



UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

TESIS

que para obtener el Título en la Especialidad de Pediatría

TÍTULO

**“PATRONES DE RESISTENCIA MICROBIANA DE INFECCIONES RELACIONADAS
A CUIDADOS DE LA SALUD EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO”**

**DRA NADIA ANGÉLICA MARTÍNEZ CARRASCO
RESIDENTE DEL 3 AÑO DE PEDIATRIA**

**Hospital del Niño DIF Hidalgo
Enero 2017**

**Asesor clínico del estudio
Dra. Rosalía Jarillo Mendía**

**Asesor metodológico del estudio
Dr. Alberto Vizueth Martínez**

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado Vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada

PATRONES DE RESISTENCIA MICROBIANA DE INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA, QUE SUSTENTA COMO MEDICO CIRUJANO

MARTÍNEZ CARRASCO NADIA ANGÉLICA

PACHUCA DE SOTO, ENERO 2017

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

MC. ESP. JOSE MARÍA BUSTO VILLARREAL
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD DE LA U.A.E.H.

MC. ESP LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL AREA ACADÉMICA DE MEDICINA
DEL ICSA

MC. ESP. NORMA PATRICIA REYES BRITO
COORDINADOR DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

POR EL HOSPITAL INFANTIL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DRA. GEORGINA ROMO HERNANDEZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DR. ARTURO OROZCO FABRE
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DRA ROSALÍA JARILLO MENDÍA
ASESOR DE TESIS

DR ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ
ASESOR METODOLOGICO

DRA ALICIA HERNANDEZ JIMENEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

INDICE

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICAS	04
RESUMEN	05
INTRODUCCION	06
MARCO TEORICO	10
METODOLOGÍA	20
RESULTADOS	21
DISCUSION	26
CONCLUSIONES	26
RECOMENDACIONES	27
REFERENCIAS	28

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1	21
Gráfica 1	22
Tabla 2	23
Gráfica 2	23
Tabla 3	24
Gráfica 3	24
Tabla 4	25
Gráfica 4	25

RESUMEN

Tesis profesional presentada por: Martínez Carrasco Nadia Angélica

Objetivo

Evaluar los Patrones de Resistencia Bacteriana de infecciones asociada a cuidados de la salud en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital del Niño DIF Hidalgo.

Material y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y analítico, en un período comprendido de Enero del 2013 a Julio del 2016. Se incluyeron 37 pacientes con infección asociada a cuidados de la salud, cultivos positivos significativos y a los que se les solicito patrón de sensibilidad.

RESULTADOS

Se incluyeron 37 pacientes teniendo 73 cultivos de los cuales el 63.01% fue positivo para gram negativos, 32.87% para gram positivos y solo un 3% para cándida. La *Klebsiella pneumoniae* reportó una sensibilidad del 100% para carbapenémicos y 60% para aminoglucósidos, con un patrón de resistencia del 93.10% para cefalosporinas de tercera generación y 92.85% para cefalosporinas de cuarta. *Escherichia Coli* reportó un patrón de sensibilidad del 100% para carbapenémicos, pero con una resistencia del 80% para cefalosporinas de tercera generación y 55.5% para cefalosporinas de cuarta generación. En cuanto a los cocos gram positivos el *Staphylococcus epidermidis* presentó un patrón de sensibilidad de 100% para glucopéptidos.

CONCLUSIONES

Los patógenos predominantes en nuestro medio son los bacilos gram negativos, siendo nuestro principal patógeno *Klebsiella pneumoniae* con patrón de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, con sensibilidad a carbapenémicos. *Escherichia coli* presenta también un patrón de resistencia importante a cefalosporinas de tercera generación, pero con 100% de sensibilidad a carbapenémicos. En lo concerniente a gram positivos el *Staphylococcus epidermidis* es el agente más frecuentemente aislado como sabemos son resistentes a la oxacilina, y sensibles a los glucopéptidos, lo cual se corroboró en nuestro medio.

INTRODUCCION

Los antibióticos han ayudado a transformar muchas patologías que alguna vez fueron mortales, en problemas controlables de salud, especialmente en los países desarrollados. Sin embargo, en los países en vía de desarrollo y en los países subdesarrollados, casi la mitad (47%) de las muertes de menores de cinco años, es atribuida a las infecciones respiratorias, gastrointestinales y a la sepsis neonatal, a pesar de que podrían ser prevenidas y tratadas. Es así que desde su descubrimiento, hace más de ocho décadas, los antibióticos fueron vistos como "balas mágicas" que cambiarían radicalmente el tratamiento de la enfermedad infecciosa, desde entonces han tenido éxito en la reducción y prevención de la muerte por enfermedades infecciosas.

Durante la Segunda Guerra Mundial, a partir del ingreso de la penicilina en el uso clínico, numerosos antibióticos nuevos fueron desarrollados. Los antibióticos salvaron millones de vidas y las infecciones bacterianas dejaron de ser una amenaza para el ser humano. Y es en los años 80 el auge de la utilización masiva de cefalosporinas y aminoglucósidos propiciando el desarrollo de resistencias y con frecuencia el fenómeno de tolerancia lo que supone que, para conseguir un efecto bactericida, se debe asociar un inhibidor de la pared (penicilinas o glucopéptidos) con los aminoglucósidos.

Cuando hablamos de la habilidad de las bacterias de alterarse a sí mismas en una variedad de ingeniosas formas para sobrevivir a la presencia de concentraciones de antibióticos que deberían matarlas normalmente; nos referimos a resistencia a los antibióticos. De tal manera que dichas bacterias tienen varios mecanismos para hacer esto: pueden prevenir que el antibiótico entre a la célula, producir enzimas que destruyen el antibiótico, alterar su estructura de modo que el antibiótico no se adhiera a ellas o lanzar al antibiótico fuera de la célula bacteriana.

Datos estadísticos de los países subdesarrollados y en vías de desarrollo indican que la falta de acceso a antibióticos efectivos, donde los medicamentos esenciales son más necesarios, ocasiona que el 70% de las infecciones neonatales adquiridas en los hospitales podrían no ser tratadas exitosamente con el régimen de tratamiento recomendado empíricamente por la Organización Mundial de la Salud (OMS), aún en los países de altos ingresos, donde los antibióticos más nuevos están disponibles y asequibles, las consecuencias de la resistencia a los antibióticos se están volviendo claramente visibles.

Por otro lado, la OMS estima que más de la mitad de los medicamentos son prescritos, dispensados o vendidos inapropiadamente y la mitad de todos los pacientes fallan en tomar tales medicamentos correctamente. Las indicaciones médicas incorrectas así como el uso indebido de agentes antimicrobianos, administración, ruta, dosis y duración del tratamiento son también factores de riesgo para crear resistencia. La paradoja es que a pesar del crecimiento de los problemas de resistencia a los antibióticos, hay una alarmante tendencia a la baja en la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos. Esto conlleva a que los clínicos estén ahora enfrentando una situación en la que la probabilidad de éxito de los tratamientos empíricos con antibióticos sea reducida significativamente y donde los pacientes están algunas veces infectados con bacterias

resistentes a todos los antibióticos disponibles, lo que significaría que los tratamientos médicos deberán regresar a la “era pre antibiótica.”

La consecuencia más importante de la resistencia bacteriana es el fracaso de la terapia antimicrobiana con el consiguiente aumento de la morbi-mortalidad y aumento en los costos.

La resistencia bacteriana es un fenómeno biológico natural, de modo que cada vez que se pone en uso un nuevo agente antimicrobiano en la práctica clínica, el laboratorio de microbiología detecta cepas resistentes. El fenómeno de la resistencia bacteriana es muy dinámico: tiene múltiples causas donde la más importante ha sido el uso y abuso de los antimicrobianos; sin embargo, el relajamiento en las prácticas de control de infecciones, el aumento del uso de dispositivos y procedimientos médicos invasores y hospederos más susceptibles también han jugado un rol importante en el último tiempo.

Al conocer las resistencias bacterianas prevalentes en las infecciones intrahospitalarias en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital del Niño DIF Hidalgo se podrá ofrecer desde el inicio de la enfermedad un manejo empírico dirigido lo cual ayudara a disminuir tiempo de estancia hospitalaria, reduciendo el riesgo de efectos adversos a medicamentos y procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos así como reducción de costos derivados de estos.

El uso irracional de los antimicrobianos ha producido una alta tasa de resistencia a los mismos, prolongando la estancia hospitalaria de los pacientes, aumentando los costos de estancia, entorpeciendo la resolución de la enfermedad, exponiendo al paciente a efectos adversos innecesarios de los antibióticos y procedimientos invasivos diagnósticos.

El problema de la resistencia a los antibióticos es global, complejo, incluye un gran número de especies bacterianas de importancia médica y es de difícil control por su multicausalidad. El consumo masivo de antibióticos en los últimos 50 años ha creado un ambiente favorable a la selección de bacterias que soportan los efectos tóxicos de los antimicrobianos.

