



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”
INFECTOLOGÍA

**Susceptibilidad antimicrobiana en cocos Gram
positivos del grupo ESKAPE aislados en
hemocultivos en un Hospital de Tercer Nivel**

TESIS DE POSTGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA**

PRESENTA
DR. LUIS GABRIEL SERIÑA NEGRETE
MÉDICO RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE INFECTOLOGÍA

DRA. MARIA LUISA HERNANDEZ MEDEL
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO INFECTOLOGÍA

ASESOR DE TESIS
DRA. MARIA LUISA HERNANDEZ MEDEL
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO INFECTOLOGÍA

Facultad de Medicina





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Universidad Nacional
Autónoma de México



**UNAM —DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS
TESIS DIGITALES
RESTRICCIONES DE USO
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.



Tabla de contenido

Glosario de acrónimos y términos.....	5
Aspectos Éticos.....	6
Relevancias y expectativas.....	6
Agradecimientos.....	7
Resumen estructurado.....	8
Introducción.....	9
Planteamiento del problema.....	12
Justificación.....	13
Hipótesis.....	13
Objetivo.....	14
Materiales y Métodos.....	14
Descripción de Variables.....	15
Resultados.....	16
Análisis de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Staphylococcus aureus</i>	20
Análisis de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Enterococcus faecium</i>	21
Análisis de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Enterococcus faecalis</i>	23
Conclusiones.....	27
Referencias.....	28

Glosario de acrónimos y términos

IAAS Infecciones asociadas a la atención de la salud.

ESKAPE Acrónimo utilizado para *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter*.

VITEK 2 sistema automatizado que realiza la identificación de bacterias y pruebas de susceptibilidad a los antibióticos comercializado por bioMérieux.

MRSA o SARM Methicilin resistant *Staphylococcus aureus* o *S. aureus* resistente a meticilina.

MSSA o SASM Methicilin susceptible *Staphylococcus aureus* o *S. aureus* sensible a meticilina.

CDC Center of Disease Control and Prevention.

MDR Multidrogo resistencia.

VISA Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* o *S. aureus* Resistencia intermedia a vancomicina.

VRSA Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* o *S. aureus* Resistente a vancomicina.

VRE Vancomycin-Resistant *Enterococcus*.

INVIFAR Red Temática de Investigación y Vigilancia de la Farmacorresistencia.

PUCRA Red del Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana.

SENTRY Antimicrobial Surveillance Program de los Laboratorios JMI.

Aspectos Éticos

En este estudio transversal se obtuvo por expedientes de pacientes hospitalizados en el periodo de febrero 2021 a agosto de 2021 que desarrollaron hemocultivos positivos para cocos Gram positivos. Aislados por el laboratorio de Microbiología, y que fueron recolectados por el Laboratorio de Infectología de la Unidad de Medicina Experimental del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Se obtuvieron datos correspondientes a las variables a analizar respetando la confidencialidad de los sujetos incluidos; Por lo que no se incluye dentro de este trabajo datos personales tales como nombre, dirección o teléfono, con fines estadísticos solo se obtuvo edad, género, comorbilidades y desenlaces.

Relevancias y expectativas

1. Generar conocimiento sobre la importancia de las bacterias Gram positivas del grupo ESKAPE causantes de bacteriemias en el Hospital General de México.
2. Conocer el estado actual del problema de la resistencia antimicrobiana en estas bacterias.
3. Conocer los mecanismos responsables de resistencia antibiótica.

Agradecimientos

A mi nueva familia.

A mi familia biológica y amigos,
en especial a Juan José Fonseca por
sus enseñanzas y ayuda durante
mi formación como Infectólogo.

Por último, pero no menos importante,
a los pacientes, médicos y enfermeras de mi amado
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Gracias por todos estos años.

Resumen estructurado

Antecedentes. En la actualidad la resistencia antimicrobiana representa un problema importante de salud pública en todo el mundo, asociada a altos costos para los sistemas de salud y a altas de tasas de morbilidad y mortalidad. El uso generalizado de antimicrobianos es uno de los factores más significativos asociados con la aparición de la resistencia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado a la resistencia antimicrobiana como la mayor amenaza a la salud, la alimentación y el desarrollo en el mundo. En México en junio de 2018 el Diario Oficial de la Federación y el Consejo de Salubridad General emitieron un acuerdo único, declarando en él la obligatoriedad de la “Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos”, misma que incluye a todos los integrantes del Sistema Nacional de Salud.

Objetivos. Determinar la prevalencia de mecanismos de resistencia por microorganismos Gram positivos del grupo ESKAPE, recuperadas de torrente sanguíneo en pacientes hospitalizados en el Hospital General de México de Febrero 2021 a Agosto de 2021. Obtener información del expediente clínico sobre las características clínicas y demográficas de aquellos pacientes con infección por microorganismos Gram positivos del grupo ESKAPE durante el periodo de estudio. Determinar si existen cepas de estos microorganismos que presenten resistencia a vancomicina. Analizar los desenlaces clínicos asociados a infección por microorganismos Gram positivos del grupo ESKAPE.

Metodología. Estudio transversal, observacional, retrospectivo y analítico de los hemocultivos con crecimiento de cocos Gram positivos aislados por el laboratorio de Microbiología, que fueron recolectados por el Laboratorio de Infectología de la Unidad de Medicina Experimental del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Muestra por conveniencia durante el periodo de febrero 2021 a agosto de 2021. Se recolectaron datos del antibiograma, mecanismos de resistencia, concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) por medio de sistema automatizado VITEK2. Del expediente clínico electrónico se obtuvieron datos para categorizar bacteriemia o contaminación, sexo, edad, servicio de hospitalización, comorbilidades del paciente y desenlace clínico. Se utilizó Excel versión 365 para empresas y SPSS 26 para su análisis.

Resultados. Durante el periodo del estudio se obtuvieron 56 hemocultivos de microorganismos Gram positivos. Con un 82.2% (n=46) de *Staphylococcus aureus*, (n=2) de *Enterococcus faecium* y (n=8) de *Enterococcus faecalis*. La media de edad de la población estudiada fue de 55 años. De estas cepas el 59% pertenecía a hombres y 41% a mujeres. Los servicios de hospitalización estudiados fueron la Unidad de Cuidados intensivos Neumología, Medicina Interna, Urgencias y Unidad de Cuidados Intensivos 310, Neurología, Urología, Oftalmología, Nefrología, Cirugía, Otorrinolaringología, Infectología, Hematología, Cirugía plástica. La mayoría de los hemocultivos con cocos gram positivos se distribuyeron en las áreas de Unidad Cuidados Intensivos Neumología, Urgencias, Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos 310 (67.8%). De todos los aislamientos de *S. aureus* obtenidos se encontró que el 56.5% (n=26) fueron de bacterias con resistencia a metilicina. *Enterococcus faecium* presentó solo un desarrollo (n=1) con resistencia a vancomicina.

Conclusiones. En este estudio demostramos que la vigilancia epidemiológica de los cocos Gram positivos es esencial para conocer brotes dentro del ámbito hospitalario, así mismo documentar las resistencias a antibióticos en nuestros patógenos problema, otorga información para inicio de tratamientos antibióticos empíricos de manera adecuada. El reportar la sospecha de bacteriemia o bacteriemia confirmada al servicio de Infectología es una intervención valiosa, la cual puede tener impacto en la disminución de la mortalidad del paciente, impacto en la estancia hospitalaria, las recaídas y una buena adherencia a las practicas de toma de hemocultivos.

Palabras clave:

Bacteriemia, hemocultivo, infección, Gram positivo, susceptibilidad, ESKAPE.

Susceptibilidad antimicrobiana en cocos Gram positivos del grupo ESKAPE aislados en hemocultivos en un Hospital de Tercer Nivel

Introducción

En la actualidad la resistencia antimicrobiana representa un problema importante de salud pública en todo el mundo, asociada a altos costos para los sistemas de salud y a altas de tasas de morbilidad y mortalidad. El uso generalizado de antimicrobianos es uno de los factores más significativos asociados con la aparición de la resistencia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado a la resistencia antimicrobiana como la mayor amenaza a la salud, la alimentación y el desarrollo en el mundo¹. En México en junio de 2018 el Diario Oficial de la Federación y el Consejo de Salubridad General emitieron un acuerdo único, declarando en él la obligatoriedad de la “Estrategia Nacional de Acción Contra la Resistencia Antimicrobianos”, misma que incluye a todos los integrantes del Sistema Nacional de Salud².

Actualmente nos enfrentamos a una creciente resistencia antimicrobiana entre los patógenos Gram-positivos y Gram-negativos que causan la mayoría de las infecciones relacionadas a la atención de la Salud conocidas como IAAS y de la comunidad³. En el 2008 se reportó a estos patógenos como el grupo “ESKAPE” conformado por *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter*. El acrónimo ESKAPE responde al "escape" eficaz de los efectos de los antibacterianos, además de presentar paradigmas en la patogénesis, transmisión y altas tasas de morbi-mortalidad⁴.

