



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Resistencia Antimicrobiana de bacterias aisladas en cultivos de pacientes pediátricos del área de Unidad de Terapia Intensiva del Hospital del niño DIF Pachuca durante el periodo Junio 2013 - Junio 2016

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el derecho a presentar examen de promoción de año en la especialidad de Pediatría Medica

Presenta

Médico Cirujano: Norma Patricia García Cruz

Dirigido por

Médico Especialista en Infectología pediátrica: Dra. Patricia Cabrera Morales

Contenido	
INTRODUCCION	5
HISTORIA Y EVOLUCIÓN DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA	6
IMPACTO EPIDEMIOLOGICO ACTUAL DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS	7
PANORAMA EPIDEMIOLOGICO MUNDIAL, NACIONAL Y REGIONAL	9
¿Qué hacemos frente a las resistencias bacterianas?	9
PROBLEMAS ESPECÍFICOS DE MICROORGANISMOS RESISTENTES	13
Staphylococcus aureus	13
Enterococos	13
Streptococcus pneumoniae	14
Haemophilus influenzae	15
Enterobacterias	15
Bacilos Gram negativos no fermentadores	16
Problemas específicos de resistencia en los diferentes grupos antibióticos.	17
Betalactámicos	17
Carbapenémicos	18
Aminoglucósidos	18
Glucopéptidos	19
Trimetoprim Sulfametoxazol	19
HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS.	21
IMPORTANCIA DEL ANTIBIOGRAMA	23
RESISTENCIA ANTIBACTERIANA	25
MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS Y ESTRATEGIAS DE ADQUISICIÓN Y DISEMINACIÓN DE LOS MISMOS	27
REGLAMENTACIÓN EN EL USO DE ANTIBIÓTICOS	31
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	33
HIPÓTESIS	33
OBJETIVO GENERAL	33
OBJETIVOS ESPECIFICOS	34
JUSTIFICACION	35
METODOLOGÍA	36
Tipo y Diseño del Estudio	36

Población Blanco.	36
Población Objetivo.	36
Criterios de Inclusión.	37
Criterios de Exclusión	37
Criterios de Eliminación.	37
Ubicación Espacio Temporal.	37
Diseño de Muestra	37
Fuentes de Información.	37
Análisis estadístico	38
Definición Operacional de Variables	39
Ruta crítica de la información	41
AVISO DE PRIVACIDAD AUTORIZACION PARA OTORGAR INFORMACION PERSONAL DE ACUERDO A LA LEY FEDERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN POSESIÓN DE LOS PARTICULARES HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO	42
Aspectos éticos y Marco Legal	43
Resultados	44
DISCUSIÓN	55
Bibliografía	58

INTRODUCCION

El descubrimiento de los antimicrobianos y su aplicación en la práctica médica han sido unos de los principales avances en la historia de la medicina para el tratamiento de las enfermedades infecciosas ya que a lo largo de la historia, las epidemias han diezclado a las poblaciones.

Las principales causas de la resistencia a los antibióticos son la selección natural de variantes resistentes y los procesos de transferencia génica horizontal. En los últimos años, las implicaciones del contacto o tratamiento con antibióticos en la adquisición de resistencia a fármacos por las bacterias han sido gradualmente más evidentes. El recurso bacteriano más estudiado para hacer frente a la toxicidad del antibiótico es la mutación. Todas las evidencias señalan a los antibióticos como responsables del aumento en la variación genética y por lo tanto, de participar en la aparición de resistencia bacteriana. (Conly, 2004)

El alarmante incremento de la resistencia bacteriana a los antibióticos es, sin duda, uno de los mayores problemas actuales de salud pública ya que estos compuestos constituyen una de las principales herramientas para controlar y tratar las infecciones bacterianas, tanto en medicina humana como en veterinaria. Los investigadores, sociedades científicas y autoridades sanitarias han alertado sobre las graves consecuencias de este problema y han coincidido en la necesidad de analizar en profundidad este fenómeno de la resistencia. (Manrique, 2012)

HISTORIA Y EVOLUCIÓN DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA

Ya en los años 2500 AC en China se describió el uso del moho de la soya para el tratamiento de furúnculos, carbunco y otras infecciones cutáneas. No se ha podido demostrar si en este tipo de productos pudiera haber existido una sustancia tipo penicilina.