Los cambios en la ecología de las infecciones nosocomiales observadas en los hospitales desde la introducción de los agentes antimicrobianos han sido ampliamente documentados. Entre los factores que han contribuido al aumento de la resistencia a los antibióticos están la concentración de la población en centros urbanos, el inadecuado control de las infecciones en los hospitales, la tendencia a internar en hospitales a los pacientes seriamente enfermos, la migración masiva a través de las regiones del globo y el uso inadecuado de los antibióticos, entre otros.

Las bacterias patógenas de la época pre antibióticos eran raramente resistentes. Actualmente 70% de las bacterias responsables de las infecciones nosocomiales son resistentes al menos a uno de los antibióticos más comúnmente utilizados para tratarlas.

El uso irracional de los antimicrobianos ha contribuido al aumento en la resistencia bacteriana. Las bacterias se adaptan rápidamente a las condiciones de su medio, aun en la presencia de estos fármacos. Los antibióticos difieren de los otros medicamentos porque no sólo ejercen un efecto terapéutico sino que alteran también la ecología de la microflora del cuerpo y del medio externo.

La gran capacidad adaptativa de las bacterias es el resultado del efecto combinado de rápidos índices de crecimiento, de mutaciones genéticas y de la selección de las mismas, así como de su habilidad para intercambiar material genético horizontalmente.

En las últimas dos décadas se han incrementado las investigaciones para explorar las causas y las formas de controlar o prevenir la resistencia a los antibióticos. Los estudios del uso de antibióticos y la resistencia bacteriana a los antimicrobianos asociada al uso se han encontrado con problemas que se relacionan con los métodos para investigarlos.

Estudios con base en diseños epidemiológicos tradicionales demostraron distintos grados de asociación entre la resistencia a un antibiótico particular y sus niveles de consumo. Sin embargo, el fenómeno de la resistencia a los antibióticos es complejo y requiere de hipótesis, análisis y metodologías innovadoras.

La vigilancia continua del uso de antibióticos y del perfil de resistencia bacteriana a estos medicamentos es un área relativamente nueva. Debido a la importancia del problema se han integrado grupos de trabajo multidisciplinarios que han emitido recomendaciones a escala local e internacional para desarrollar planes tendientes a disminuir la resistencia a los antimicrobianos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó, desde septiembre de 2001, su *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*, 30 como resolución de la Asamblea Mundial de la Salud en 1998, e invitó a los países miembros a la adopción de medidas para limitar la diseminación de la resistencia a los antibióticos. Se propuso entonces la inclusión de la vigilancia de la resistencia a los antibióticos, y la obligatoriedad del reporte sobre resistencia a estos fármacos en las revisiones de las regulaciones internacionales de la salud.

A nivel nacional existen diversos estudios en diferentes unidades hospitalarias de segundo y tercer nivel de atención en las cuales se ha observado a lo largo de los años un incremento importante en resistencias antimicrobianas, esto en todos los grupos de antibióticos que existen actualmente, siendo principalmente los betalactámicos y las cefalosporinas, lo cual va de la mano al uso irracional de estos antimicrobianos.

En el estado de Hidalgo no se cuenta con guías clínicas de manejo de infecciones intrahospitalarias ni para el uso correcto de antimicrobianos. Los Hospitales y unidades de salud de esta región trabajan en forma empírica o en base a guías de Hospitales de otras regiones.

Desafortunadamente en la unidad de cuidados intensivos neonatales ni en ningún área del Hospital del Niño DIF Hidalgo, pese al incremento de resistencias bacterianas en nuestra unidad de salud y a que se han documentado cepas multirresistentes y pan resistentes no contamos con guías internas para el uso correcto de antibióticos por lo que en los últimos años nos hemos basado en guías de otras unidades de Salud de nuestro país tales como las del Instituto Nacional de Pediatría y el Hospital Infantil de México Federico Gómez, de ahí radica la importancia de este estudio, dejando herramientas suficientes para la elaboración de guías clínicas para uso adecuado de agentes antimicrobianos reduciendo en lo posible el desarrollo de resistencias bacterianas en el Hospital del niño DIF Hidalgo conociendo las cepas más frecuentemente aisladas así como patrones de resistencia y sensibilidad.

Se cree que los gram negativos son las bacterias más comúnmente aisladas en las infecciones intrahospitalarias en la unidad de Cuidados intensivos neonatales del Hospital del Niño DIF Hidalgo.

El objetivo de este estudio fue evaluar los Patrones de Resistencia Bacteriana de infecciones intrahospitalarias en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital del Niño DIF Hidalgo, mediante el análisis de hemocultivos centrales y periféricos, urocultivos y cultivos de secreciones o abscesos durante el período previamente mencionado para establecer los patógenos prevalentes y la relación con los antibióticos de uso más común en la práctica hospitalaria.

MARCO TEÓRICO

RESISTENCIA BACTERIANA

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

Se define como la capacidad natural o adquirida de una bacteria de permanecer refractaria a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico. Desde el inicio mismo de la era antibiótica (aparición de la penicilina) se ha descrito el fenómeno de la resistencia, se destaca en los años sesenta la aparición de la resistencia a la meticilina y posteriormente diversos mecanismos de resistencia a los betalactámicos (betalactamasas de espectro extendido, neumococo resistente a la penicilina) y a vancomicina (*Enterococcus vancomicino* resistente, *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina) y la descripción de los diversos mecanismos de resistencia a las quinolonas dentro de los que se destacan los mecanismos de eflujo.

En la clínica resulta en la imposibilidad de realizar el control de la infección y la erradicación del agente patógeno causal, con el consiguiente aumento en la mortalidad por enfermedades infecciosas; y en el laboratorio se expresa como un incremento significativo en la concentración mínima (CIM) para inhibir el crecimiento del microorganismo en el antibiograma.

La aparición de resistencia se produce por dos factores fundamentales:

Existencia de genes determinantes de la aparición de un mecanismo de resistencia, que pueden ser transferidos entre células bacterianas de una misma cepa o varias diferentes, convirtiendo la resistencia en un fenómeno transferible.

El uso amplio de antibióticos que ejercen una presión de selección que favorece la supervivencia de cepas que portan y expresan genes determinantes de resistencia.

La Resistencia puede, en consecuencia, originarse en mutaciones al azar de genes localizados en los cromosomas o en sitios extra cromosómicos como los plásmidos, que confieren resistencia (es decir un fenómeno primario no relacionado con el uso previo de un antibiótico), o como consecuencia del uso repetitivo y extendido de un determinado compuesto.

Las mutaciones pueden ser sólo cambios micro evolutivos, es decir que comprometen un par de nucleótidos en la estructura del DNA, mientras que los macroevolutivos involucran grandes segmentos del mismo incluyendo inversiones, duplicaciones, inserciones, deleciones y transposiciones. Es decir que pueden existir mutaciones de genes preexistentes o adquisición de nuevos genes.

Los plásmidos son secuencias de DNA circular, autónomas, de 10.000 a 40.0000 pares de bases. Pueden experimentar autorreplicación y portan genes relacionados con la virulencia y la resistencia. La transferencia de material genético entre plásmidos o entre un plásmido y un cromosoma se realiza a través de elementos génicos denominados transposones.

Los transposones poseen un sistema autónomo que promueve la recombinación aleatoria de secuencias no homólogas de DNA y produce rearrreglos cromosómicos. Son incapaces de replicarse

autónomamente y por lo tanto deben localizarse en estructuras con capacidad de replicación como cromosomas y plásmidos.

Algunos transposones, denominados conjugativos, pueden movilizarse entre cromosomas heterólogos sin requerir de plásmidos en el proceso. Se denomina transposición al mecanismo por el cual el transposón replica en el cromosoma o plásmido donante y se inserta en el cromosoma o plásmido receptor. Esto conduce a la dispersión de genes de resistencia y a la generalización las bacterias patógenas.

Mecanismos de Resistencia

El fenómeno de resistencia tiene un sustrato genético intrínseco o adquirido que se expresa fenotípicamente por mecanismos bioquímicos. De esta manera puede observarse la resistencia desde el ambiente biológico y otro el bioquímico. Se conoce como resistencia natural a los mecanismos permanentes determinados genéticamente, no correlacionables con el incremento de dosis del antibiótico. Un ejemplo de esto es la resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa*, a las bencilpenicilinas y al trimetoprim-sulfametoxazol; bacilos gram negativos aeróbicos a clindamicina.

La resistencia adquirida aparece por cambios puntuales en el DNA (mutación) o por la adquisición de éste (plásmidos, transposones, integrones). En el primero se dan casos tales como la transformación de una β -lactamasa en una β -lactamasa de espectro extendido o como en el caso de mutaciones de los genes que codifican las porinas con el consecuente bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo.