Datos de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) muestran un rápido aumento de las tasas de infección por *S. aureus* meticilina-resistente (MRSA), *E. faecium* resistente a la vancomicina (VRE) y *P. aeruginosa* resistente a las fluoroquinolonas⁶. Varios patógenos Gram-negativos altamente resistentes, como *Acinetobacter* especies multidrogo-resistentes (MDR), *P. aeruginosa*, *Klebsiella* especies y *Escherichia coli* resistentes carbapenémicos han emergido como patógenos importantes, tanto en Estados Unidos y otras partes del mundo. Las opciones terapéuticas para estos patógenos son extremadamente limitadas, por ello el uso de drogas como polimixina y colistina en desuso por su nefro y neurotoxicidad asociada y para los cuales existe una falta de datos que guíen la selección de régimen de dosis o duración de la terapia^{5 6}.

Enterococcus especies. Es un coco Gram positivo anaerobio facultativo, que se encuentran en pares o en cadenas. Su hábitat normal es el intestino de los seres humanos y de los animales. *E. faecium* y *E. faecalis* son los más relevantes en la clínica. La mayoría de las infecciones por

enterococos se adquieren de forma endógena, pero la infección cruzada puede ocurrir en pacientes hospitalizados⁷. En la última década, se ha señalado el incremento en las infecciones nosocomiales por enterococos ampicilina resistente por hiperproducción de PBP5 y vancomicina resistentes (VRE) con co-resistencia a fluoroquinolonas, que se asocia principalmente a genes van (Van-A-E y Van-G), van-A es el más prevalente y muestra los más altos niveles de resistencia a todos los antibióticos glicopéptidos⁸.

S. aureus. Es un coco Gram-positivo dispuesto en racimos de uvas, considerado de crecimiento no fastidioso. Forma parte de la microbiota de la piel, la nariz y el periné de los seres humanos y los animales. La población general son portadores de esta bacteria y su transmisión ocurre por contacto directo o por vía respiratoria. En la actualidad entre el 65-85% de los aislados clínicos de estafilococos son resistentes a la penicilina G por producción de β -lactamasas tanto en la comunidad como en las infecciones hospitalarias⁹. En la actualidad, se estima que el 25% de los aislados de *S. aureus* son meticilino-resistente (SARM o MRSA) alcanzando hasta el 50% o más en algunas áreas¹⁰. Los glucopéptidos se utilizan como antibióticos de primera línea para el tratamiento de infecciones por MRSA o SARM. La presión selectiva ha generado que casos clínicos de *S. aureus* intermedio y resistente a vancomicina (VISA y VRSA) sean más comunes¹¹. Los aislamientos VRSA contienen genes de resistencia van-A y mec-A de VRE y MRSA, que producen resistencia a meticilina y vancomicina¹².

La resistencia antimicrobiana en las bacterias del grupo ESKAPE está dada por diferentes mecanismos moleculares, en la literatura internacional solo existen estudios aislados de algunas bacterias del grupo ESKAPE en hospitales de México. En la actualidad un número creciente de programas hospitalarios de administración de antibióticos dedicados a mejorar el uso de antibióticos, estos programas ayudan al médico a mejorar la calidad de la atención y seguridad del paciente a través de mayores tasas de curación de infecciones, menores fracasos del tratamiento y una mayor frecuencia de prescripción correcta de terapia y profilaxis. También reducen significativamente las tasas de hospitalización y resistencia a los antibióticos, además de ahorrar dinero a los hospitales¹³. Los programas de gerencia y control de antibióticos (Antimicrobial Stewardship) son una estrategia de atención de la salud organizacional, diseñadas para promover, mejorar, monitorear y evaluar el uso racional de antimicrobianos para preservar su efectividad futura, junto con la promoción y protección de la salud pública. Cuentan con varios conceptos clave para optimizar el tratamiento y reducir eventos adversos asociados a la administración de antibióticos¹⁴.

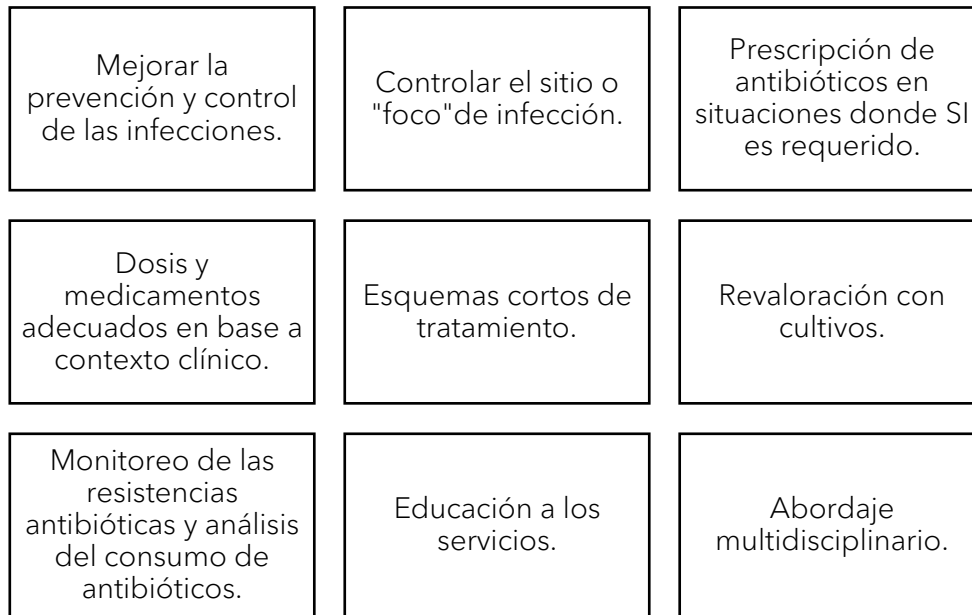


Figura 1. Conceptos principales de la Gerencia y control de antibióticos (Antimicrobial Stewardship) modificado de Majumder, M. et al (2020)¹⁴.

La toma de hemocultivos sigue siendo uno de los armamentos para recuperación de agentes etiológicos en muchas enfermedades, la toma de estos puede ser decisiva en gran parte de los casos, sobre todo para otorgar una terapia dirigida. Existen probabilidades pretest para distintos escenarios clínicos en donde esta requerido los hemocultivos. Con una probabilidad pretest de 20% hasta 49% se encuentra los pacientes con sepsis, pielonefritis aguda, colangitis, absceso hepático piógeno, neumonía adquirida en la comunidad severa, infecciones relacionadas a dispositivos derivación ventricular y en aquellos pacientes que se presentan con fiebre y escalofríos. Con mayor probabilidad pretest incluso mayor de 50% se encuentran la discitis, osteomielitis vertebral, absceso epidural, artritis séptica nativa no traumática, meningitis, derivaciones ventrículo atriales, choque séptico y las infecciones de torrente sanguíneo relacionadas a dispositivos o catéteres¹⁵.

Las bacteriemias se clasifican en base a su lugar de adquisición ya sea en comunitarias o nosocomiales. También se clasifican en base al origen de la infección, en primarias o secundarias y asociadas a dispositivos intravasculares. En base a síntomas y respuesta al tratamiento se pueden dividir en bacteriemias no complicadas y complicadas.

Se define como bacteriemia no complicada: Como toda aquella en la cual el paciente tiene cese de la fiebre 72h después de tratamiento dirigido, que el paciente no cuente con dispositivos intravasculares, y no exista evidencia de endocarditis o tromboflebitis ¹⁶.

En el caso de bacteriemias por *S. aureus* para clasificarla como no complicada se requiere de los siguientes: exclusión de endocarditis, no presentar dispositivos implantables, hemocultivos de seguimiento 2 a 4 días después de tratamiento efectivo estén sin crecimiento, defervescencia de la fiebre 72h después de terapia efectiva, sin evidencias de infección o metástasis a otros órganos.

Las bacteriemias complicadas se definen como toda aquella que no cumple con la definición de bacteriemia no complicada o la presencia de tromboflebitis supurativa, endocarditis, osteomielitis u otros datos de metástasis a otros órganos. En pacientes con dispositivos intravasculares no temporales, se considera la infección del puerto o infección del túnel¹⁷.

Existen redes de vigilancia epidemiológica mexicana como la red INVIFAR (Red Temática de Investigación y Vigilancia de la Farmacorresistencia) donde documentan disminución de resistencia a oxacilina / meticilina de un 44.5% a 26.2%. Hallazgo ya encontrado en diversos estudios del 2005. Además de encontrar bajas tasas de resistencia a trimetoprim sulfametoxazol, linezolid, rifampicina y gentamicina¹⁸. Como redes de vigilancia internacionales tenemos los reportes SENTRY sobre bacteriemias donde se hace el análisis de 20 años de datos de pacientes con bacteriemias desde 1997 a 2016. Encontrando que la bacteriemia por *S. aureus* fue el agente etiológico predominante con un 20.7% seguido de *E. coli* con 20.5%. Enfatizando que entre población entre 19 a 64 años es la bacteria con mayor aislamiento. Además que este microorganismo es el más frecuente en los entornos hospitalarios o sea las bacteriemias nosocomiales a nivel mundial¹⁹. La importancia del reconocimiento de esta entidad clínica impacta en la calidad de vida de los pacientes y en la mortalidad. Algunos análisis reportan que las bacteriemias llegan a tener una mortalidad hasta de 30% sobre todo si los pacientes presentan comorbilidades como cirrosis, neoplasias de órgano sólido o hematológicas y pacientes con trasplantes de órgano sólido²⁰.

En algunas series el reporte de la tasa de mortalidad en pacientes con bacteriemia ronda 40% hasta el 60%, aumentado riesgo de muerte debido a disfunción orgánica relacionada a sepsis y choque séptico²¹.

