otro tipo de muestras como son secreciones de dispositivo, de piel, de mucosas y no solamente las de herida quirúrgica.
- ☑ Se logró trabajar con muestras de dos poblaciones diferentes (pacientes internos y externos) que acudieron al Instituto Nacional de Pediatría.
- ☑ Se encontró una diferencia en la prevalencia de las bacterias aisladas del mismo tipo de muestras en ambas poblaciones.
- ☑ Se aisló un mayor número de especies de bacterias menos frecuentes en la población de pacientes internos.
- ☑ Los agentes con más aislamiento en muestras internas fueron cocos Gram positivos considerados como patógenos nosocomiales.
- ☑ Las bacterias con mayor aislamiento de muestras de pacientes internos presentaron una baja sensibilidad a antibióticos, por el contrario, las bacterias aisladas de pacientes externos fueron más sensibles.
- ☑ Se encontró un elevado porcentaje de cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de BLEE.

13. LOGROS Y ALCANCES

Sin importar del tipo de paciente, se obtuvieron los resultados de las sensibilidades antimicrobianas de las bacterias aisladas y un probable mecanismo de resistencia desarrollado; gracias a esta información el médico pudo realizar una selección de los antibióticos adecuados y favorecer la pronta mejoría del paciente.

Con los datos encontrados, se logró mantener comunicación con el Comité de Infecciones del INP con el fin de prevenir casos o brotes de cepas multiresistentes, las cuales se pueden propagar rápidamente, estas pueden transferir sus genes de resistencia a través de los diferentes mecanismos.

Por tal motivo este estudio ayuda en la prevención y control de la propagación de agentes patógenos, al dar resultados sobre la prevalencia, la sensibilidad, los mecanismos de resistencia y la distribución de las cepas en los diferentes servicios hospitalarios.

14. REFERENCIAS

1. Tortora G, Funke B, Case C. Introducción a la microbiología. 9ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2007.
2. Romero R. Microbiología y parasitología humana: Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias. 3ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2007.
3. Forbes B, Sahm D, Weissfeld A. Bailey & Scott- Diagnóstico microbiológico. 12ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2009.
4. Koneman E, Allen S. Diagnóstico microbiológico: Texto y atlas a color. 6ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2008.
5. Ingraham J, Ingraham C, Introducción a la microbiología. Reverte; 1998.
6. Kenneth R, George R, William D, Nafees A, Plorde J. Sherris medical microbiology. 5ª ed. McGraw Hill Professional; 2010.
7. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología médica. 6ª ed. Elsevier; 2009.
8. Wu H, Wang A, Jennings M. Discovery of virulence factors of pathogenic bacteria. *Curr Opin Chem Biol.* 2008; 12(1):93-101.
9. Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse S, Mietzner T. Jawetz, Melnick y Adelberg: Microbiología médica. 25ª ed. McGraw Hill Lange; 2011.
10. Ratledge C, Dover L. Iron metabolism in pathogenic bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 2000; 54:881-941.
11. Attardo C, White D. Emerging strategies in microbial haem capture. *Molecular Microbiology.* 2001; 39(1):1-11.

12. Rocha R, Lozada P, Martínez Y. Mecanismos de patogenicidad e interacción parásito-hospedero. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2004.
13. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser C, Krieger M, Scott M, et al. Biología celular y molecular. 5ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2006.
14. González B, Dreyfus G. Sistemas de secreción de proteínas en las bacterias Gramnegativas: biogénesis flagelar y translocación de factores de virulencia. Mensaje bioquímico. 2003; 27(1):45-63.
15. Galán J, Wolf-Watz H. Protein delivery into eukaryotic cells by type III secretion machines. Nature. 2006; 444(7112):567-573.
16. Engleberg N, DiRita V, Dermody T. Schaechter-Mecanismos de las enfermedades microbianas. 5ª ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2013.
17. Iñiguez M, Fonseca X. Rol de los superantígenos en la etiopatogenia de la rinosinusitis crónica poliposa. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2006; 66:33-38.
18. Agrawal R, Kamboj D. A review on superantigens. International Journal of Science and Research (IJSR). 2014; 3(7):1852-1861.
19. S. García L, D. Isenberg H. Clinical microbiology procedures handbook. 3ª ed. Amer Society for Microbiology, 2010.
20. Duce G, Fabry J, Nicolle L. Prevención de las infecciones nosocomiales: guía práctica. 2ª ed. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2002.
21. James G, Swogger E, Wolcott R, Pulcini E, Secor P, Sestrich J, et al. Biofilms in chronic wound. Wound Repair Regen. 2008; 16(1):37-44.