Desde el punto de vista molecular y bioquímico existen básicamente tres mecanismos que pueden ocurrir simultáneamente, por medio de los cuales una bacteria puede hacerse resistente al efecto del antibiótico, siendo éstos:

- Inactivación del antibiótico.
- Alteración del sitio blanco del antibiótico.
- Barreras de permeabilidad.

Destrucción e inactivación del antibiótico

Se realiza mediante la producción de enzimas que hidrolizan el antibiótico. Son ejemplos de esta la producción de β -lactamasa, β -lactamasa de amplio espectro, eritromicina esterasa y enzimas modificadoras de aminoglucósidos, cloranfenicol, lincosamidas y estreptograminas.

Los antibióticos, β -lactámicos como penicilina, oxacilina, cefalosporinas, actúan inhibiendo la enzima D-alanil D-alanincaroipeptidasa (PBPS) encargada de la síntesis de la pared. La β -lactamasa hidroliza el enlace amida del anillo penicilánico o cefalosporínico resultando un derivado ácido inactivo.

Se trata de un sistema enzimático amplio, común y eficiente de resistencia frecuentemente producidas por bacterias Gram negativas, para las cuales se han elaborado múltiples clasificaciones, siendo la más aceptada la de Bush. Pueden clasificarse de acuerdo con su forma de producción en:

- ✓ Localización genética (cromosomas o plásmidos).

- ✓ Exposición genética (constitutiva o inducida).
- ✓ Producción primaria (dependiente de microorganismo).
- ✓ Sustrato mayor (depende de la clase de antibiótico).

Igualmente por su amplia difusión se deben reconocer algunas codificadas por plásmidos:

- ✓ Enzimas de amplio espectro que hidrolizan las bencilpenicilinas y cefaloridina.
- ✓ Oxacilinasas que degradan oxacilinas y similares (OXA-1, OXA-2) la tipo A producida por *Staphylococcus aureus*, enterobacterias (TEM-1, SMV-1) éstas últimas (*E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae* respectivamente) de alta importancia pues codifican la B-lactamasa de amplio espectro capaz de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y monoLactámicos.
- ✓ Carbecilinasas que hidrolizan penicilina.
- ✓ Betalactamasas de espectro extendido.
- ✓ Oximino B-lactamasa diferentes a las Betalactamasas de espectro extendido.
- ✓ Enzimas que hidrolizan cefamicinas y oximinobetalactámicos y son resistentes a la inhibición del clavulanato.
- ✓ Carbapenemasas.

Otra vía para inactivación del antibiótico es la “modificación enzimática” del mismo. Este es el caso de las enzimas modificadoras de aminoglucósidos codificadas en plásmidos; entre las principales enzimas responsables de catalizar la modificación, están la acetiltransferasa (AAC), fosfatidiltransferasa (APH) y adeniltransferasa (ANT o AAD). Cuando un aminoglucósido es inactivado ya no puede unirse a la subunidad 30s ribosomal y por lo tanto no pueden interferir en la síntesis de proteínas.

El mecanismo de resistencia a eritromicina es común a lincosamidas y estreptograminas (grupo MLS). La producción de eritromicina esterasas, cataliza la hidrólisis del anillo de lactona del antibiótico. Se han descrito Estearasa I y II confinadas a Gram negativos. La modificación del cloranfenicol la realiza una enzima intracelular, cloranfenicol acetiltransferasa (CAT), existente tanto en Gram positivos como en Gram negativos. Esta enzima acetila los dos grupos hidroxilo y previene la unión del cloranfenicol al ribosoma 50S.

Barreras de permeabilidad

Componentes básicos:

La estructura de la membrana externa de la bacteria.

Las porinas. Canales inespecíficos que excluyen el antibiótico por tamaño molecular.

Características fisicoquímicas del antimicrobiano. En el caso de los medicamentos hidrofílicos (imipenem) requieren presencia de porinas para su transporte al interior de la célula.

Mecanismos de resistencia:

- Entrada disminuida:
- Permeabilidad de la membrana externa: Claramente definida en los microorganismos Gram negativos que poseen una membrana lipídica externa que constituye una barrera intrínseca para la penetración de antibiótico.
- Permeabilidad de la membrana interna: Consiste en una modificación energética que compromete el transportador aniónico que lleva el antibiótico hacia el interior de la célula. La presencia de capa lipídica en la membrana actúa como un mecanismo de resistencia para medicamentos hidrofóbicos.

- Porinas: Canales de difusión presentes en la membrana externa de la bacteria. De la modificación por mutación de estas proteínas se genera una disminución del paso del antibiótico. Éste es el mecanismo empleado por *Salmonella typhimurium* (OmpC) contra cefalosporinas de primera generación, *Serratiamarcescens*, *E. Coli* y *Pseudomonas aeruginosa* contra aminoglucósidos y carbapenem.
- Flujo activo: Debido a la presencia de proteínas de membrana especializadas. Se altera la producción de energía y se disminuye no solamente la entrada del antibiótico sino que a su vez las bacterias reducen la concentración del antibiótico y se promueve la extracción activa del mismo. Confiere resistencia a tetraciclinas, fluoroquinolonas, cloranfenicol y b-lactámicos, antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario.

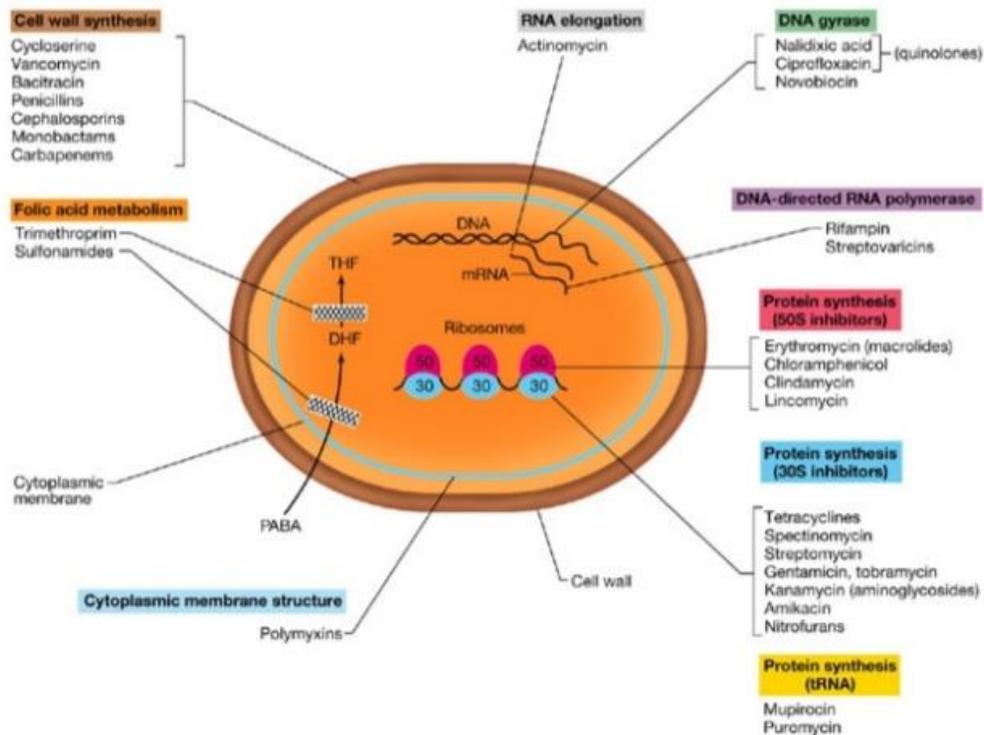
Alteración del sitio blanco

En este mecanismo de resistencia bacteriana se modifican algunos sitios específicos de la anatomía celular, como pared celular, subunidad 50s, 30S ribosomales, etc. De esta manera la modificación de enzimas catalizadoras en la producción de proteoglicanos celulares, conferirán resistencia a los b-lactámicos dados que es esta enzima su sitio de acción.

La resistencia a las quinolonas de gérmenes como *Pseudomonasaeruginosa*, *Citrobacterfreundii*, *EscherichiaColi* y *Staphylococcus aureus* obedece a la modificación por mutación de los genes *GyrA* y *Gyr B* que codifican para las topoisomerasas II y IV. Característicamente las mutaciones mencionadas se presentan como cromosómicas y no como plásmidos.