Planteamiento del problema

La resistencia a los antimicrobianos actualmente representa una de las mayores amenazas para salud mundial y a uno de los principales logros de la medicina en el siglo XX, el descubrimiento de los antibióticos, que son una herramienta útil en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. En México en junio de 2018 el Diario Oficial de la Federación y el Consejo de Salubridad General emitieron un acuerdo único, declarando en él la obligatoriedad de la

“Estrategia Nacional de Acción Contra la Resistencia Antimicrobianos”, misma que incluye a todos los integrantes del Sistema Nacional de Salud.

Como parte de esta estrategia es conocer la prevalencia de este grupo de bacterias ESKAPE en nuestro centro hospitalario. El grupo de bacterias ESKAPE se caracterizan por ser las principales bacterias causantes de Infecciones relacionadas a la atención de la Salud que en su mayoría presentan multi drogo resistencia a los antimicrobianos más utilizados en su tratamiento.

En este estudio se pretende conocer a las bacterias Gram positivas pertenecientes al grupo ESKAPE causantes de bacteriemia en este centro hospitalario, así como los principales mecanismos de resistencia antimicrobiana expresados en estas bacterias.

Justificación

Ante lo señalamientos de la OMS que todos los países debemos participar en vigilar, reportar y combatir la resistencia Antimicrobiana, en respuesta al Acuerdo en que declara la obligatoriedad del Consejo de Salubridad General en México, emitido en Junio del 2018 en el diario Oficial. Consideramos necesario la realización de este estudio como parte de nuestra participación en la “Estrategia Nacional de Acción Contra la Resistencia Antimicrobianos”, ya que en la actualidad en México no se cuenta información completa sobre la prevalencia, mecanismos de resistencia, de este grupo de bacterias ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter cloacae*). Que son las que principalmente causan de procesos infecciosos graves con multi drogoresistencia a los principales fármacos utilizados en los tratamientos antimicrobianos empíricos iniciales.

Hipótesis

En el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” el porcentaje de resistencia a Vancomicina en hemocultivos con *S. aureus*, *E. faecalis* y *E. faecium* es menor al 10%.

Objetivo

General: Determinar el porcentaje de cepas con resistencia a meticilina y vancomicina en microorganismos Gram positivos del grupo ESKAPE, recuperadas de torrente sanguíneo en pacientes hospitalizados en el Hospital General de México en el periodo febrero 2021 a agosto de 2021.

Específicos: Obtener información del expediente clínico sobre las características clínicas y demográficas de aquellos pacientes con infección por microorganismos Gram positivos del grupo ESKAPE durante el periodo de estudio.

Analizar los desenlaces clínicos asociados en las bacteriemias complicadas por microorganismos Gram positivos del grupo ESKAPE.

Materiales y Métodos

Estudio transversal, observacional, retrospectivo y analítico de los hemocultivos con crecimiento de cocos Gram positivos aislados por el laboratorio de Microbiología recolectados por el Laboratorio de Infectología de la Unidad de Medicina Experimental del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Muestra por conveniencia durante el periodo de febrero 2021 a agosto de 2021. Se recolectaron datos del antibiograma, mecanismos de resistencia, concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) por medio de sistema automatizado VITEK2. Del expediente clínico electrónico se obtuvieron datos para categorizar las bacteriemias, sexo, edad, servicio de hospitalización, comorbilidades del paciente y desenlace clínico.

Criterios de inclusión: Cepas de Gram positivos (*S. aureus* , Enterococos spp) con reporte de patrón resistencia, aislamientos obtenidos de torrente sanguíneo en pacientes hospitalizados en los servicios: Unidad de Cuidados intensivos Neumología, Medicina Interna, Urgencias y Unidad de Cuidados Intensivos 310, Neurología, Urología, Oftalmología, Nefrología, Cirugía, Otorrinolaringología, Infectología, Hematología, Cirugía plástica. Se decidió la inclusión de *E. faecalis* como parte de los criterios de inclusión para comparación de ambas especies de enterococos.

Criterios de exclusión: Aislamientos de bacterias Gram negativas, aislamientos de pacientes ambulatorios, aislamientos de sitios diferentes a torrente sanguíneo.

Se utilizó Excel versión 365 para empresas y SPSS 26 para su análisis.

Descripción de Variables

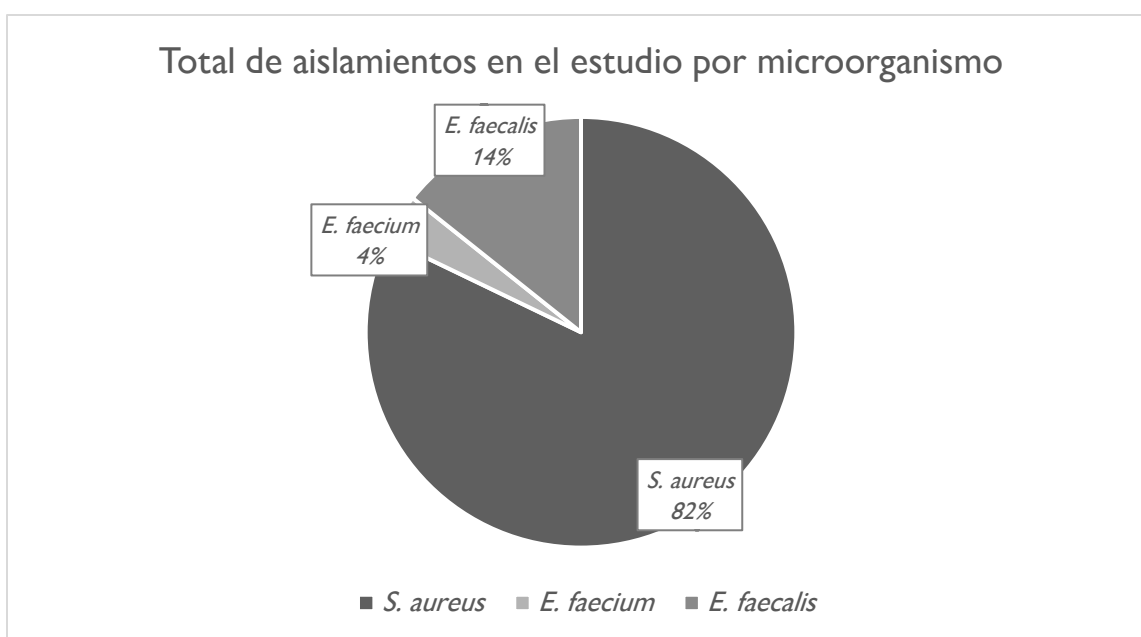
Variable	Definición de la variable	Escala de medición	Tipo de variable
Edad	Años cumplidos al momento del diagnóstico de bacteriemia	Años	Cuantitativa discreta
Género	Género del paciente	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa nominal
Fecha Ingreso	Fecha de ingreso del paciente al hospital	Fecha	Cuantitativa discreta
Servicio de Hospitalización	Servicio de hospitalización	1. UCI 2. Urgencias 3. Otro pabellón	Cualitativa nominal
Desenlace	Motivo del egreso del paciente	0. Alta a domicilio 1. Defunción 2. Alta voluntaria	Cualitativa nominal
Muerte asociada a bacteriemia	Muerte asociada a la infección	0. No 1. Sí	Cualitativa nominal
Fecha de inicio de tratamiento antibiótico inicial	Fecha en que inició tratamiento antibiótico	Fecha	Cuantitativa discreta
Fecha Aislamiento	Fecha en que se aisló Gram positivo en hemocultivo	Fecha	Cuantitativa discreta
Fecha de tratamiento antibiótico dirigido	Fecha en que inició tratamiento dirigido para cultivo	Fecha	Cuantitativa discreta
Número de días de antibiótico	Días de tratamiento antibiótico	Días	Cuantitativa discreta
Cambio en el esquema antimicrobiano		SI. 1 NO. 2	Cualitativa nominal
Comorbilidades	El paciente presenta comorbilidades	0. No 1. Sí	Cualitativa nominal
Diabetes mellitus	Antecedente de diabetes mellitus	0. No 1. Sí	Cualitativa nominal
HAS	Antecedente de HAS	0. No 1. Sí	Cualitativa nominal
ERC	Antecedente de ERC	0. No 1. Sí	Cualitativa nominal
Inmunocompromiso	Antecedente de inmunocompromiso	0. No 1. Sí	Cualitativa nominal
VIH	Antecedente de infección por virus de inmunodeficiencia adquirida	0. No 1. Sí	Cualitativa nominal
Fecha de recepción de la muestra	Fecha que el hemocultivo se entregó al laboratorio	Fecha	Cuantitativa discreta
Fecha de reporte del cultivo	Fecha en que se reportó el resultado del hemocultivo	Fecha	Cuantitativa discreta

Gram positivo del grupo ESKAPE	El resultado del hemocultivo arrojó un Gram positivo del grupo ESKAPE	0. No 1. Sí	Cualitativa nominal
Aislamiento de GRAM positivo	Gram positivo aislado en el hemocultivo	1. <i>S. aureus</i> 2. <i>E. faecalis</i> 3. <i>E. faecium</i>	Cualitativa nominal
Tipo de hemocultivo	Tipo de hemocultivo realizado	1. Aerobio 2. Anaerobio	Cualitativa nominal
Screening Cefoxitina	Resultado de la prueba de Cefoxitina	0. Negativo 1. Positivo	Cualitativa nominal
mecA	Cepa portadora de mecA	0. No 1. Sí	Cualitativa nominal
Resistencia a meticilina	Cepa resistente a meticilina	0. No 1. Sí	Cualitativa nominal
Fenotipo resistencia quinolonas	Cepa portadora	0. No 1. Sí	Cualitativa nominal
Fenotipo resistencia vancomicina	Cepa portadora	0. No 1. Sí	Cualitativa nominal

Resultados

Durante el periodo del estudio se obtuvieron 56 hemocultivos de microorganismos Gram positivos. Con un 82.2% (n=46) de *Staphylococcus aureus*, (n=8) de *Enterococcus faecalis* y (n=2) de *Enterococcus faecium*.