La era moderna de la terapéutica antimicrobiana se inicia en 1934 con la descripción de Dogmak de la efectividad de la primera sulfonamida en el tratamiento de las infecciones experimentales por estreptococos. (Moises Morales Candido, 2015)

La llamada "Edad de Oro" de los antibióticos comienza en 1941 con la producción de la penicilina a gran escala y su utilización con buenos resultados en ensayos clínicos. En la actualidad se calcula que aproximadamente el 40% de todos los pacientes hospitalizados reciben tratamiento con antimicrobianos, por lo que en la últimas décadas se han obtenido numerosos compuestos de esta índole, los que resultan de utilidad incuestionable, sin embargo, su amplio uso fomenta el aumento de la resistencia de los gérmenes, lo que crea una necesidad cada vez mayor de nuevas drogas, y se encarece el tratamiento. En este sentido, resulta imprescindible para nuestro trabajo diario, conocer los criterios farmacológicos y microbiológicos que permitan el uso más racional de estos compuestos. (Patiño C., 2003)

La investigación sobre la resistencia bacteriana a los antibióticos en México se centró inicialmente en las infecciones gastrointestinales, aunque también se ha enfocado en la generación de reportes y en la descripción de los mecanismos de resistencia en aislamientos provenientes principalmente de muestras de pacientes con infecciones hospitalarias, así como de brotes, epidemias o de patógenos persistentes. (Rodríguez-Noriega E, 2014)

IMPACTO EPIDEMIOLOGICO ACTUAL DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó, en septiembre de 2001, su *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*, 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 mundial, la OMS informa en su reporte de mortalidad del 2008 que dentro de las 10 principales causas de mortalidad en la población general en los países de medio y bajo desarrollo se encuentran las enfermedades infecciosas de las vías respiratorias, las enfermedades diarreicas agudas, la infección por VIH y la tuberculosis, antecedida únicamente por enfermedades cardiovasculares (Lilia Benavides-Plascencia, 2005)

En los Estados Unidos, las infecciones causadas por bacterias resistentes causan un incremento anual de los costos globales del tratamiento para infecciones bacterianas de US\$ 20 billones; US \$25 billones se pierden por falta de productividad y US\$ 8 billones por el aumento en los días de hospitalización del paciente infectado.

En el 2007 ocurrió en Europa un fenómeno similar a lo que ocurre en los Estados Unidos. El número de infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos fue mayor a 400 en el año, con más de 25 defunciones atribuibles a dichas infecciones. (Rodríguez-Noriega E, 2014)

En la población pediátrica, las patologías infecciosas han sido de las causas que mayor número de muertes ha cobrado entre la niñez, particularmente en los sectores más desprotegidos, constituyendo la primera causa de consulta en los servicios de salud.

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. Estudios con base en diseños epidemiológicos tradicionales han demostrado 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 aun de más estudios. ⁷

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. (Lilia Benavides-Plascencia, 2005)

Levin y colaboradores concluyeron en un estudio que con la cesación del uso de los antibióticos se reduciría la frecuencia, la diseminación y la evolución de plásmidos y genes mediadores de resistencia. Sin embargo, en la práctica clínica esto no es viable, ya que los antibióticos no pueden dejar de usarse. Es innegable que al administrar un antibiótico, además de que se actúa contra el patógeno supuesto, también se afecta a los gérmenes comensales y flora normal, así como a otros hábitats bacterianos presentes en el humano. A partir de un modelo matemático se ha demostrado la influencia que puede tener un antibiótico sobre la genética de poblaciones bacterianas y su resistencia a antibióticos. Ello permite sugerir que, a pesar de que se haga un juicioso uso de los antibióticos, la disminución de los porcentajes de resistencia en poblaciones bacterianas comensales y patógenas es moderada; inclusive, si se deja de usar un antibiótico, no es de esperarse que las bacterias regresen a los niveles de sensibilidad del pasado. Por lo anterior, la única medida para retrasar la multirresistencia bacteriana es el uso prudente de los antibióticos. (Fortino Solórzano-Santos, 1998)

PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO MUNDIAL, NACIONAL Y REGIONAL

¿Qué hacemos frente a las resistencias bacterianas?

Resulta difícil mencionar algunos previos donde se reporten los porcentajes de resistencia bacteriana como antecedente para este trabajo de tesis principalmente debido a que esta información no es aplicable de una institución a otra, mucho menos de un país a otro y lamentablemente en nuestro país es poca la información que se tiene acerca de los patrones de sensibilidad y resistencia de cada institución, lo que da lugar a que se utilicen guías o protocolos de manejo antibiótico de otros países principalmente de la literatura de Estados Unidos de América, en los cuadros 1 y 2 se intenta dar un panorama general de las resistencias para Gram positivos y Gram negativos en el año 2005

Panorama mundial de resistencia a Gram Positivos			
Bacteria	Europa	EUA	Latinoamerica
S. aureus MRSA	42% en pacientes de UCI 27% en pacientes no UCI	25%-51%	35%
S. aureus VRSA	-----	3 casos	-----
Enterococo RV (VRE)	E. faecalis < 1% E. faecium 3.6% España 1% - 4%	17% – 30%	0% - 2%
S. pneumoniae Resistente a penicilina	España 50% Reino Unido 9%	16% resistente 27% intermedio	Cuba 10% Ecuador 15% Venezuela 22% Panamá 23% Chile 31% México 40%