Un mecanismo similar se presenta para sulfonamidas y trimetoprim donde se presentan modificaciones de la sintetasa de hidopteorato y dihidrofolato reductasa. La rifampicina actúa sobre la subunidad 13 de la RNA polimerasa, inhibiendo la extensión del RNA durante su síntesis. La resistencia a rifampicina se presenta cuando cambios en un aminoácido de esta subunidad alteran la unión del antibiótico a la RNA polimerasa. Esta resistencia es común en enterobacterias y puede desarrollarse en *Staphylococcus*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*. Respecto a las demás estructuras ribosomales encontramos modificaciones a nivel de múltiples subunidades como 30s, 50s. Sitios de acción de aminoglucósidos, lincosamidas, macrólidos y tetraciclinas. Por ejemplo: la metilación ARN ribosomal de la subunidad 50S es el mecanismo de resistencia de *S. aureus*, *Bacteroidesfragilis* y *Clostridiumperfringens* a tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos. El mecanismo de resistencia (ribosomal) a gentamicina, tobramicina y amikacina es poco frecuente y consiste en la mutación del péptido S12 de la subunidad 30S. Cabe destacar en este punto los mecanismos de meticilino resistencia por producción de una proteína ligadora de penicilina (PBP), la resistencia a penicilina por *S. pneumoniae*, la resistencia a glucopéptidos por *S. aureus*.

Resumen de los sitios blanco de acción para los antimicrobianos...



Antibiograma

La selección apropiada y uso de un agente antimicrobiano están basados en las características del organismo etiológico y en el patrón de susceptibilidad, el huésped y el fármaco. Los antibiogramas son reportes de test de susceptibilidad a los agentes antimicrobianos y están indicados para cultivos bacterianos clínicamente relevantes (por ejemplo: fluidos normalmente estériles o sitios clínicamente infectados) cuando la susceptibilidad no puede ser precedida.

Métodos de Detección de Susceptibilidad Antimicrobiana

Método de Micro dilución en Caldo:

La concentración Inhibitoria Mínima (CIM) está definida como la más baja concentración de un agente antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano. Es un método cuantitativo que utiliza diluciones dobles seriadas del antimicrobiano y se expresa el resultado en $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Método de Difusión en Disco:

El método de difusión en disco está basado en la presencia o ausencia de una zona de Inhibición de crecimiento, que se mide en milímetros. La interpretación de la prueba está basada en la correlación entre el diámetro de la zona de inhibición (mm) con la CIM ($\mu\text{g/mL}$) para cada antimicrobiano y microorganismo.

Método de Agar Dilución

Se usa para determinar la susceptibilidad antimicrobiana, incorpora el antimicrobiano dentro del agar y cada placa contiene una concentración diferente de antimicrobiano. La suspensión de la bacteria se ajusta al estándar de turbidez 0.5 McFarland y se hace una dilución para que la concentración final del inóculo sea de 104 UFC. Este método es recomendado para microorganismos exigentes como *N. gonorrhoeae*.

Método E test

La prueba E test determina la susceptibilidad de forma cuantitativa, se basa en el uso de unas tiras o "epsilómetros" (AB Biodisk, Sweden) las cuales contienen un gradiente exponencial continuo de antibiótico y una escala interpretativa. El gradiente de antibiótico cubre un amplio rango de concentraciones correspondientes aproximadamente a 15 diluciones dobles de CIM. Estas concentraciones están diseñadas para corresponder con los puntos de corte correspondientes a cada antimicrobiano.

El procedimiento es exactamente igual al usado en el método de difusión en disco pero en vez de observar una zona circular de inhibición, se observa una zona elíptica. La CIM del antibiótico se determina en el punto donde la elipse de crecimiento bacteriano intercepta la escala de concentración de la tira.

Métodos Comerciales

Los métodos comerciales frecuentemente utilizan puntos de corte o diluciones en concentraciones específicas que permiten diferenciar entre las categorías de interpretación. Cuando los sistemas comerciales son usados se deben seguir las recomendaciones de la manufactura en cuanto a almacenamiento, inoculación, incubación y interpretación. De acuerdo a la FDA la tasa aceptable de errores mayores es menor de 1.5% y de errores muy mayores es menor de 3% de los aislamientos.

Indicaciones para las pruebas de susceptibilidad

Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana están indicadas para cualquier organismo que esté implicado en un proceso infeccioso y en el cual se requiera una terapia antimicrobiana; con mayor frecuencia se realizan en aquellos organismos que pertenecen a una especie capaz de presentar resistencia a los agentes antimicrobianos de primera línea más utilizados y que tengan

estandarizados los criterios de interpretación. Es importante que estos aislamientos clínicos sean recuperados de muestras tomadas adecuadamente.

Las pruebas de susceptibilidad no están indicadas cuando la infección es debida a un microorganismo del cual se conoce su susceptibilidad a cierto fármaco (ej. La susceptibilidad de *S. pyogenes* a penicilina). Aislamiento de *S. pyogenes* proveniente de pacientes alérgicos a la penicilina, las pruebas de susceptibilidad a eritromicina u otro macrólido están indicadas para detectar resistencia a estos antibióticos. Sin embargo cuando la naturaleza de la infección no es clara y en la muestra se observa mezcla de diferentes microorganismos o flora normal, las pruebas de susceptibilidad no están indicadas ya que pueden generar un uso inapropiado de un antibiótico.

Criterios de Interpretación de las Pruebas de Susceptibilidad

Estos criterios están basados en la respuesta in vitro de un microorganismo a un agente antimicrobiano con niveles alcanzados en sangre o tejidos del antimicrobiano dosificado. Los puntos de corte y su interpretación se generan teniendo en cuenta los criterios microbiológicos, criterios de farmacocinética/farmacodinamia y clínicos. Los siguientes son los criterios de interpretación actualmente sugeridos:

- Susceptible: Cuando el microorganismo es inhibido por las concentraciones alcanzadas por el agente antimicrobiano cuando la dosis recomendada es usada para el sitio de la infección.
- Intermedia: Cuando el microorganismo presenta una CIM del agente antimicrobiano cercano a los niveles de antibiótico usualmente alcanzados en sangre o tejidos y para los cuales la respuesta puede ser más baja que para los aislamientos susceptibles. La categoría intermedia implica la eficacia clínica en sitios del cuerpo donde el fármaco es concentrado fisiológicamente o cuando se puede utilizar una dosis más alta de lo normal.
- Resistente: Cuando el aislamiento no es inhibido por las concentraciones séricas del antimicrobiano normalmente alcanzadas a dosis normales.
- No susceptible: Cuando el microorganismo solamente tiene la categoría de interpretación de susceptible, debido a la ausencia o rara ocurrencia de resistencia.

Los aislamientos que tienen CIM por encima o un diámetro de la zona debajo de los valores indicados para el punto de corte como susceptible, puede ser reportado “no susceptible”. Un aislamiento que es interpretado como no susceptible no significa que tenga un mecanismo de resistencia. Es posible que los aislamientos con una CIM en el punto de corte de susceptible, carezcan de mecanismo de resistencia y se pueden encontrar dentro de las cepas del tipo salvaje.

Para aislamientos que se encuentran en esta categoría de “no susceptible la identificación y susceptibilidad antimicrobiana puede realizarse.

USO RACIONAL DE LOS ANTIMICROBIANOS

Indudablemente el uso racional de los antimicrobianos es la herramienta fundamental para evitar entrar en la época post-antibiótica. La resistencia a los antimicrobianos un problema que genera preocupación internacional. Las tres organizaciones internacionales que tienen responsabilidades sobre este tema, la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), la Organización Internacional de Epizootias (OIE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), han

mostrado, reiteradamente, su interés en el tema y han producido documentos aportando recomendaciones para la utilización adecuada de este tipo de fármacos.

Estas organizaciones, hasta la fecha han coincidido en una serie de recomendaciones, reflejadas en publicaciones que abarcan las siguientes áreas:

- Responsabilidad de las autoridades regulatorias y otras con poder de decisión.
- Calidad de manufactura.
- Marketing, distribución y ventas de este tipo de productos.
- Agentes promotores del crecimiento.
- Monitorización de resistencia y utilización de antimicrobianos.
- Uso prudente de antimicrobianos.
- Uso profiláctico de antimicrobianos.
- Entrenamiento y educación.
- Investigación.

Además de la organización de grupos de trabajo, publicación de documentos y difusión de material bibliográfico para conocimiento de técnicos y público en general, estas organizaciones internacionales siguen adelante con su política de aportar soluciones a este tema, que es una preocupación mundial Solórzano Armando, et al, 2008, Sensibilidad y Resistencia, vigilancia antibiótica.

La terapéutica racional es un terreno dinámico, en que el avance del conocimiento va volviendo obsoletas las viejas recetas quimioterápicas. Clásicamente, se ha medicado con antibióticos siguiendo planes de administración o regímenes de dosificación, que permitían mantener concentraciones de droga en plasma y tejidos en forma continuada, durante un período suficiente para la total curación de la dolencia.

La curación se obtiene por muerte bacteriana de una gran parte de la población y eliminación de los miembros sobrevivientes por activa participación del organismo. De allí que sea tan importante el estado de inmunocompetencia del paciente para la curación. Pacientes inmunodeprimidos necesitan especial cuidado, dado que los quimioterápicos, en este caso, actúan sin la ayuda de las defensas del organismo. Hay una serie de consideraciones importantes que hacer para la cabal comprensión de este tema.