Figura 2. Total de aislamientos en el estudio por microorganismo.



La media de edad de la población estudiada fue de 55 años. De estas cepas el 59% pertenece a hombres y 41% pertenece a mujeres.

Figura 3. Aislamientos de cocos Gram positivos en hemocultivos por Género.

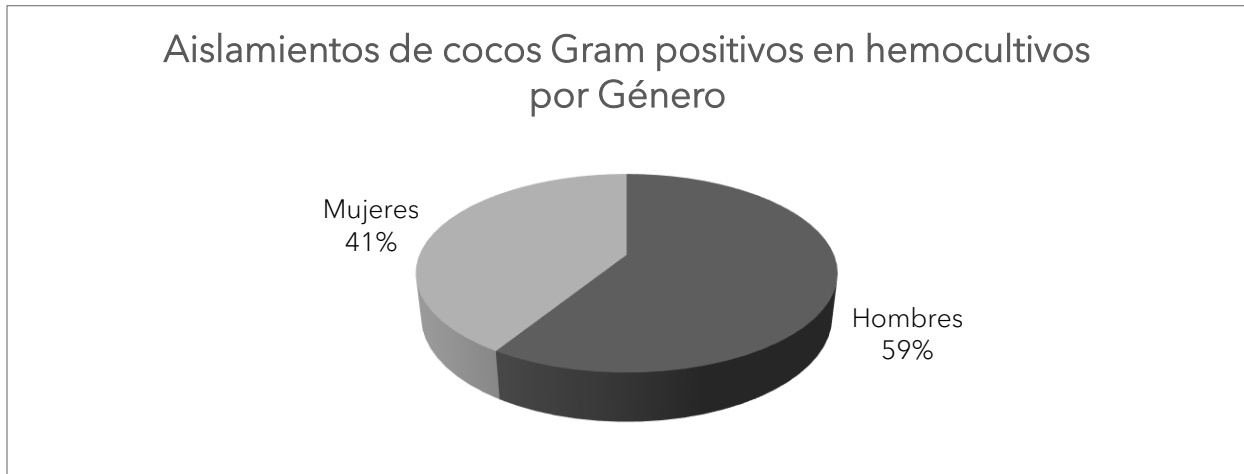
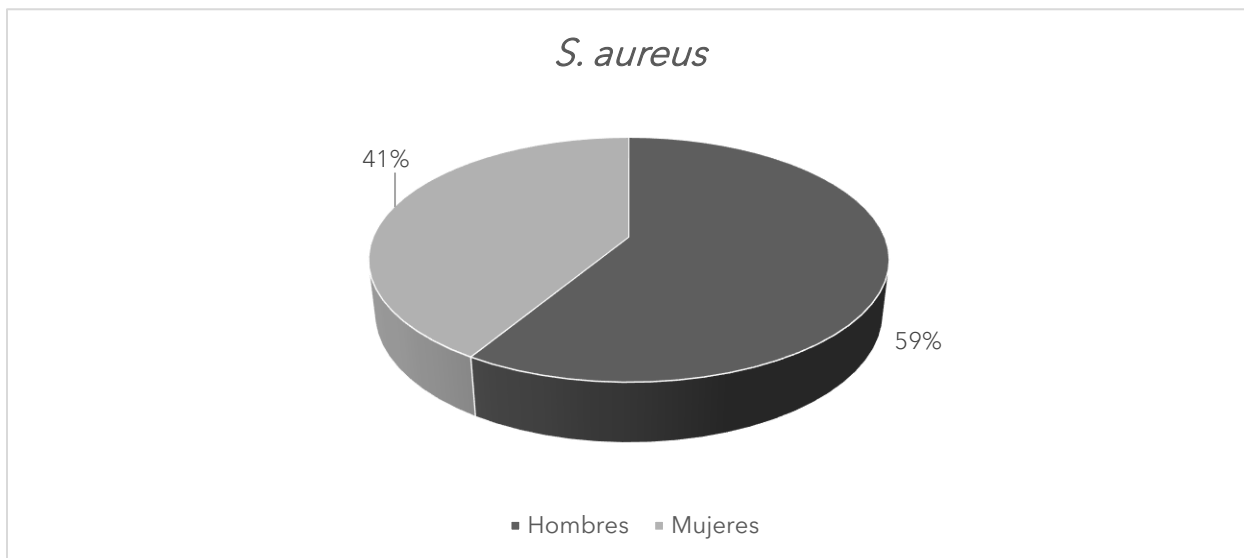


Figura 4. Porcentaje de aislamientos de *S. aureus* por género.



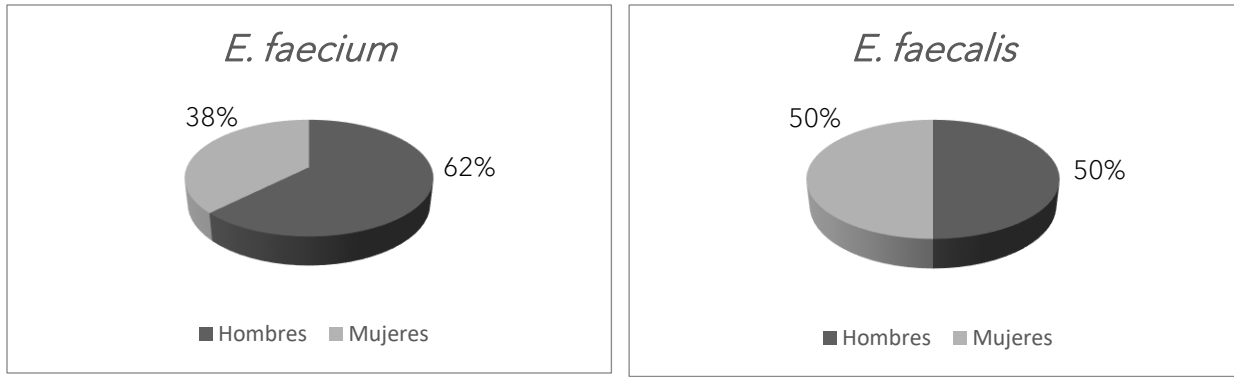


Figura 5. y 6. Porcentaje de aislamientos de *E. faecium* y *E. faecalis* por género.

En los tres análisis la población masculina fue la de mayor prevalencia de aislamientos por estos microorganismos. Para *S. aureus* 59%, *E. faecium* 62% y para *E. faecalis* no hubo diferencia entre hombres o mujeres.

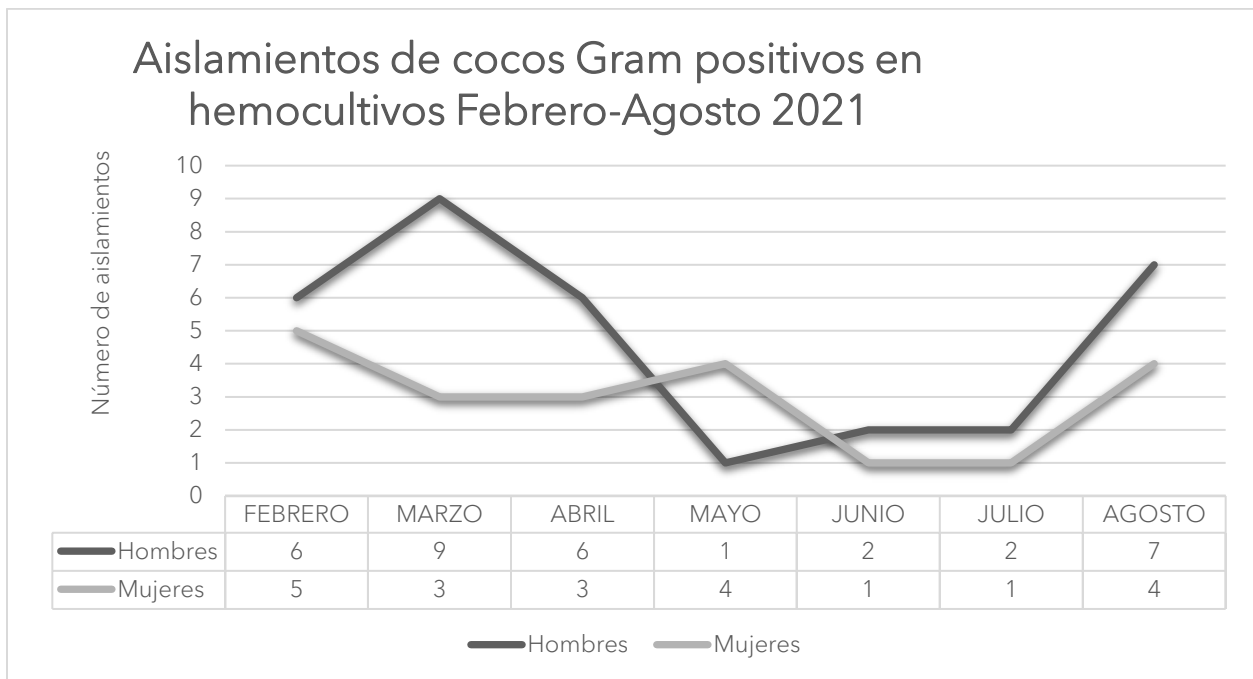
Los servicios de hospitalización estudiados fueron la Unidad de Cuidados intensivos Neumología, Medicina Interna, Urgencias y Unidad de Cuidados Intensivos 310, Neurología, Urología, Oftalmología, Nefrología, Cirugía, Otorrinolaringología, Infectología, Hematología, Cirugía plástica. La mayoría de los hemocultivos con cocos Gram positivos se distribuyeron en las áreas de Unidad Cuidados Intensivos Neumología, Urgencias, Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos 310 (67.8%).