22. Wolcott R, Rhoads D, Bennett M, Wolcott B, Gogokhia L, Costerton J, et al. Chronic wounds and the medical biofilm paradigm. *J Wound Care*. 2010; 19(2):45-6, 48-50, 52-3.
23. Bowler P, Duerden B, Armstrong D. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clinical microbiology review*. 2001; 14(2):244-69.
24. Pérez L, Zurita I, Pérez N, Patiño N, Calvimonte O. Infecciones intrahospitalarias: Agentes, manejo actual y prevención. *Rev Cient Cienc Med*. 2010; 13(2):94-98.
25. Anderson D. Surgical Site Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2011; 25: 135-153.
26. Beldi G, Bisch-Knaden S, Banz V, Muhlemann K et al. Impact of intraoperative behavior on surgical site infections. *Am J Surg*. 2009; 198: 157-162
27. De Lissovoy G, Fraeman K, Hutchins V, Murphy D, Song D, Vaughn B. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *Am J Infect Control*. 2009; 37(5):387-97.
28. Santalla A, López M, Ruiz M, Fernández J, Gallo J, Montoya F. Infección de la herida quirúrgica. Prevención y tratamiento. *Clin Invest Gin Obst*. 2007; 34(5):189-96.
29. López D, Hernández M, Saldivar T, Sotolongo T, Valdés O. Infección de la herida quirúrgica. Aspectos epidemiológicos. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2007; 36(2).

30. Saavedra J, Santos M, González F, Hernández T, Navarro M. Infecciones bacterianas de la piel y tejidos blandos. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica. Asociación Española de Pediatría. 3ª ed. Sociedad Española de Infectología Pediátrica; 2011.
31. Souweine B, Mom T, Traore O, Aublet-Cuvelier B, Bret L, Sirot J. et al. Ventilator-associated Sinusitis: Microbiological Results of Sinus Aspirates in Patients on Antibiotics. *The Journal of American Society of Anesthesiologist, Inc.* 2000; 93(5):1255-60.
32. Arroyo-Sánchez A. Sinusitis nosocomial en la unidad de cuidados intensivos: incidencia, características clínicas y evolución. *Med Intensiva.* 2007; 31(4):179-83.
33. Hemavathi, Pooja S, Poornima S. Profile of microbial isolates in ophthalmic infection and antibiotic susceptibility of the bacterial isolated: A study in an eye care hospital, Bangalore. *Journal of clinical and diagnostic research.* 2014; 8(1):23-25.
34. Qingfu X, Almudervar A, Casey J, Pichichero M. Nasopharyngeal bacterial interactions in children. *Emerging Infectious Diseases.* 2012; 18(11):1738-45.
35. Lombardi S, Scutellà M, Felice V, Di Campli E, Di Glulio M, Cellini L. Central vascular catheter infections in a Hospital of central Italy. *New Microbiologica* 2014; 37:41-50.
36. Murray R. *Manual of clinical microbiology.* 9th ed. Amer Society for Microbiology; 2007.
37. OMS

38. OPS
39. Li X, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria: an update. *Drugs*. 2009; 69(12):1555-1623.
40. Becerra G, Plascencia A, Luévanos A, Domínguez M, Hernández I. Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias. *Enf Inf Microbiol*. 2009; 29(2):70-76.
41. Ambler R. The structure of beta-lactamases. *Phil Trans R Soc Lond B Bio Sci*. 1980; 289(1036):321-31.
42. Bush K. Characterization of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(3):259-263.
43. Bush K, Jacoby G, Medeiros A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39(6):1211-33.
44. Cole M. " β -lactams" as β -lactamase inhibitors. *Phil Trans R Soc Lond B Bio Sci*. 1980; 289(1036):207-223.
45. Gennaro A. Remington farmacia. 20^a ed. Editorial Médica Panamericana; 2003.
46. Drawz S, Bonomo R. Three decades of β -Lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23(1):160-201.
47. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos Gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(7):524-534.