Consecuencias del uso incorrecto de los medicamentos:

El uso incorrecto de los medicamentos ocurre en todos los países, es nocivo para los pacientes y constituye un desperdicio de recursos. Entre sus consecuencias se encuentran:

- Resistencia a los antimicrobianos: El uso excesivo de antibióticos aumenta la resistencia a los antimicrobianos y el número de medicamentos que dejan de ser eficaces para combatir las enfermedades infecciosas. Muchos procedimientos quirúrgicos y los tratamientos antineoplásicos no son posibles sin antibióticos para luchar contra las infecciones. La resistencia prolonga las enfermedades y las estancias hospitalarias, y puede llegar a causar la muerte; su costo es de US\$ 4–5 mil millones al año en los Estados Unidos de América, y de € 9 mil millones al año en Europa.

- Reacciones adversas a los medicamentos y los errores de medicación: Las reacciones adversas a los medicamentos originadas por su uso erróneo o por reacciones alérgicas pueden ser causa de enfermedad, sufrimiento y muerte.

Se calcula que las reacciones adversas a los medicamentos cuestan millones de dólares al año. El desperdicio de recursos: Un 10 a 40% de los presupuestos sanitarios nacionales se gasta en medicamentos. La compra de medicamentos directamente por el usuario puede causar graves dificultades económicas a los pacientes y a sus familias. Si los medicamentos no se prescriben y usan adecuadamente, se desperdician miles de millones de dólares de fondos públicos y personales. La pérdida de confianza del paciente: El uso excesivo de medicamentos escasos contribuye a menudo al agotamiento de existencias y al aumento de los precios hasta niveles inasequibles, lo cual merma la confianza del paciente. Los malos resultados sanitarios debidos al uso inadecuado de los medicamentos también pueden reducir la confianza.

Factores que contribuyen al uso incorrecto de los medicamentos

- Falta de conocimientos teóricos y prácticos: Las dudas sobre el diagnóstico, la falta de conocimientos de los prescriptores sobre los enfoques diagnósticos óptimos, la inexistencia de información independiente, como pueden ser las directrices clínicas, y de oportunidades para efectuar un seguimiento de los pacientes o el temor a posibles pleitos son factores que contribuyen a la prescripción y dispensación inadecuadas de los medicamentos. Promoción de los medicamentos inapropiada y contraria a la ética por parte de las empresas farmacéuticas: La mayoría de los prescriptores obtienen la información sobre los medicamentos de las empresas farmacéuticas, y no de fuentes independientes, como las directrices clínicas. Esto puede conducir a menudo al uso excesivo. En algunos países está permitida la publicidad de medicamentos que necesitan receta dirigida directamente al consumidor, lo cual puede llevar a los pacientes a presionar a los médicos pidiéndoles medicamentos innecesarios.
- Beneficios de la venta de medicamentos: En muchos países los minoristas prescriben y venden medicamentos sin necesidad de receta. Cuanto más vendan mayores serán sus ingresos, lo cual conduce al consumo excesivo de medicamentos, y en particular de los más caros. Disponibilidad de medicamentos sin restricciones: En muchos países la prescripción de medicamentos como los antibióticos se hace libremente, sin necesidad de receta. Esto conduce al consumo excesivo, a la automedicación inapropiada y a la inobservancia de los regímenes posológicos.
- Sobrecarga de trabajo del personal sanitario: Muchos prescriptores apenas tienen tiempo para dedicar a cada paciente, lo cual puede estar en el origen de diagnósticos y tratamientos deficientes. En esas circunstancias, se basan en hábitos de prescripción porque no tienen tiempo para actualizar sus conocimientos sobre los medicamentos. Medicamentos inasequibles: En lugares donde los medicamentos son inasequibles, los pacientes pueden no comprar las cantidades necesarias para un tratamiento completo o no comprar ningún medicamento en absoluto. En lugar de ello pueden buscar alternativas como los medicamentos de calidad no garantizada adquiridos a través de Internet u otras fuentes, o los medicamentos que han sido prescritos a sus familiares o amigos. Inexistencia de políticas farmacéuticas nacionales coordinadas: Las políticas básicas recomendadas por la OMS para

garantizar el uso apropiado de los medicamentos solo se aplican en menos de la mitad de los países. Dichas políticas incluyen medidas e infraestructuras apropiadas para monitorizar y reglamentar el uso de los medicamentos, y para capacitar y supervisar a los profesionales sanitarios que realizan las prescripciones.

Medidas para mejorar el uso racional de los medicamentos

La OMS asesora a los países para que ejecuten programas nacionales de fomento del uso racional de los medicamentos mediante estructuras y medidas de política, información y educación, tales como:

Creación de organismos nacionales que coordinen las políticas sobre el uso de los medicamentos y hagan un seguimiento de sus repercusiones. Formulación de directrices clínicas basadas en datos probatorios destinadas a la capacitación, supervisión y apoyo a la toma de decisiones relacionadas con los medicamentos. Elaboración de listas de medicamentos esenciales para ser utilizadas en la adquisición de medicamentos y los reembolsos de los seguros.

Creación de comités distritales y hospitalarios de medicamentos y tratamientos que apliquen intervenciones para mejorar el uso de los medicamentos y efectúen un seguimiento de sus efectos.

Inclusión en los estudios universitarios de cursos de farmacoterapia basados en problemas concretos. Inclusión de la formación médica continua como requisito para ejercer la profesión; Oferta de información pública independiente y no sesgada sobre los medicamentos, tanto para el personal sanitario como para los consumidores.

Fomento de la educación de la población en materia de medicamentos.

Eliminación de los incentivos económicos que facilitan la prescripción incorrecta, como la venta de medicamentos con ánimo de lucro por parte de los prescriptores, que ven así aumentados sus ingresos.

Formulación de reglamentaciones que garanticen que las actividades de promoción se ajustan a criterios éticos.

Financiación suficiente para garantizar la disponibilidad de medicamentos y personal sanitario. La estrategia más eficaz para mejorar el uso de los medicamentos en la atención primaria en los países en desarrollo consiste en una combinación de la formación y la supervisión del personal sanitario, la educación de los consumidores y el suministro de medicamentos apropiados en cantidades suficientes. Separadamente, todas estas intervenciones tienen un impacto reducido.

METODOLOGÍA

El presente proyecto de investigación es descriptivo, observacional, retrospectivo, analítico realizado en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital del Niño DIF Hidalgo, en un período comprendido de Enero del 2013 a Julio del 2016 con el objetivo de determinar los patógenos prevalentes así como sus patrones de resistencia mediante el análisis de cultivos tomados de sitios normalmente estériles.

Se revisaron cuantos expedientes de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos en el periodo mencionado. Se incluyeron en el estudio un total de 37 pacientes los cuales cumplieron los criterios de inclusión de contar con el diagnóstico de infección relacionado a cuidados en la salud, que además contaran con cultivos positivos y significativos, y a los cuales se les haya solicitado sensibilidad y resistencia. Se excluyeron todos los pacientes que no estuvieron hospitalizados dentro del periodo mencionado, los cultivos considerados como contaminación, los cultivos sin germen aislado. Con esto se logró recabar 101 cultivos positivos, de los cuales se tuvieron que excluir 28 cultivos por no cumplir los criterios de inclusión, dejando un total de 73 cultivos.

Se consideró infección asociada a cuidados en la salud a la condición sistémica o localizada que se presentó después de 72 horas del ingreso hospitalario y que se descartó se encontrara en incubación al momento del ingreso. Las infecciones en diferentes momentos de la hospitalización en un mismo paciente fueron consideradas como eventos independientes.

Se registraron las siguientes variables: expediente, nombre, sexo, diagnóstico, tratamiento, días de tratamiento, tipo de cultivo, fecha del cultivo, microorganismo aislado, patrón de sensibilidad y resistencia, días previos al proceso infeccioso, y número de veces que se requirió escalar el esquema antibiótico.