(Sandra Rincón¹, 2014)

Panorama mundial de resistencia a Gram Negativos			
Bacteria	Europa	EUA	Latinoamérica
Enterobacterias productoras de BLEEs	K. Pneumoniae 23%	K. Pneumoniae 12% E. Coli 3%	K. pneumoniae 40% E. Coli 9% - 62% Brasil 62% Colombia 20.5%
Pseudomonas aureginosa Resistentes a Imipenem	20%	22% - 25%	9.6% - 28.5%

En México se ha analizado el comportamiento epidemiológico y la susceptibilidad de múltiples microorganismos patógenos aislados entre los años 2004 y 2008 en diversos hospitales en el mundo, frente a los principales antimicrobianos conocidos; participaron 130 hospitales con 102,829 cultivos positivos de microorganismos patógenos causantes de infecciones intraabdominales, de piel, tejidos blandos y otras. Los resultados, que se presentan en cuadros por continentes y regiones participantes, se analizaron para establecer un panorama globalizado y regionalizado en Latinoamérica y, principalmente en México. Se realiza una correlación clínica de las ventajas y riesgos clínicos potenciales. (Federico Javier Ortiz Ibarra, 2005)

Numero de aislamientos por continente o región	
Continente o región	Cantidad de aislamientos
Norteamérica (EUA y Canadá)	54,343
Europa	27,596
Asia Pacifico	9,125
África	2,153
Latinoamérica(no incluye México)	8,408
México	1,204
Total	102,829

Distribución por región de cepas recuperadas						
Microorganismo	África	Asia Pacífico	Europa	Norteamérica	Latinoamérica	México
<i>Acinetobacter</i>	175	776	2,178	3,899	636	162
<i>Enterobacter</i>	254	1,220	3,707	6,948	1,221	-
<i>Enterococcus</i>	189	790	2,287	4,737	586	229
<i>E. Coli</i>	301	1,325	3,696	7,862	1,337	154
<i>Haemophilus</i>	138	559	1,874	3,499	447	-
<i>Klebsiella</i>	319	1,268	3,813	7,587	1,218	142
<i>Serratia</i>	109	474	1,489	2,908	512	-
<i>Staphylococcus</i>	297	1,200	3,734	7,692	1,255	145
<i>Streptococcus</i>	110	420	1,448	2,970	362	120
<i>Pseudomonas</i>	251	1,093	3,097	6,241	834	252
SUBTOTAL	2,153	9,125	27,596	54,343	8,408	1,204
TOTAL	102,829					

Porcentaje de susceptibilidad global por región estudiada																		
Antimicrobiano	Norteamérica			África			Asia Pacífico			Europa			Latinoamérica			México		
	S%	I%	R%	S%	I%	R%	S%	I%	R%	S%	I%	R%	S%	I%	R%	S%	I%	R%
Amikacina	95.93	1.58	2.5	87.81	4.37	7.82	86.91	1.75	11.34	94.47	1.62	3.91	79.56	5.72	14.72	82.5	4.47	13.03
Amoxicilina/Clav	52.77	6.81	40.42	51.4	9.31	39.29	49.42	8.65	41.9	57.63	6.7	35.67	43.77	9.45	46.77	46.49	11.51	42
Ampicilina	43.57	2.47	53.96	29.24	3.07	67.69	25.45	3.32	71.22	32	4.38	63.62	25.83	3.03	71.14	24.78	5.03	70.19
Cefepime	89.22	3.21	7.57	77.71	4.75	17.53	77.42	4.59	17.99	87.38	4.45	8.17	69.27	7.82	22.91	74.86	8	17.14
Ceftazidima	79.12	3.71	17.16	69.7	5.64	24.67	67.92	6.55	25.54	78.54	4.89	16.57	59.04	8.8	32.16	57.29	13.09	29.62
Ceftriaxona	80.57	7.65	11.78	65.38	9.11	25.51	60.6	9.73	29.67	72.17	9.5	18.33	55.09	8.78	36.14	58.8	8.05	33.15
Imipenem	97.77	0.44	1.78	90.63	1.4	7.97	89.8	1.71	8.49	94.84	1.39	3.77	85.19	3.08	11.73	84.96	2.64	12.4
Meropenem	94.55	0.73	4.73	85.68	1.49	12.83	88.57	2.13	9.3	93.69	1.75	4.56	83.56	2.85	13.59	87.13	2.61	10.26
Levofloxacin	74.37	1.94	23.69	74.36	5.02	20.62	69.63	4.21	26.16	78.21	3.5	18.29	62.48	4.05	33.47	62.14	3.84	34.02
Linezolid	97.95	1.88	0.17	99.83	0.17	0	98.46	1.54	0	98.89	1.11	0	98.78	1.19	0.04	98.55	1.3	0.14
Minociclina	81.84	11.72	6.44	59.87	14.77	25.36	66.3	12.59	21.11	70.67	10.11	19.22	65.86	11.08	23.06	62.91	11.87	25.22
Penicilina	76.46	0	23.54	51.34	0	48.66	43.82	0.04	56.14	51.99	0.89	47.13	45.98	0	54.02	49.86	0	50.14
Pip/Taz	86.78	5.88	7.34	79.18	4.31	16.5	77.69	5.85	16.46	84.33	4.34	11.33	69.36	6.55	24.09	75.09	6.02	18.9