Figura 7. Frecuencia de aislamiento por Servicios.



Los meses con mayor aislamiento de hemocultivos fueron Marzo (n=12) y Agosto (n=11). Mismos meses que correspondieron a la mayor parte de atención de pacientes que presentaron infección por SARSCOV2. Durante el periodo de estudio se documentaron 22 casos con hemocultivos, en pacientes que cursaban con SARSCOV2 crítico según NIH. En esos pacientes *S. aureus* fue el agente mas aislado con 90% (n=20) y *E. faecalis* 10% (n=2).

Figura 8. Aislamientos de cocos Gram positivos en el periodo Febrero-Agosto 2021.



Análisis de susceptibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus*

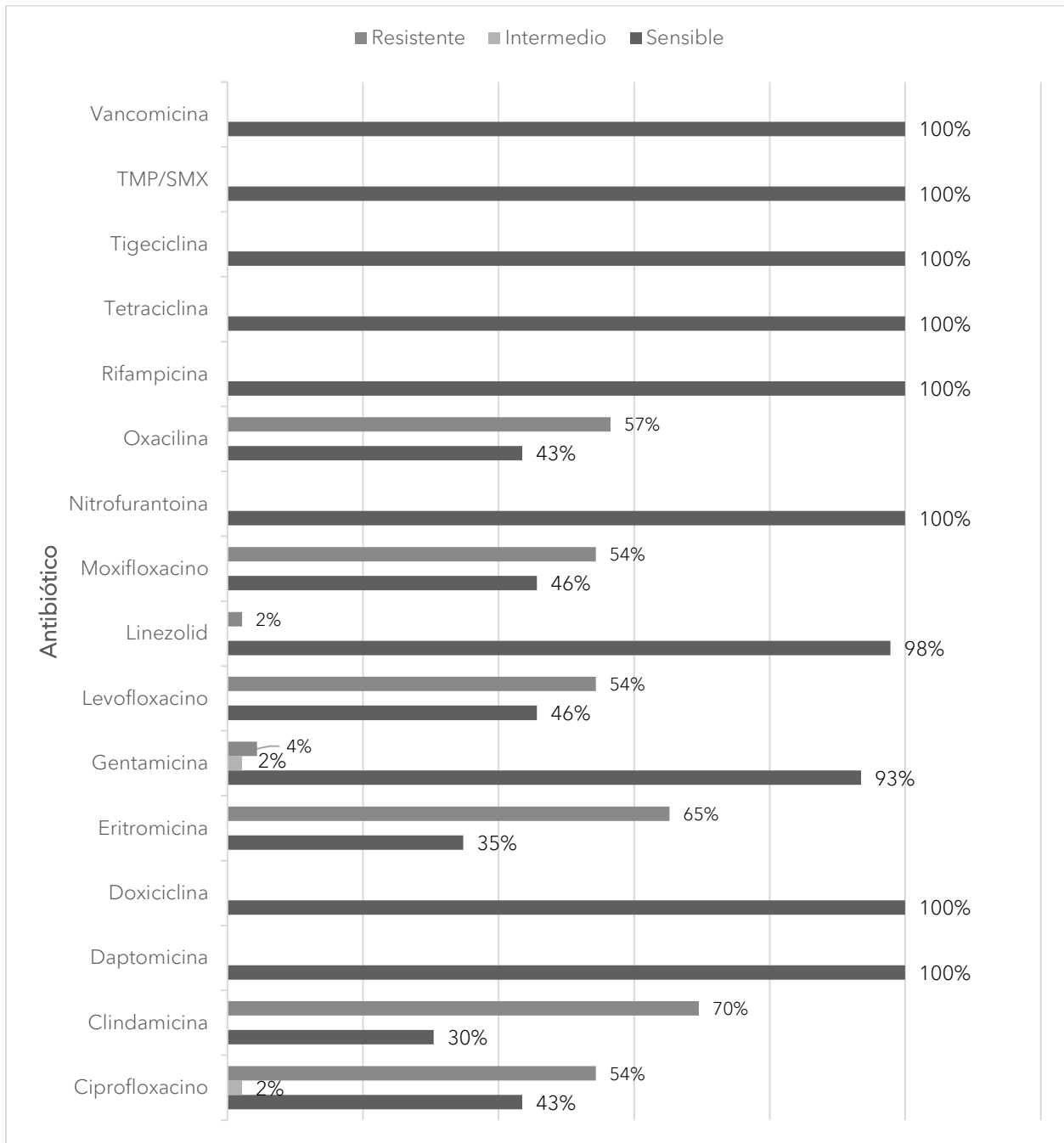


Figura 9. Análisis de susceptibilidad antimicrobiana en *S. aureus*.

De todos los aislamientos de *S. aureus* obtenidos se encontró que el 56.5% (n=26) fueron de bacterias con resistencia a metilina otorgando un fenotipo compatible con modificación de las PBP2a por presencia del gen *mecA*. Hubo concordancia del 100% entre la presencia de resistencia a metilina / oxacilina con la positividad del screening de cefoxitina.

Solo un aislamiento de *S. aureus* presentó resistencia a linezolid probablemente por mutación G2576T o por presencia de metiltransferasa ribosomal.

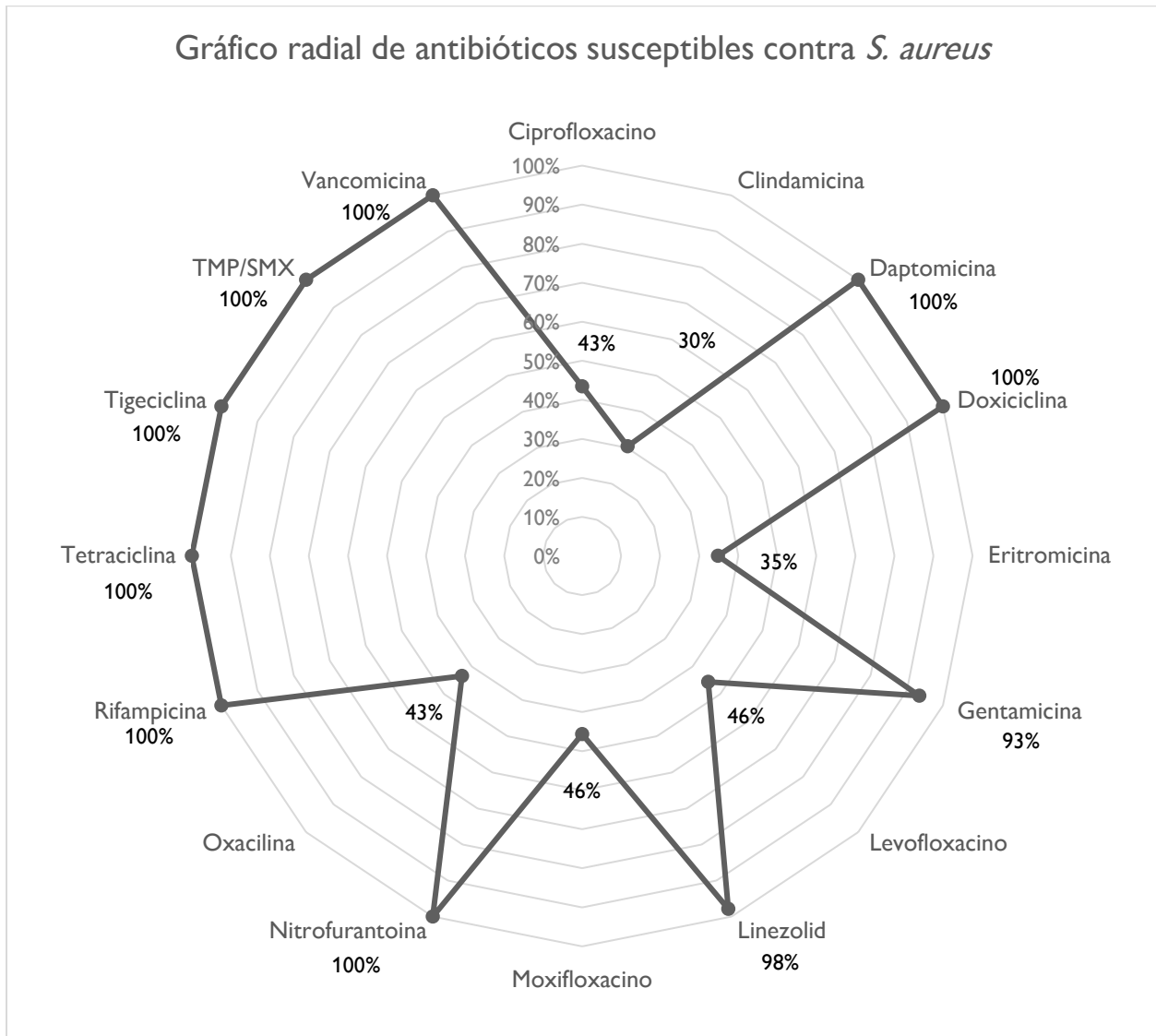


Figura 10. Susceptibilidad antimicrobiana en *S. aureus* mediante gráfico radial.