RESULTADOS

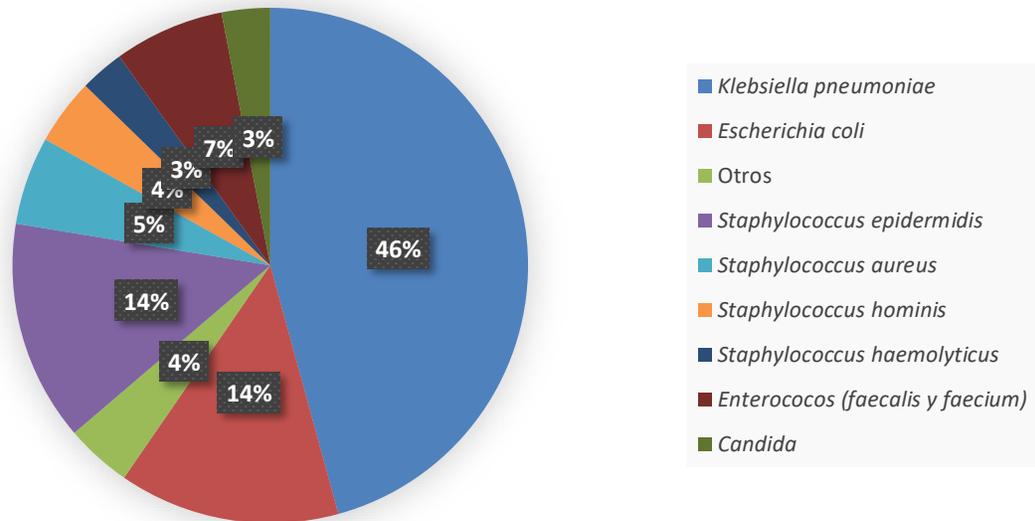
Se analizaron un total de 37 pacientes con infecciones asociadas a cuidados de la salud en la unidad de cuidados intensivos neonatales, de los cuales se logró obtener un total de 101 cultivos positivos, descartándose 28 cultivos por no tener solicitados los patrones de sensibilidad y resistencia, llamando la atención que en 7 de ellos se aisló *Klebsiella pneumoniae*, dejando un total de 73 cultivos positivos en el periodo comprendido entre Enero del 2013 a Julio del 2016 en el HNDIF.

El 63.01% fueron positivos para bacilos gram negativos, 32.87% para patógenos gram positivos y 3 cultivos aislados de patógenos del tipo fungi (4.1%). Tabla 1.

TABLA 1. Reporte de microorganismos aislados en la Unidad de Cuidados Intensivos		
PATOGENO	Número de cultivos	%
Gram negativo	46	63.01%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33	45.20%
<i>Escherichia coli</i>	10	13.69%
Otros (<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>serratia marscenscens</i> , <i>pseudomonas auruginosa</i>)	3	4.10%
Gram positivo	24	32.87%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	13.69%
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	5.47%
<i>Staphylococcus hominis</i>	3	4.10%
<i>Staphylococcus haemolticus</i>	2	2.73%
<i>Enterococos (faecalis y faecium)</i>	5	6.84%
FUNGI	3	4.10%
<i>Candida glabratta</i>	2	2.73%
<i>Candida albicans</i>	1	1.36%
Total	73	100%

Se estableció *Klebsiella pneumoniae* como el principal germen aislado, seguido por *Escherichia coli* y *Staphylococcus Epidermidis*. Gráfica 1.

Gráfica 1. Relación de microorganismos aislados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

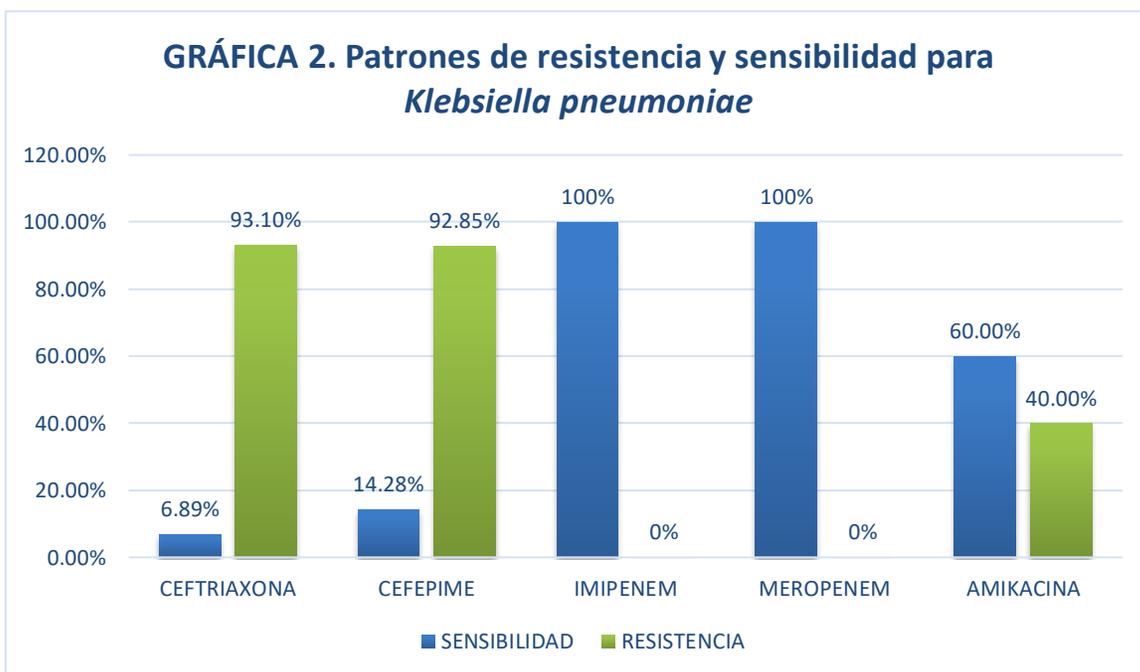


El promedio de días entre el ingreso y el inicio de la infección fue de 6.64 días, con un rango de 44 (mínimo de 3 días y máximo de 47 días), moda de 3 y mediana de 5. En cuanto a la necesidad de escalar esquema antibiótico se encontró con una moda de 1.6, con un rango de 4, moda de 1 y media de 1.

El principal agente reportado fue *Klebsiella pneumoniae* en un 45.20%, en la Tabla 2 se puede observar el patrón de sensibilidades y resistencias para este germen, llamando la atención que en nuestro medio ya no podemos considerar a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación como tratamiento de primera línea por el patrón de resistencia exhibido, con lo cual en nuestros pacientes con infecciones relacionados a cuidados de la salud por *K. pneumoniae*, el esquema inicial deberá ser con carbapenémicos.

TABLA 2 Reporte de medicamentos sensibles y resistentes para <i>Klebsiella Pneumoniae</i> .					
Medicamento	Sensibilidad	Resistencia	Intermedio	Total de solicitudes	Solicitudes no pedidas
Cefalosporinas de tercera generación					
Ceftriaxona	6.89%	93.10%	0%	29	4
Cefotaxima	12.50%	87.50%	0%	16	17
Cefalosporinas de cuarta generación					
Cefepime	14.28%	92.85%	0%	28	5
Carbapenémicos					
Imipenem	100%	0%	0%	32	1
Meropenem	100%	0%	0%	30	3
Aminoglucósidos					
Gentamicina	38.09%	61.91%	0%	21	12
Amikacina	60.00%	40.00%	0%	30	3

Se encontró un patrón de sensibilidad al 100% para carbapenémicos y de 60% para amikacina. Con un patrón de resistencia del 93.10% para ceftriaxona, y del 92.85% para cefepime, así como 40% para amikacina (Gráfica 2).

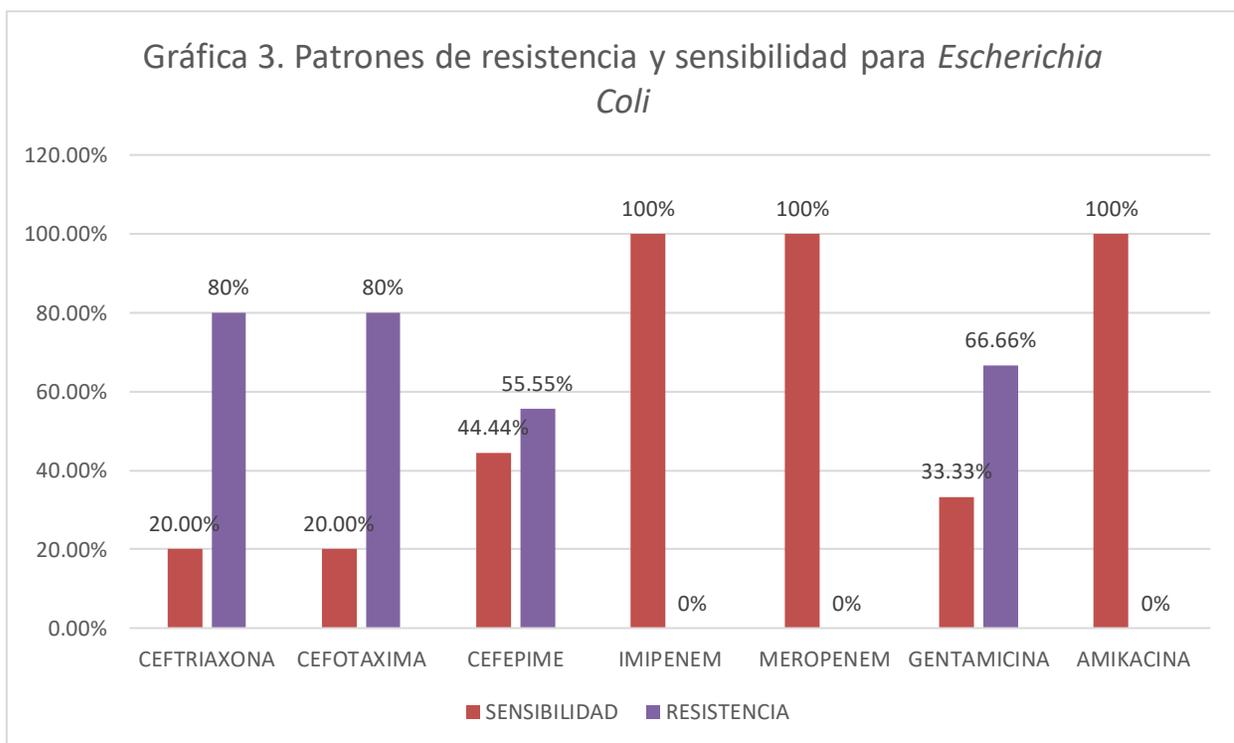


El segundo patógeno gram negativo más frecuentemente aislado fue *Escherichia Coli*. En la Tabla 3 observamos los patrones de sensibilidad y resistencia.