Tigeciclina	97.97	1.41	0.62	97.92	1.2	0.88	98.27	1.33	0.4	94.42	3.78	1.79	98.32	1.32	0.36	95.74	0.99	0.27
Vancomicina	78.68	0.8	20.52	100	0	0	97.34	0.37	2.28	98.42	0.16	1.42	96.29	0.33	3.37	97.83	0.29	1.88

(Federico Javier Ortiz Ibarra, 2005)

PROBLEMAS ESPECÍFICOS DE MICROORGANISMOS RESISTENTES

Staphylococcus aureus

Después de 1960, la mayoría de los estafilococos (95%) presentó resistencia natural a la penicilina, para lo cual se desarrollaron los betalactámicos inhibidores de betalactamasas (Dicloxacilina). Sin embargo, al poco tiempo las cepas de estafilococo desarrollaron resistencia contra las penicilinas resistentes a penicilinasas o resistentes a meticilina; estas cepas se denominaron MRSA o meticilino-resistentes. ^{1, 9}

La aparición de meticilina y otras penicilinas y cefalosporinas resistentes a penicilinasas, pareció resolver el problema un tiempo, pero pronto empezaron a aparecer cepas meticilino-resistentes, que a nivel clínico se asocian también con resistencia a múltiples antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, lincosamidas, aminoglucósidos y fluoroquinolonas), permitiendo escasas alternativas terapéuticas. Esta resistencia puede aparecer en el 20 a 50% de los *S. aureus* aislados.

En el estafilococo, las betalactamasas son inducidas por la exposición a penicilinas y son responsables de la mayor parte de la resistencia a la penicilina y los compuestos relacionados.

La detección de MRSA se realiza en el laboratorio determinando si los aislamientos son sensibles a la oxacilina, ensayada con un disco de 1 μ g. (CRESPO, 2005)

Enterococos

El papel clínico de los enterococos es importante como agente causante de infecciones nosocomiales, siendo agente causal de infecciones del tracto urinario, heridas, infecciones intraabdominales, bacteriemia y endocarditis. La mayor parte de los aislamientos son *E. faecalis*, seguido de *E. faecium*.

Recientemente se ha reportado la presencia de enterococos resistentes a la

vancomicina (VRE) para los cuales no existe un tratamiento bien definido, lo cual causa alarma ante el riesgo de transmisión tanto de los aislamientos como de los factores de virulencia a otros patógenos como el *S. aureus*.

Este tipo de resistencia es de origen plasmídico y está mediada por transposones, lo que permite su transmisión a otras especies. Se han descrito 5 fenotipos de VRE

(VanA, VanB, VanC, VanD y VanE), los cuales presentan diferentes perfiles de resistencia.

La resistencia a los betalactámicos se ha presentado con *Enterococcus faecium* que se asocia con la producción de proteínas de unión a la penicilina (PBP) y, en algunos casos, con la producción de betalactamasas.

En las cepas sensibles a ampicilina, éste será el tratamiento de elección; en caso contrario se utilizarán glucopéptidos como la vancomicina. La presencia de resistencia a la vancomicina se ha reportado desde 1988, y va en aumento.

Streptococcus pneumoniae

Las infecciones causadas por *S. pneumoniae* son un problema de salud tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo.

Desde que se empezó a emplear la penicilina, las cepas de *S. pneumoniae* se mostraron muy sensibles a ella, pues para erradicarlas sólo se requerían 9 concentraciones inhibitorias menores a 0.01 µg/ml, por lo que este antibiótico fue considerado como el fármaco de elección. 1

El primer aislamiento clínico de *S. pneumoniae* resistente a penicilina se notificó en 1967.

En México, desde 1981, fueron notificadas las primeras cepas resistentes in vitro, con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de entre 1.25 y 2 mg/ml, aisladas de niños sanos. En 1993 se informó sobre una resistencia de 43.2% en portadores asintomáticos de una guardería, y de 12.8% en niños hospitalizados. (CRESPO, 2005)

Organismos internacionales como la Alianza para el Uso Prudente de Antibióticos

(APUA) sugiere que, en los casos de infecciones respiratorias bajas por neumococos con resistencia intermedia, se continúe utilizando penicilina con la recomendación de incrementar la dosis por kilogramo de peso.

Haemophilus influenzae

Responsable de una gran variedad de infecciones tanto en niños como en adultos, tales como meningitis, neumonía, otitis, sinusitis, artritis o sepsis.