Análisis de susceptibilidad antimicrobiana de *Enterococcus faecium*

Se obtuvieron 2 aislamientos para este microorganismo, de los cuales uno tuvo bacteriemia. Este aislamiento se observó que presentaba resistencia a ampicilina y vancomicina pero conservaba susceptibilidad a linezolid y tigeciclina. Probablemente por fenotipo que expresa PBP5, además de presencia de VanB o VanD. Por las concentraciones mínimas inhibitorias no mayores de 32µg/mL a vancomicina.

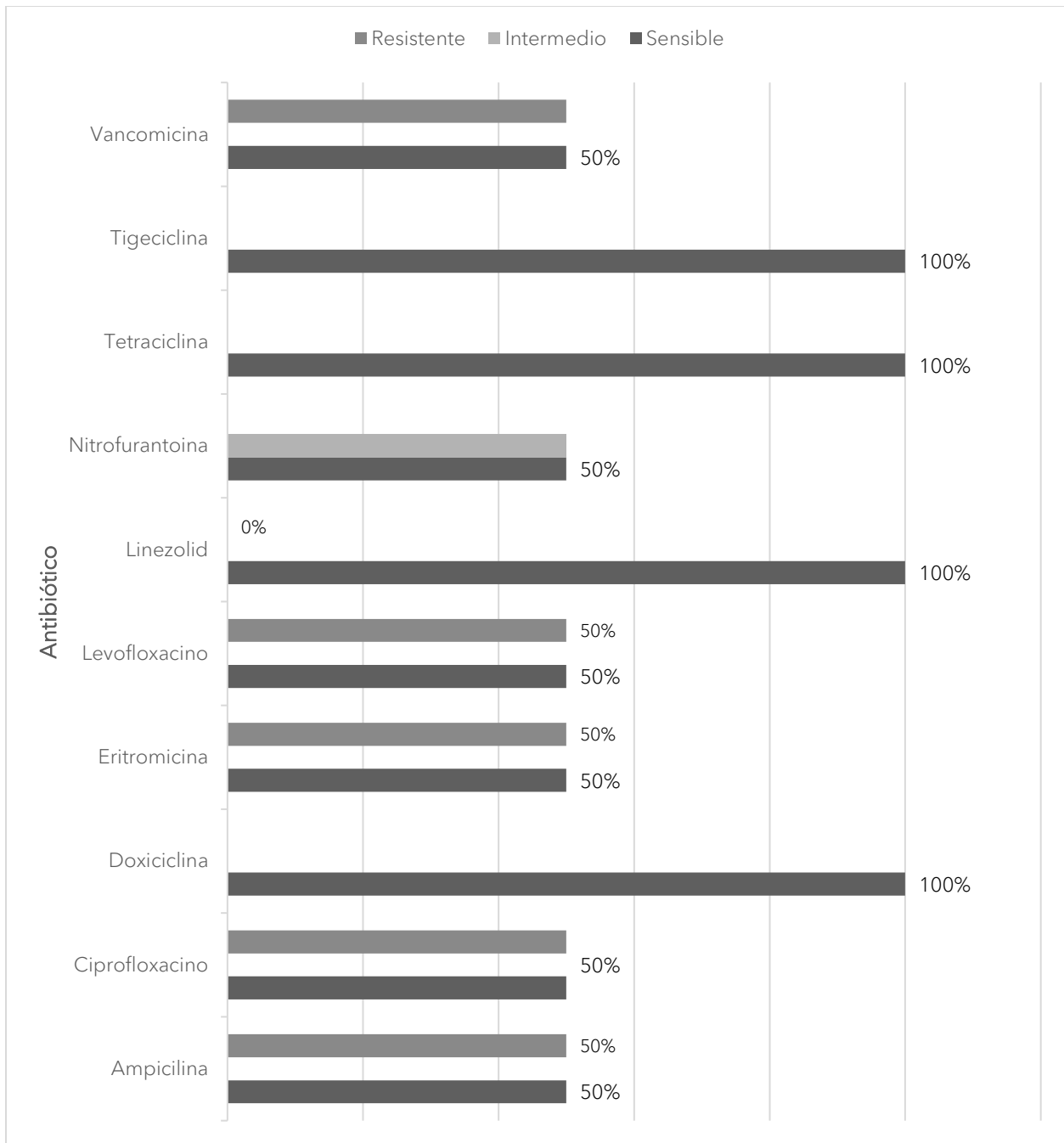


Figura 11. Análisis de susceptibilidad antimicrobiana en *E. faecium*.

Ninguna de las cepas mostró resistencia de alto grado a estreptomina y solo una de las cepas presentó resistencia de alto grado a gentamicina. Obtuvimos un aislamiento de Enterococo resistente a vancomicina (VRE).

Análisis de susceptibilidad antimicrobiana de *Enterococcus faecalis*

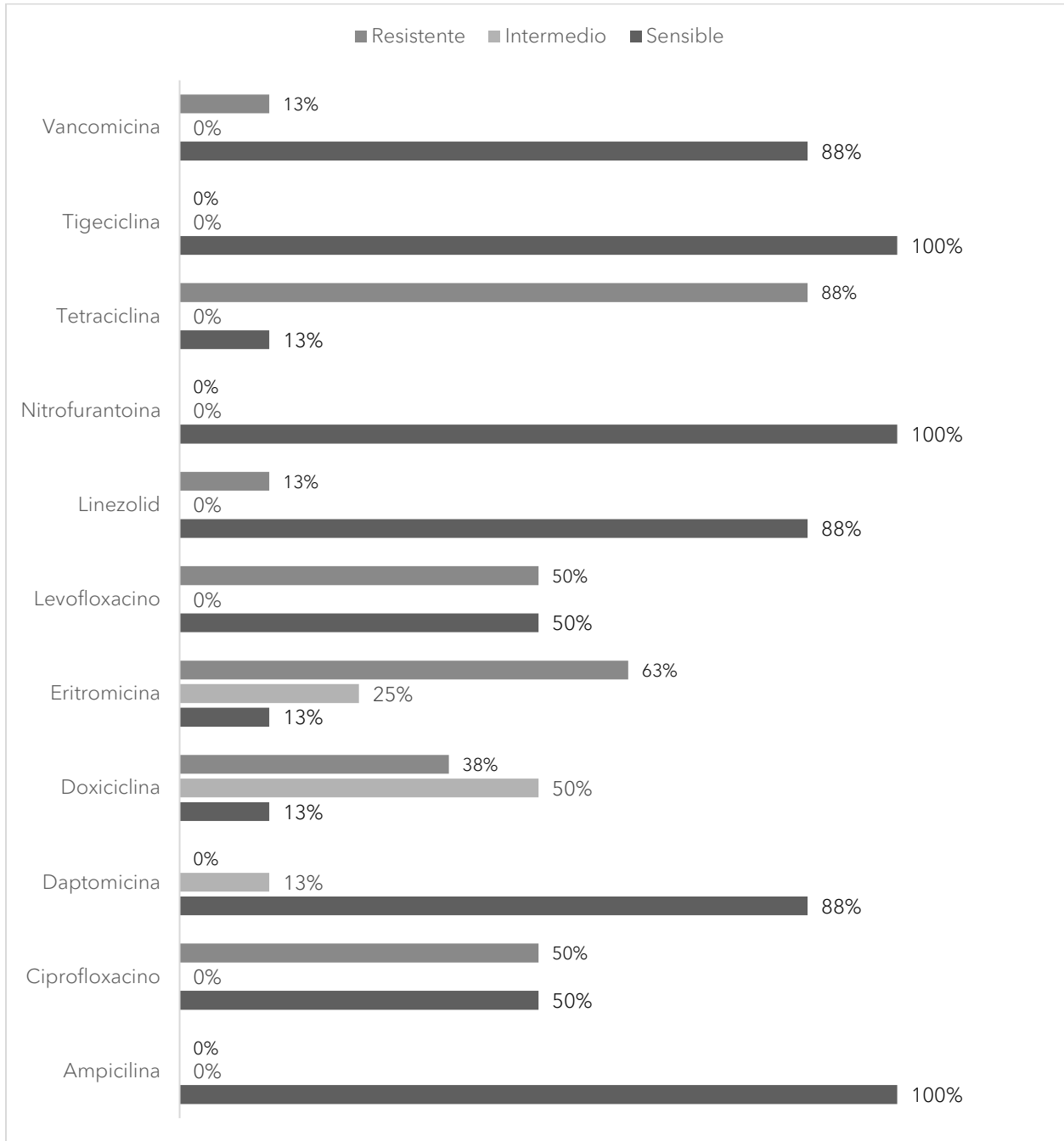


Figura 12. Análisis de susceptibilidad antimicrobiana en *E. faecalis*.