TABLA 3 Reporte de medicamentos sensibles y resistentes para *Escherichia Coli*

Medicamento	Sensibilidad	Resistencia	Total de solicitudes	Solicitudes no pedidas
Cefalosporinas de tercera generación				
Ceftriaxona	20.00%	80%	10	0
Cefotaxima	20.00%	80%	10	0
Cefalosporinas de cuarta generación				
Cefepime	44.44%	55.55%	9	1
Carbapenémicos				
Imipenem	100%	0%	10	0
Meropenem	100%	0%	10	0
Ertapenem	100%	0%	4	6
Aminoglucósidos				
Gentamicina	33.33%	66.66%	6	4
Amikacina	100%	0%	8	2

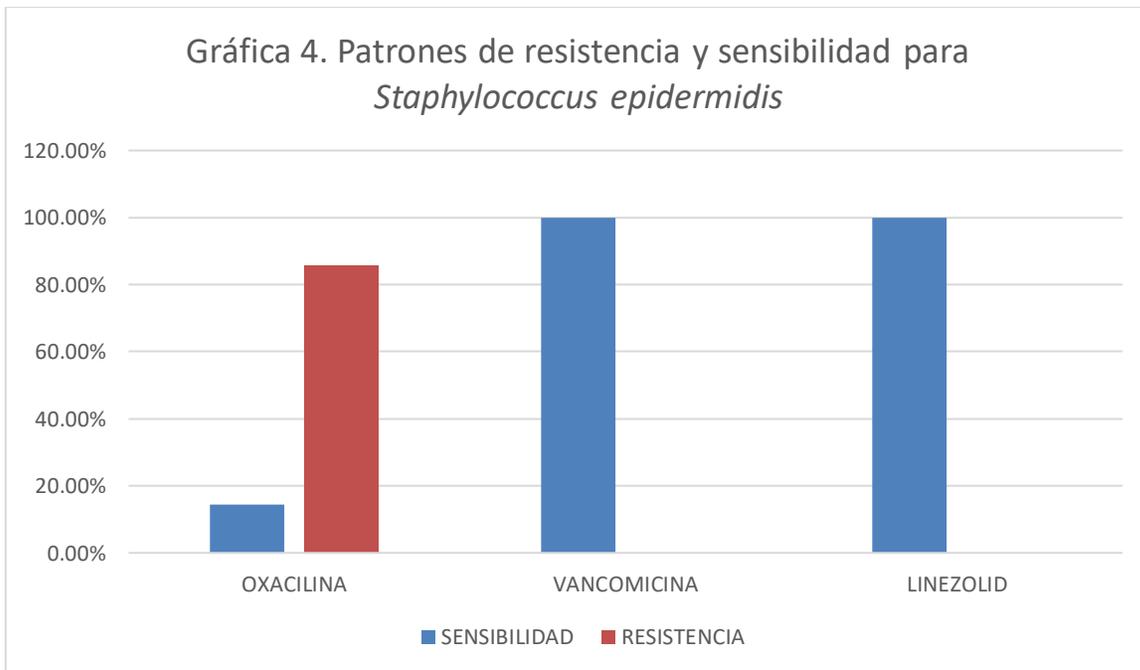
Se encontró una sensibilidad del 100% para carbapenémicos y amikacina, con resistencia importante (80%) para cefalosporinas de tercera generación y 55.5% para cefepime (Gráfica 3). Con lo cual cefalosporinas de tercera generación ya no deben ser usados como tratamientos de primera elección en las infecciones asociadas a cuidados de salud en nuestro medio. Las cefalosporinas de cuarta generación solo deberán ser utilizadas si se cuenta con los patrones de sensibilidad y siendo nuestra primera elección los carbapenémicos en nuestros medios.



El principal patógeno gram positivo reportado fue el *Staphylococcus epidermidis*. En la tabla 4 podemos observar los patrones de sensibilidad y resistencia. En nuestro medio hasta el momento no tenemos aislamiento de *Staphylococcus epidermidis* vancomicina resistente.

TABLA 4 Reporte de medicamentos sensibles y resistentes para <i>Staphylococo Epidermidis</i>				
Medicamento	Sensibilidad	Resistencia	Total	No pedidos
Oxacilina	14.28%	85.71%	7	3
Glucopéptidos				
Vancomicina	100%	0%	10	0
Teicoplanina	100%	0%	2	8
Oxazolidinonas				
Linezolid	100%	0%	10	0

Presentando un patrón de sensibilidad de 100% para glucopéptidos. (Gráfica 4).



DISCUSION

A diferencia de otros estudios ^{1,2,3}, realizados en México y el Mundo, en el Hospital del Niño DIF existe un predominio de infecciones relacionados a cuidados de la salud por gérmenes gram negativos en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Al igual que en estos estudios el aislamiento de cultivos por *Candida* fue muy escaso.

Para el principal patógeno reportado en nuestra unidad, el estudio realizado por Heladia reporta una resistencia de 37% para aminoglucósidos, lo cual es similar a la reportada en nuestra serie. En este estudio tampoco se encontró resistencia para carbapenémicos. Sin embargo las resistencias fueron altas en ambos estudios para cefalosporinas de tercera y cuarta generación.

Para *Escherichia Coli* se encontró en el estudio de Heladia resistencia del 11% para aminoglucósidos, a diferencia, en nuestro medio encontramos una resistencia del 66% para gentamicina pero sin resistencia para amikacina. Para cefalosporinas de tercera generación se encontró una alta resistencia siendo en Heladia una resistencia del 80% mientras en nuestro estudio fue del 100%.

En cuanto al *Staphylococcus epidermidis* en ambos estudios encontramos un 100% de sensibilidad a glucopéptidos. En el estudio de Heladia se encuentra una resistencia del 72% para clindamicina mientras en nuestro medio la resistencia del 100%.

CONCLUSIONES

En el Hospital del Niño DIF Hidalgo, existe un predominio de infecciones asociadas a cuidados de la salud por bacilos gram negativos con un 63%. El principal patógeno encontrado es la *Klebsiella pneumoniae*, la cual no presenta hasta el momento resistencia para carbapenémicos, con una resistencia importante para cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Por lo cual podemos concluir que en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF Hidalgo, una infección asociada a cuidados de la salud, deberá iniciar esquema con algún carbapenémico pudiendo asociar al tratamiento un aminoglucósido como sinergista.

Nuestro segundo patógeno mas reportado fue la *Escherichia Coli* el cual en nuestro medio cuenta con una sensibilidad del 100% para carbapenémicos y amikacina, con resistencia importante (80%) para cefalosporinas de tercera generación y 55.5% para cefalosporinas de cuarta generación. Concluyendo que las cefalosporinas de tercera generación ya no deben ser usados como tratamientos de primera elección en las infecciones asociadas a cuidados de salud por dicho germen. Las cefalosporinas de cuarta generación solo deberán ser utilizadas si se cuenta con los patrones de sensibilidad y resistencia, siendo nuestra primera elección los carbapenémicos y/o amikacina.

En cuanto a los patógenos gram positivos nosocomiales, nuestro principal agente causal es el *Staphylococcus epidermidis* no encontrando hasta el momento ningún germen vancomicino resistente, siendo sensibles al 100% a glucopéptidos.

Desafortunadamente no contamos con patrones de resistencia y sensibilidad para las levaduras aisladas.

RECOMENDACIONES

Se necesita solicitar al 100% de los cultivos positivos causantes de infección patrones de sensibilidad y resistencia de acuerdo al germen aislado.

Continuar el seguimiento de los patrones de sensibilidad y resistencia con la finalidad de realizar las guías terapéuticas de las infecciones relacionadas a cuidados de la salud del servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF Hidalgo.

Es necesario revisar las técnicas empleadas en la toma de cultivos para determinar las fallas y aciertos que se tienen en las técnicas con la finalidad de estandarizarlas en la forma correcta y no hacer abuso de dicho recurso.