A partir de 1972 se describieron cepas productoras de betalactamasa, en forma tradicional se consideró a la ampicilina como el fármaco de elección para el manejo de las infecciones causadas por este microorganismo. Al inicio de la década de los años ochenta, se observó un incremento paulatino en la resistencia antimicrobiana. En 1981 se encontró en México que 14% de las cepas de *H. influenzae* tipo b eran resistentes a ampicilina. (CRESPO, 2005)

Enterobacterias

Se caracterizan por tener betalactamasas de diferentes clases, las cuales pueden ser de origen cromosómico o plasmídico. Las cromosómicas son las responsables de los mecanismos de resistencia natural que permiten definir patrones de resistencia característicos en la mayoría de las bacterias, en este caso, la resistencia natural de *Klebsiella pneumoniae* a la ampicilina.

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son de origen plasmídico y son responsables de la resistencia adquirida, la cual se presenta de acuerdo con diferentes factores, entre ellos, la presión selectiva de los antibióticos y los sistemas de comunicación genética. (Ferrández Quirante O, 2005)

El perfil de sensibilidad de las bacterias está determinado por estos dos tipos de resistencia y, en el caso de *K. pneumoniae*, podemos diferenciar tanto cepas productoras de BLEE como las variantes hiperproductoras de betalactamasa, las cuales pueden diferenciarse a través de sus perfiles fenotípicos de resistencia.

Las BLEE hidrolizan las cefalosporinas de tercera generación y confieren resistencia a los monobactam, las cefalosporinas de amplio espectro, incluso, la ceftazidima, y las cefalosporinas de cuarta generación.

La acción de la betalactamasa se hará extensiva a las cefalosporinas de cuarta generación, según el tipo específico de enzima.

Es frecuente encontrar *Klebsiella* con betalactamasas de espectro extendido y su porcentaje oscila entre el 20% y el 70%; este porcentaje puede variar según el tipo de hospital, la región geográfica, la complejidad de las infecciones que allí se traten y el perfil de antibióticos utilizados en la localidad. En los últimos años se ha visto con preocupación un aumento de las bacterias productoras de BLEE, particularmente, *K. pneumoniae*, *E. coli* y otras enterobacterias. (CRESPO, 2005)

Bacilos Gram negativos no fermentadores

Dentro de los principales causantes de infección hospitalaria que se caracterizan por su frecuente perfil de resistencia, podemos citar *P.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*. *P. aeruginosa* es una bacteria con alta capacidad de adaptación y que fácilmente es resistente a los antibióticos.

La resistencia de tipo natural está asociada con la baja permeabilidad de la membrana externa, con los mecanismos de expulsión del antibiótico y las betalactamasas cromosómicas. Sin embargo, la resistencia adquirida es la que representa los mayores problemas terapéuticos, básicamente debido a los diferentes mecanismos coexistentes que pueden ser transmitidos por elementos genéticos móviles. Las mayores tasas de resistencia para *P.*

aeruginosa se han encontrado en unidades que atienden pacientes con fibrosis quística y en unidades de cuidado intensivo en hospitales de tercer nivel.

Los rangos de resistencia indicados por varios estudios a nivel mundial han descrito tasas de resistencia de 5% a 30% para la piperacilina, de 0,3% a 19% para la ceftazidima y de 10% a 17% para el imipenem. (M. V. García MV, 2005)

Problemas específicos de resistencia en los diferentes grupos antibióticos.

Betalactámicos

La resistencia que desarrollan las bacterias frente a los betalactámicos representa un grave problema, pues es probablemente el grupo de antibióticos más utilizado. Las bacterias desarrollan al menos tres mecanismos para hacerse resistentes a ellos, que son independientes entre sí pero que pueden actuar sinérgicamente: alteración de las enzimas diana (PBPs), alteración de la membrana externa y producción de enzimas inactivantes (betalactamasas). Las PBPs son necesarias para que la bacteria forme su pared celular, y los antibióticos betalactámicos se fijan en estas enzimas impidiéndolo. Si la bacteria modifica sus PBPs de modo que no fijen antibiótico, se hará resistente; otros mecanismos serían la hiperproducción o la adquisición de PBPs resistentes.

La resistencia a meticilina en estafilococos, a betalactámicos en neumococo y enterococos y en algunas bacterias gram negativas pueden ser debidas a alteraciones de PBPs.

La producción de enzimas inactivantes es sin duda el mecanismo más importante de los betalactámicos ya que la adquisición de betalactamasas (plasmídicas o cromosómicas), es la causa más frecuente de resistencias. Las betalactamasas plasmídicas de Gram negativos producen alto nivel de resistencia y están muy extendidas sobre todo entre las enterobacterias,

algunas son de espectro ampliado y confieren resistencia prácticamente a la totalidad de los antibióticos betalactámicos.