48. Morosini M, Cercenado E, Ardanuy C, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos Grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 30(6):325-332.
49. Juárez A, Durán C, Fuentes V, Hernández E, Ramírez P, Toscano M. Frecuencia de infección nosocomial de herida quirúrgica en pacientes operados de cirugía general. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González*. 2000; 3(3):103-106.
50. Prevención y control de la Infección Nosocomial. Comunidad de Madrid. Consejería de sanidad. Madrid, España, 2007.
51. González N, Castañeda J, Saltigeral P, Rodríguez M, López C, Rosas A, et al. Infecciones nosocomiales en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex*. 2011; 32(1):28-32.
52. Sánchez L, Martínez M, Baltazar J, Martínez J, Valencia F, et al. Análisis de costos en las unidades de terapia intensiva mexicanas. Estudio multicéntrico. *Rev Asoc Mex Med Crít Ter Int*. 2010; 24:159-66.
53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. [Monografía en Internet]. CDC. [Acceso 08 de diciembre de 2014]. Disponible en <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/Isolation2007.pdf>
54. Fariñas-Álvarez C, Teira-Cobob R, Rodríguez-Cundín P. Infección asociada a cuidados sanitarios (infección nosocomial). *Medicine*. 2010; 10(49):3293-300.

55. García H, Martínez A, Peregrino L. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014; 52(2):S30-7.
56. Becton, Dickinson and Company (2012). BD Phoenix™ ID/AST. Manual Panel Inoculation. [Consultado 15 enero 2015]. <http://www.bd.com/ds/technicalCenter/charts/ch_2_222341.pdf>.
57. Becton, Dickinson and Company (2013). Product Center. BD Phoenix™. Automatic Microbiology System. [Consultado 15 enero 2015]. <<http://www.bd.com/ds/productCenter/IS-Phoenix.asp>>.
58. Berthelot P, Grattard F, Mahul P, et al. Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2001; 27(3):503-12.
59. Perez A, Sánchez M, Bautista C, Mendosa-Charcas R, et al. Prevalencia de infección de herida quirúrgica, causas y resistencia a los fármacos en el Hospital General Zona núm. 2 del IMSS, San Luis Potosí. *Rev Esp Méd Quir* 2012; 17(4):261-265.
60. Martínez E, Liendo E, Véliz H, Herrera W, Brett A. Resistencia y sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* en el Hospital Central Universitario, barquisimeto edo. Lara. *Revista Venezolana de Salud Pública*. 2013; 1(2): 35-42.
61. López B, Alcázar V, Castellanos M, Franco M, Jiménez Y, León A de. et al. Vigilancia Institucional de la susceptibilidad antimicrobiana en patógenos de interés clínico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013; 70(3):222-229.

62. Silva J, Garza J, Reyna F, Sanchez A, Rojas T, Andrade V, *et al.* Extended spectrum β lactamase producing *Enterobacteriaceae* causing nosocomial infections in Mexico. A retrospective and multicenter study. Arch Med Res 2011;42:156-162.
63. Navarro M, Robles R, Garibay A, Ruiz E. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* comunitarias y hospitalarias productoras de β -lactamasas en hospitales de Hermosillo, Sonora. Salud Pública Mex. 2011; 53:341-344.
64. Winokur P, Canton R, Casellas J, Legakis. Variations in the prevalence of strains expressing an extended spectrum β -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. CID 2001; 32(Suppl. 2):S94-S103.
65. Gales A, Castanheira M, Jones R, Sader H. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2012; 73(4):354-360.
66. Hatkar S, Bansal V, Ghogare H. Antimicrobial Profile of inducible clindamycin resistant strains of *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples. IJHSR. 2014; 4(6):99-103.
67. Sexena S, Singh T, Rakshit P, Dutta R, Gupta R. Prevalence of Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* at a tertiary care hospital: Implications for clinical therapy. Int J Curr Microbiol App Sci. 2014; 3(3):720-725.