Referencias Bibliográficas.

1. Heladia Garcia. (2013) Epidemiología de las infecciones nosocomiales en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52 Supl 2:S30-7
2. Maribel Medina Mejía (2000) Infecciones nosocomiales en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Perinatol Reprod Hum 2000; 14:143
3. Organización Mundial de la Salud. (2010) Medicamentos: Uso racional. Extraído 5 Enero, 2012 de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es/index.html>
4. Molina-Cabrillana J et al, Incidencia de infecciones en una unidad de cuidados intensivo neonatales: estudio de vigilancia de 6 años Enferm Infecc Microbiol Clin 2006;24(5):307-12
5. Procedimientos de Microbiología Clínica: Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica; editores Emilia Cercenado y Rafael Cantón, 2003
6. Calvo J, Martínez-Martínez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009 Jan;27(1):44-52.
7. de Kraker ME, Davey PG, Grundmann H, BURDEN study group. Mortality and hospital stay associated with resistant Staphylococcus aureus and Escherichia coli bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. PLoS Med [revista en Internet]. 2011 [acceso 15 de abril de 2012]; 8(10): Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3191157/?tool=pubmed>. 7. Ali SQ, Zehra A, Naqvi BS, Shah S, Bushra R. Resistance pattern of ciprofloxacin against different pathogens. Oman Med J. 2010;25(4):294-8.
8. Sader HS, Moet GJ, Jones RN. Antimicrobial resistance among Gram-positive bacteria isolated in Latin American hospitals. J Chemother. 2009;21(6):611-20.
9. Camins BC, King MD, Wells JB, Googe HL, Patel M, Kourbatova EV, et al. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30(10):931-8.
10. Susceptibilidad antimicrobiana en Chile 2012, Marcela Cifuentes-D., Francisco Silva, Patricia García, Helia Bello, Isabel Briceño, Mario Calvo-A. y Jaime Labarca, en representación del Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana de Chile, 2012.
11. WHO. World Health Organization. Antimicrobial resistance: no action today, no cure tomorrow. Día Mundial de la Salud, 7 de abril 2011. Disponible en: <http://www.who.int/world-health-day/2011/en>
- 12 Salles M J, Zurita J, Mejía C, Villegas M V. Resistant Gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. Epidemiol Infect. 2013; 141 (12): 2459-72.
13. El hemocultivo pediátrico: Marina de Cueto y Alvaro Pascua, Servicio de Microbiología, Hospital Unive

14. Fuller DD, Davis TE Jr, Denys GA, York MK. Evaluation of BACTEC MYCO/F Lytic medium for recovery of mycobacteria, fungi, and bacteria from blood. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 2933-2936.
15. Everts RJ; Vinson EN; Adholla PO; Reller BL. Contamination of catheter-drawn blood cultures. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39:3393-3394.
16. Hemocultivos: Profesionales de la Sección Bacteriología general, Dra. Patricia García C. y Carlos Pérez C. de la Pontificia Universidad Católica de Chile; 2003
17. Artículo: *Acinetobacter baumannii* y resistencia a los antimicrobianos en un hospital de segundo nivel de la ciudad de México; Maria de Lourdes Patricia Ramirez Sandoval, Jefe del servicio de Infectología en el Hospital General de zona no. 32 Villa Coapa "Mario Madrazo Navarro" IMSS. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 2013 Vol XXVI Núm 104
18. 2. Diomedi A. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente. Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado. *Rev Chil Infect* 2005; 22(4):298-320.
19. Aguirre- Ávalos V, Mijangos- Méndez JC, Zavala- Silva ML, Coronado- Magaña H, Amaya- Tapia G. Bacteremia por *Acinetobacter baumannii* en pacientes en estado crítico. *Gac Med Mex* 2009 (1); 21-25.
20. Marcia Hart Casares; Fidel Espinosa Rivera; Maria del Carmen Halley Posada; Maria Luisa Martinez, Batista; Zurelys Montes de Oca Mendez. Resistencia a Antibioticos en cepas de *acinetobacter baumani* aisladas de enero a marzo del 2010 en el hospital clínicoquirurgico "Hermanos Ameijeiras" *Rev cubana med v.47 n.4 Ciudad de la Habana oct.- dic. 2008*
21. Antonio Oliver. Resistencia a Carbapenemas y *Acinetobacter baumannii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(5)259-61.
22. López-Lozano JM, Monnet DL, Yague A, Burgos A, Gonzalo N, Campillo P *et al.* Modeling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: A time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:21-31.
23. Lipsitch M, Bergstrom CT, Levin BR. The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: Paradoxes and prescriptions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1938-1943.
24. Lesch CA, Itokaszu GS, Danziger LH. Multi-hospital analysis of antimicrobial usage and resistance trends. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;41:149-154. 17. Rubin MA, Samore
- 25- Beaber JW, Hochhut B, Waldor MK. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature* 2004;427:72-74.
- 26 Amabile-Cuevas CF, ed. Multiple drug resistant bacteria. Londres: Horizon Scientific Press; 2003.

27. Thomson PLM. Diccionario de especialidades farmacéuticas. Edición 48. México, DF: Ediciones PLM; 2002.
28. Medina-Cuevas F, Navarrete-Navarro S, Avila-Figueroa C, Santos-Preciado JI. FARMAC programa diseñado para vigilar la prescripción de antimicrobianos en hospitales. Gac Med Mex 2000;136:107-111.
29. Organización Panamericana de la Salud. Prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos en las Américas. Plan estratégico de vigilancia de la resistencia a los antibióticos. OPS/HCP/HCT/139/99. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/HCP/HCT/EER/PlanRegionalParaguay.doc>.
30. World Health Organization. Antibiotic resistance: Synthesis of recommendations by expert policy groups (1987-2000). WHO.APUA,USAID. World Health Organization; 2001. Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publication/drugresist/antibiotics.pdf/>.
31. Vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud, resistencia bacteriana y consumo de antibióticos en hospitales de alta complejidad, Colombia, 2011; Andrea Patricia Villalobos^{1,2}, Liliana Isabel Barrero^{1,2}, Sandra Milena Rivera, María Victoria Ovalle^{1,2}, Danik Valera
32. Biomédica 2014;34 (Supl.1): 67-80 Infecciones hospitalarias, resistencia y consumo de antibióticos doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1698>
33. Organización Panamericana de la Salud. Una atención más limpia es una atención más segura. <http://www.who.int/gpsc/background/es/index.html>.
34. World Health Organization. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide - 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80135/1/9789241501507_eng.pdf.
35. U.S. Department of Health and Human Services. National action plan to prevent healthcare-associated infections: Road map to elimination - <http://www.hhs.gov/ash/initiatives/hai/actionplan/hai-action-plan-executive-summary.pdf>.
36. World Health Organization. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance - 2001: <http://www.antibioticos.msc>.
37. Ministerio de Salud Pública de Uruguay. Control de infecciones intrahospitalarias. http://www.msp.gub.uy/categoriaepidemiologia_138_1_1.html.
38. Public Health Agency of Canada. The Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. <http://www.phac-aspc.gc.ca/nois-sinp/survprog-eng.php>.
39. Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional, USAID, Organización Panamericana de la Salud. Infecciones hospitalarias, legislación en América Latina, 2007. <http://www.amro.who.int/Spanish/AD/DPC/CD/amr-infecchospital-legislal.pdf>.
40. Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos en un hospital oncológico; Patricia Cornejo Juárez MD, Consuelo Velásquez Acosta QFB, Silvia Sandoval Enfermera Gral, Patricia Gordillo Enfermera Gral, Patricia Volkow Fernandez MD; Salud Pública México 2007, 49:330-336

41. Canales endémicos y marcadores de resistencia bacteriana en instituciones de Tercer nivel de Bogota Colombia; Aura Lucia Leal, Javier Eslava Schmalbach, Carlos Alvarez, Giancarlo Buitrago, Matilde Méndez y Grebo; Revista Salud Publica, suplemento 8 (1): 59-70, 2006.
42. Resistencia antimicrobina en unidades de Cuidado Intensivo de Bogotá, Colombia, 2001-2003; Carlos Alvarez, Jorge Cortes, Alvaro Arango, Constanza Correa, Aura Leal y Grebo; Revista Salud Publica, suplemento 8 (1): 86-101, 2006.
43. Actualización de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia años 2006, 2007 y 2008, David Felie Briceño, Adriana Correa, Carlos Valencia, Julián Andrés Torres, Robinson Pcheco, María Camila Montealegre, Diego Ospina, María Virginia Villegas y Grupo de Resistencia bacteriana nosocomial de Colombia; Biomedica 2010; 30-371-81
44. Benavides L, Aldama A. (2009). Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. Salud Pública Mex 47:219-226.
45. Curimilma O. (2009). Requisitos para la acreditación/Resistencia antibiótica en el Siglo XXI: 72 (2), 731871-15.