Desde que se puso de manifiesto la importancia de las betalactamasas, se buscaron inhibidores de estas enzimas, incluyéndose en este término diferentes compuestos químicos, entre los que destacan ácido clavulánico, sulbactam, y tazobactam, sin embargo ya se han detectado una nueva clase de betalactamasas que confiere resistencia a estos inhibidores. (R.M, 1998)

Carbapenémicos

Los carbapenémicos son antibióticos bactericidas de amplio espectro, estructura betalactámica y el primero fue la tienamicina en 1976 y es producto natural del *Streptomyces cattleya*. Por su inestabilidad fue modificado por medios sintéticos hasta dar N-formimidooiltienamicina cuyo nombre genérico es imipenem. Más tarde se sintetizaron más carbapenémicos como el meropenem y recientemente el ertapenem.

Los carbapenémicos son enormemente resistentes a la hidrólisis de las betalactamasas y la excepción serían las que contienen zinc (carbapenemasas) y que son producidas principalmente por la *Xanthomonas maltophilia*, *Aeromonas hydrophila* y en raras ocasiones otras especies bacterianas. Más raramente se ha observado impermeabilidad de la membrana externa para que no lleguen los carbapenémicos a su sitio de acción (PBPs) como en algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. (Dr. EDMUNDO RIVERO ARIAS, 1998)

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos surgieron a partir del aislamiento de *Streptomyces griseus*, y fue la estreptomina el primer antibiótico eficaz contra el *Mycobacterium tuberculosis* (descubierto en 1942 por Waksman y Woodruff); sin embargo, el comienzo del tratamiento eficaz de infecciones por gram negativos por medio de aminoglucósidos, fue con la aparición de la kanamicina en 1957, producto del *Streptomyces kanamyceticus*. Poco después se

sintetizaron agentes más nuevos entre los aminoglucósidos activos contra *Pseudomonas aeruginosa* y se tornaron en los antibióticos estándar para gram negativos.

La inactivación enzimática mediada por plásmidos representa el principal mecanismo de resistencia en enterobacterias, *Pseudomonas*, estafilococos y enterococos, pero existen otros mecanismos como alteraciones en la permeabilidad de la membrana y/o mutaciones cromosómicas. Las bacterias anaerobias son resistentes de modo natural por carecer de sistemas de transporte para captar a los aminoglucósidos. (RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, 2002:)

Glucopéptidos

La vancomicina y la teicoplanina son antibióticos naturales bactericidas de espectro reducido. La vancomicina fue descubierta en 1955 de una cepa de *Amiclotopsis orientalis* llamada antes *Streptomyces orientalis*.

En general se considera que los porcentajes de resistencia a glucopéptidos son bajos, sin embargo existe preocupación mundial por Enterococos resistentes a vancomicina, para lo cual se han descritos tres fenotipos; el Van A, muestra elevada resistencia a vancomicina y teicoplanina; el Van B, con moderada resistencia a vancomicina y sensibilidad conservada a teicoplanina, y Van C, con porcentajes bajos de resistencia a vancomicina y sensibilidad conservada a teicoplanina. Se ha informado sobre cepas de *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina, donde no hay participación de los genes Van y se han propuesto mecanismos alternos. Debido a que los betalactámicos actúan en la tercera fase de la síntesis de la pared celular, no hay resistencias cruzadas entre los glucopéptidos y éstos.

Trimetoprim Sulfametoxazol

En 1953 Domagk descubrió las sulfas, a partir de la sulfanilamida se sintetizó gran número de derivados por sustitución de uno de los hidrógenos del grupo sulfonamida, formando estos derivados la llamada familia de las sulfamidas.

Estos antibióticos quedaron relegados a segundo plano con el advenimiento de otros nuevos, pero fueron rescatados gracias al descubrimiento del trimetoprim por Hitchings y Bushby en 1961, que al unirlo con el sulfametoxazol, lograron adicionar sus efectos en contra de ciertas bacterias. Mecanismos de resistencia: a) Impermeabilidad de la bacteria que impide el paso de las sulfas al interior de la bacteria, b) Antagonización de su efecto antimicrobiano por el ácido para-aminobenzoico, puesto que éste y la sulfamida van a competir por las mismas enzimas responsables del ácido fólico Y c) Disminución de la sensibilidad de estas enzimas a la sulfamida. Estos mecanismos condicionan resistencia cruzada entre todas las sulfamidas

HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

La sospecha diagnóstica inicial para la identificación del proceso infeccioso es de gran importancia, considerando los factores de riesgo para su desarrollo. El aspecto más importante en la evaluación del paciente con sospecha de un proceso infeccioso implica la toma de cultivos.

Una de las prioridades del laboratorio de microbiología es obtener hemocultivos de calidad, detectar de manera confiable y oportuna microorganismos en la sangre y proceder a su rápida identificación y estudio de sensibilidad a antimicrobianos.