Se documentaron 4 cepas con resistencia de alto nivel para gentamicina y 4 cepas con resistencia de alto nivel a estreptomina. Cabe recalcar la importancia de la susceptibilidad a ampicilina como una de las primeras opciones terapéuticas.

Resistencia a glucopéptidos se dio en 13% de los microorganismos. Probablemente asociadas a genes van, sin embargo, no contamos con susceptibilidad a teicoplanina para inferir el mecanismo de resistencia. Se encontró que 13% de estas cepas presentaban resistencia a linezolid la cual puede ser mediada por mutaciones puntuales en 23S rDNA o adquisición de gen de resistencia a cloranfenicol-florfenicol (gen cfr). Se encontró una cepa con resistencia intermedia a daptomicina la cual pudo ocurrir por cambios en la conformación de la pared o por mutaciones en diferentes genes, de los cuales existen 9 reportados en la literatura.

Bacteriemia confirmada

19 pacientes con hemocultivos positivos para cocos Gram positivos realmente tuvieron diagnóstico de Bacteriemia. De esos 19 aislamientos 16 eran por *S. aureus*, 2 aislamientos de *E. faecalis* y 1 aislamiento de *E. faecium*. Mientras que los 37 cultivos restantes no tenían correlación clínica o no llevaron a cabo la toma de hemocultivos de manera adecuada. Sin embargo metodológicamente no es posible inferir que realmente estos aislamientos microbiológicos sean contaminación, sobretodo en los pacientes con bacteriemia por *S.aureus*.

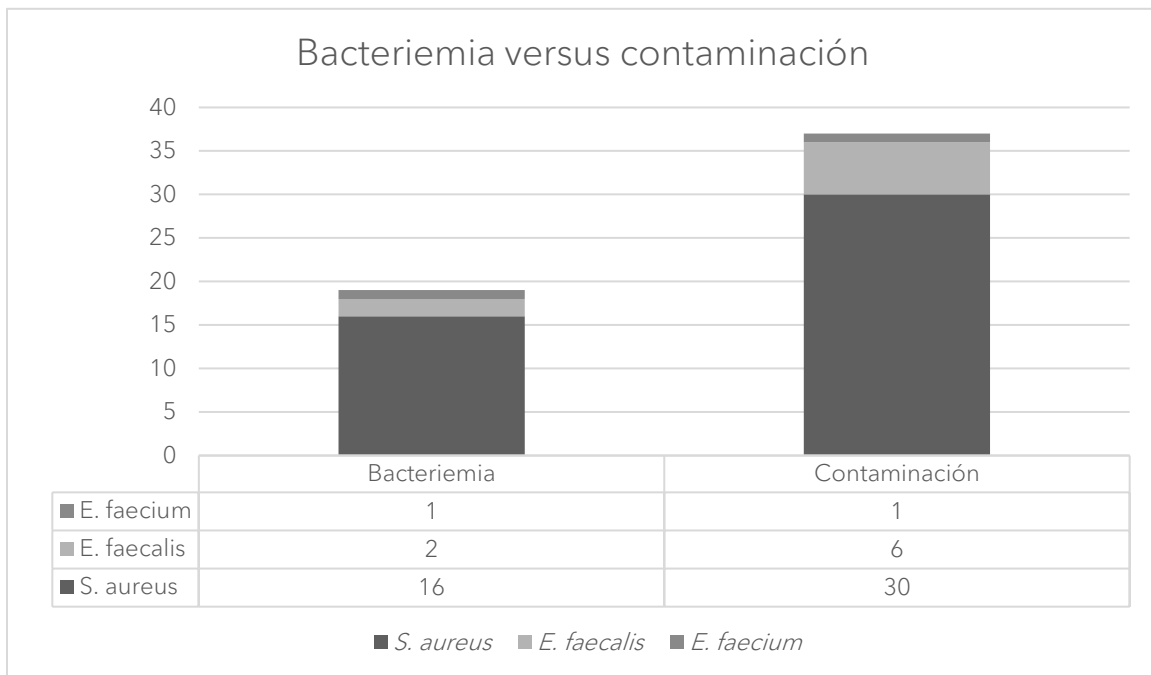
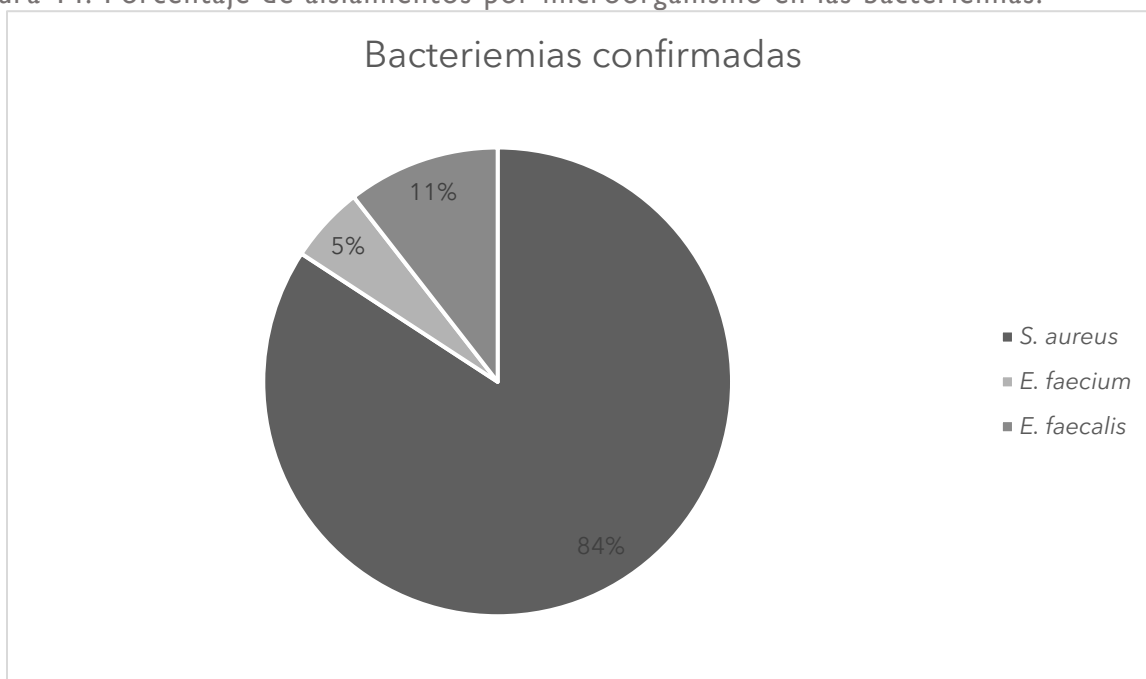


Figura 13. Hemocultivos con traducción clínica en relación con los considerados contaminación.

18 de los aislamientos considerados Bacteriemia (94.7%) tuvieron antecedente de dispositivo intravascular, ya sea catéter venoso central o catéter temporal para hemodiálisis. Mientras que solo uno de los pacientes tuvo diagnóstico de bacteriemia secundaria a colangitis.

Figura 14. Porcentaje de aislamientos por microorganismo en las bacteriemias.



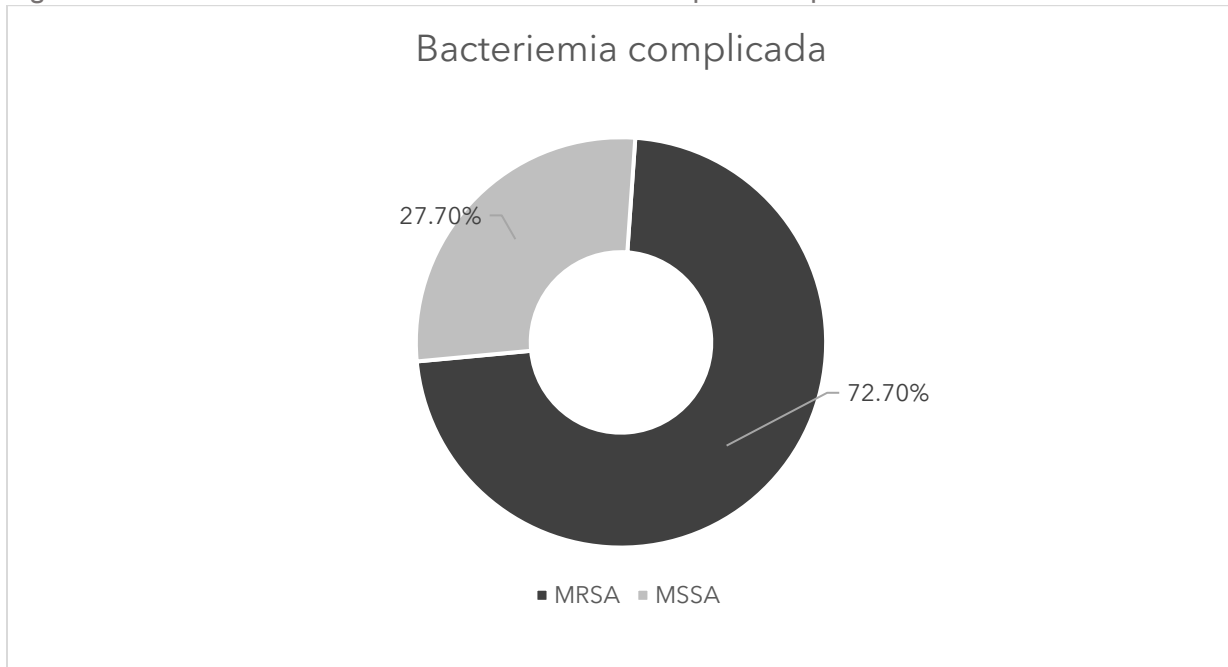
Bacteriemia complicada por *Staphylococcus aureus*

84% de las bacteriemias en nuestro estudio fueron ocasionadas por *S. aureus*. Se hizo un sub análisis para dividir las bacteriemias no complicadas de las complicadas, para valorar los desenlaces de los pacientes.