La indicación clásica de obtener hemocultivos, es la sospecha de bacteriemia en pacientes con o sin foco aparente de infección.

Por lo general, un hemocultivo es insuficiente en la búsqueda del germen, dos o más cultivos son adecuados cuando la bacteriemia se debe a un patógeno no contaminante, tres cultivos son adecuados ante la presencia de bacteriemia persistente, y cuatro cultivos cuando se sospecha un germen comúnmente contaminante como el estafilococo coagulasa negativo.

Se ha demostrado que en un episodio bacterémico la positividad de uno, dos y tres hemocultivos corresponde a 80%, 90% y 99% respectivamente.

La obtención de 2 a 3 hemocultivos en 24 horas no sólo aumenta la probabilidad de recuperar las bacterias a partir de la sangre, sino que también permite diferenciar una bacteriemia verdadera de una contaminación. (Cañete, 1997)

Los diferentes métodos tienen distintos rendimientos en cuanto a sensibilidad y rapidez en la detección de las bacterias en el torrente sanguíneo. En general

existen 3 tipos de sistemas de hemocultivos: manuales o convencionales, semiautomatizados (lisis-centrifugación) y automatizados.

La implementación de sistemas automatizados de hemocultivos con monitoreo sensible y continuo y con agitación constante, ha llevado a un aumento de la velocidad de detección, con una disminución del tiempo de respuesta, y a un aumento de la sensibilidad de los hemocultivos.

IMPORTANCIA DEL ANTIBIOGRAMA

Tras la obtención del agente infeccioso mediante la extracción de hemocultivos, su identificación y el informe de sensibilidad completarán una de las funciones prioritarias de cualquier laboratorio de microbiología.

La identificación del microorganismo que permitirá su clasificación dentro de un grupo taxonómico ya establecido, se hará sobre criterios morfológicos (mediante examen microscópico-macroscópico del aislamiento) y metabólicos (a través de procesos bioquímicos automatizados).

La determinación de la sensibilidad in vitro de las bacterias a los antibióticos se hará por métodos bioquímicos (por ejemplo la detección directa de la producción de betalactamasas) y métodos fenotípicos, obteniéndose el antibiograma, es decir, el estudio de susceptibilidad antibiótica del microorganismo productor de la infección mediante técnicas estandarizadas que permitirán relacionar los resultados obtenidos con criterios clínicos de sensibilidad, sensibilidad intermedia y resistencia.

Estas técnicas estandarizadas ofrecerán resultados cualitativos o cuantitativos en función de si son técnicas de difusión o de dilución.

Desde el punto de vista cuantitativo, la actividad de los antimicrobianos se establecerá midiendo los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI). Cada patógeno tiene su CMI específica para cada antibiótico y representa la menor concentración de antimicrobiano, expresado en mg/l o µg/ml, capaz de inhibir el crecimiento bacteriano en 10⁵ unidades formadoras de colonias (UFC), esto es, bacterias viables en un mililitro de medio de cultivo. Estos resultados cuantitativos los proporcionarán las técnicas de dilución. (Cercenado & Cantón, Procedimientos en Microbiología Clínica , 2010)

Desde el punto de vista cualitativo, la actividad de los antimicrobianos se establecerá midiendo el halo, expresado en milímetros, formado por la difusión del antibiótico desde un disco de papel de filtro al medio de cultivo previamente inoculado con el microorganismo a estudio. Estos resultados cualitativos los proporcionarán las técnicas de difusión.

La interpretación del antibiograma implicará la transformación de los valores de CMI o de los halos de inhibición en categorías clínicas cualitativas (sensible, intermedio o resistente), debido a criterios microbiológicos, farmacológicos y clínicos que se establecerán basándose en los puntos críticos de resistencia microbiológica, definidos por distintos comités como el Clinical and Laboratory Standards Institut (CLSI) entre otros.

La lectura interpretada del antibiograma permitirá deducir los mecanismos de resistencia antibiótica mediante el análisis de los fenotipos de sensibilidad.

Un microorganismo se considerará sensible a un determinado antibiótico cuando éste alcance niveles plasmáticos al menos iguales a su CMI en el lugar de la infección; en general se tomará como referencia el plasma sanguíneo.

Un microorganismo se considerará resistente cuando no alcance los valores de CMI y los efectos tóxicos desaconsejen el aumento de la dosis de dicho antibiótico. (Cercenado & Saavedra Lozano, El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales , 2009)

Tendrá sensibilidad intermedia cuando no sea sensible a la dosis y a los intervalos de administración terapéuticos, aunque sí será sensible cuando se aumenta la dosis (por debajo de la tóxica) o se produzca acumulación del antibiótico en el lugar de la infección.