11 de esas bacteriemias fueron clasificadas como Bacteriemias complicadas, el 100% de ellas fue ocasionado por *S. aureus*. 72.7% (n=8) de estas bacteriemias complicadas fueron ocasionadas por *S. aureus* resistente a metilina y 27.7% (n=3) fueron ocasionadas por *S. aureus* sensible a metilina.

La media de edad de los pacientes que fallecieron por complicaciones de Bacteriemia complicada (n=6) era de 56 años, 5 de ellos tuvieron aislamiento de *S. aureus* resistente a metilina y 1 de *S. aureus* sensible a metilina. Todas las cepas de *S. aureus* halladas en estos pacientes fueron susceptibles a vancomicina, sin encontrar aislamientos *S. aureus* resistencia intermedia a vancomicina, *S. aureus* resistencia a vancomicina o resistencia a daptomicina.

Figura 15. Diferenciación de las bacteriemias complicadas por *S. aureus*.



Media edad 56 años



Figura 16. Pacientes que fallecieron por complicaciones de bacteriemia complicada.

Discusión

Las infecciones relacionadas a la atención de la salud (IAAS) son uno de los grandes problemas de la actualidad en la medicina. Los programas de control y gerencia de antibióticos como el de nuestro Hospital, son esenciales en la prevención, erradicación y disminución de los costos asociados a la atención Salud. Nuestra información es relevante porque permite conocer un panorama general de las resistencias antibióticas en las bacteriemias por Gram positivos en un Hospital con más de 836 camas generales y 64 camas de Terapia Intensiva. En los resultados

obtenidos se observó que existe circulación de cepas resistentes a meticilina en nuestro hospital. Con un porcentaje de aislamiento de 56.7%. Además de circulación de cepas de enterococos con múltiples mecanismos de resistencia, incluyendo resistencia a glucopéptidos.

Garza-González et al (2020) Reportan que existe una disminución de los aislamientos de *S. aureus* meticilina resistente de 44.5% a 26.2% en su estudio. Sin embargo en nuestro Hospital, no se ha documentado esto. Probablemente con estudios moleculares se podría implementar la detección de brotes de estas cepas e incrementar las medidas generales de protección en la atención sanitaria.

La resistencia a meticilina en *S. aureus* aislado de hemocultivos según la red PUCRA 2018 se documentó en un 25%. Sin encontrar resistencia a vancomicina. En cuanto a *E. faecium* la resistencia a ampicilina en 2018 se documentó hasta en 72% de los aislamientos. Con presencia de 36% de aislamientos con resistencia a vancomicina²². El conocimiento de las tendencias de susceptibilidad antibiótica en el Hospital General de México, puede otorgar información valiosa para la toma de decisiones terapéuticas con repercusión en el proceso de salud-enfermedad de nuestros pacientes.

Conclusiones

En este estudio demostramos que la vigilancia epidemiológica de los cocos Gram positivos es esencial para conocer brotes dentro del ámbito hospitalario, así mismo documentar las resistencias a antibióticos en nuestros patógenos problema, otorga información para inicio de tratamientos antibióticos empíricos de manera adecuada.

El reportar la sospecha de bacteriemia o bacteriemia confirmada al servicio de Infectología es una intervención valiosa, la cual puede tener impacto en la disminución de la mortalidad del paciente, impacto en la estancia hospitalaria, las recaídas y una buena adherencia a las prácticas de toma de hemocultivos.

Referencias

- ¹ Bassetti, M., Ginocchio, F., & Mikulska, M. (2011). New treatment options against Gram-negative organisms. *Critical care* (London, England), 15(2), 215. <https://doi.org/10.1186/cc9997>.
- ² Diario Oficial de la Federación, ACUERDO por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos, 5 de junio de 2018.
- ³ Gould I. M. (2008). The epidemiology of antibiotic resistance. *International journal of antimicrobial agents*, 32 Suppl 1, S2–S9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.06.016>.
- ⁴ Rice L. B. (2008). Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESCAPE. *The Journal of infectious diseases*, 197(8), 1079–1081. <https://doi.org/10.1086/533452>.
- ⁵ National Nosocomial Infections Surveillance System (2004). National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *American journal of infection control*, 32(8), 470–485. <https://doi.org/10.1016/S0196655304005425>.
- ⁶ Falagas, M. E., & Bliziotis, I. A. (2007). Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era?. *International journal of antimicrobial agents*, 29(6), 630–636. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.12.012>.
- ⁷ Elsner, H. A., Sobottka, I., Mack, D., Claussen, M., Laufs, R., & Wirth, R. (2000). Virulence factors of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* blood culture isolates. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 19(1), 39–42. <https://doi.org/10.1007/s100960050007>.
- ⁸ Jahansapas, A., Aghazadeh, M., Rezaee, M. A., Hasani, A., Sharifi, Y., Aghazadeh, T., & Mardaneh, J. (2018). Occurrence of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in Various Clinical Infections: Detection of Their Drug Resistance and Virulence Determinants. *Microbial drug resistance* (Larchmont, N.Y.), 24(1), 76–82. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0049>.
- ⁹ Appelbaum P. C. (2007). Microbiology of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 45 Suppl 3, S165–S170. <https://doi.org/10.1086/519474>.
- ¹⁰ Santajit, S., & Indrawattana, N. (2016). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESCAPE Pathogens. *BioMed research international*, 2016, 2475067. <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>.
- ¹¹ Kakoullis, L., Papachristodoulou, E., Chra, P., & Panos, G. (2021). Mechanisms of Antibiotic Resistance in Important Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens and Novel Antibiotic Solutions. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 10(4), 415. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040415>.
- ¹² Appelbaum P. C. (2007). Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *International journal of antimicrobial agents*, 30(5), 398–408. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.07.011>.

¹³ CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Available at <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>.

¹⁴ Majumder, M., Rahman, S., Cohall, D., Bharatha, A., Singh, K., Haque, M., & Gittens-St Hilaire, M. (2020). Antimicrobial Stewardship: Fighting Antimicrobial Resistance and Protecting Global Public Health. *Infection and drug resistance*, 13, 4713–4738. <https://doi.org/10.2147/IDR.S290835>.

¹⁵ Fabre, V., Sharara, S. L., Salinas, A. B., Carroll, K. C., Desai, S., & Cosgrove, S. E. (2020). Does This Patient Need Blood Cultures? A Scoping Review of Indications for Blood Cultures in Adult Nonneutropenic Inpatients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(5), 1339–1347. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa039>

¹⁶ Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S. E., Daum, R. S., Fridkin, S. K., Gorwitz, R. J., Kaplan, S. L., Karchmer, A. W., Levine, D. P., Murray, B. E., J Rybak, M., Talan, D. A., Chambers, H. F., & Infectious Diseases Society of America (2011). Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52(3), e18–e55. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>.

¹⁷ Brown, N. M., Brown, E. M., & Guideline Development Group (2021). Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 76(6), 1377–1378. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab036>.

¹⁸ Garza-González, E., Franco-Cendejas, R., Morfín-Otero, R., Echaniz-Aviles, G., Rojas-Larios, F., Bocanegra-Ibarias, P., Flores-Treviño, S., Ponce-de-León, A., Rodríguez-Noriega, E., Alavez-Ramírez, N., Mena-Ramírez, J. P., Rincón-Zuno, J., Fong-Camargo, M. G., Morales-De-la-Peña, C. T., Huerta-Baltazar, C. R., López-Jacome, L. E., Carnalla-Barajas, M. N., Soto-Noguerón, A., Sanchez-Francia, D., Moncada-Barrón, D., ... Camacho-Ortiz, A. (2020). The Evolution of Antimicrobial Resistance in Mexico During the Last Decade: Results from the INVIFAR Group. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 26(11), 1372–1382. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0354>.

¹⁹ Diekema, D. J., Hsueh, P. R., Mendes, R. E., Pfaller, M. A., Rolston, K. V., Sader, H. S., & Jones, R. N. (2019). The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(7), e00355-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00355-19>.

²⁰ Di Franco, S., Alfieri, A., Pace, M. C., Sansone, P., Pota, V., Fittipaldi, C., Fiore, M., & Passavanti, M. B. (2021). Blood Stream Infections from MDR Bacteria. *Life (Basel, Switzerland)*, 11(6), 575. <https://doi.org/10.3390/life11060575>.

²¹ Bassetti, M., Righi, E., & Cernelutti, A. (2016). Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. *Virulence*, 7(3), 267–279. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1134072>.

²² Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA), Universidad Nacional Autónoma de México. Segundo Reporte de los Hospitales de la Red del PUCRA: Resistencia antimicrobiana y consumo de antimicrobianos. Ciudad de México, noviembre 2019. Disponible en: www.puis.unam.mx