Se hablará de multirresistencia, cuando se encuentre resistencia al menos en dos familias de antibióticos distintos para un mismo aislamiento bacteriano o los aislamientos sean de forma natural resistentes a varias familias de antimicrobianos.

La adecuada identificación de las resistencias bacterianas a los distintos antibióticos en el laboratorio de microbiología dependerá del conocimiento de los perfiles de resistencia intrínseca (o natural) y adquirida.

RESISTENCIA ANTIBACTERIANA

La emergencia de bacterias resistentes a los antibióticos ha ido paralela a la incorporación de los mismos al arsenal terapéutico. La industria farmacéutica fue modificando la estructura química de las moléculas de antibióticos ya conocidos y buscó, asimismo, nuevos antibióticos que fuesen esquivando los mecanismos de resistencia adquiridos por las bacterias. Sin embargo, aunque estas nuevas moléculas fueron eficaces durante unos años, las bacterias de nuevo desarrollaban nuevos mecanismos que incluían la resistencia a estos nuevos antibióticos. Ha existido durante décadas una verdadera batalla entre los investigadores y la industria farmacéutica en su deseo de buscar nuevas moléculas activas frente a las bacterias y las propias bacterias, en su afán por defenderse de la agresión de estas moléculas que ponían en peligro su supervivencia. (Manrique, 2012)

En muchas bacterias de interés clínico se han producido cambios importantes en los fenotipos de resistencia a los antibióticos, y este fenómeno ha sido especialmente relevante en los últimos años para algunas asociaciones bacteria-antibiótico.

En este sentido, cabe destacar los problemas clínicos derivados de la emergencia y diseminación a nivel hospitalario o comunitario de enterobacterias resistentes a cefalosporinas de amplio espectro o a carbapenémicos por producción de diferentes tipos de beta-lactamasas; de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y recientemente a linezolid o vancomicina; de *Enterococcus* resistente a vancomicina; de *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* pan-resistentes, incluyendo la

producción de muy diversas carbapenemasas, entre otros muchos. Actualmente existen, por ejemplo, cepas de *P. aeruginosa* o de *Acinetobacter* que son resistentes a la mayor parte de los antibióticos disponibles por lo que se plantean serios problemas terapéuticos y, en ocasiones, se tiene que recurrir a antibióticos muy antiguos que son a veces los únicos eficaces para tratar determinados patógenos, como por ejemplo la colistina.

El seguimiento y el control de la diseminación de clones bacterianos multirresistentes es un objetivo prioritario tanto a nivel hospitalario como comunitario. En este sentido, destaca lo mucho que se ha avanzado en el desarrollo de técnicas de tipado molecular, y especialmente el interés de la técnica de “multi-locus-sequence-typing” (MLST), entre otras, que permite realizar estudios poblacionales para conocer la evolución de clones multirresistentes en diferentes ámbitos, y la detección de clones epidémicos que se pueden diseminar en distintos hospitales. (Manrique, 2012)

MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS Y ESTRATEGIAS DE ADQUISICIÓN Y DISEMINACIÓN DE LOS MISMOS

Un antibiótico necesita alcanzar su diana de acción, en una concentración suficiente y durante el tiempo adecuado, para poder inhibir el crecimiento o causar la muerte bacteriana. Las bacterias pueden utilizar diferentes mecanismos generales para hacerse resistentes a la acción de los antibióticos

1) Evitar que el antibiótico entre en la bacteria. En este sentido, las bacterias pueden modificar su pared celular o su membrana haciéndola impermeable a la entrada del antibiótico.

2) Producir enzimas que modifican o inactivan al antibiótico. Este es el caso por ejemplo de las beta-lactamasas, enzimas de gran importancia implicadas en la inactivación de los antibióticos beta-lactámicos.

3) Modificar la diana de acción del antibiótico, de tal manera que este compuesto no pueda ejercer su acción inhibitoria.

4) Expulsar el antibiótico al exterior de la bacteria, a través de la actuación de unas bombas de flujo, que eliminen el antibiótico fuera de la célula.

5) Proteger la diana o el antibiótico evitando la interacción entre ambos. Por otro lado, los mecanismos de resistencia que presentan las bacterias pueden ser de naturaleza **intrínseca** (es decir, lo poseen todas las bacterias de la misma especie o grupo bacteriano de manera innata) o bien de naturaleza **adquirida** (solo lo poseen ciertas bacterias de la especie e implica adquisición de los mismos). (Geo, 2014)

La siguiente cuestión sería: ¿qué estrategias utilizan las bacterias para hacerse resistentes o adquirir nuevos mecanismos de resistencia? En este sentido, podemos considerar:

A) **Mutaciones.** Las bacterias pueden hacerse resistentes a un determinado antibiótico mediante mutaciones en genes que codifican la síntesis de proteínas importantes para que el antibiótico actúe, bien por estar implicadas en su transporte, en su diana de acción, en su expulsión, etc. Las bacterias se dividen muy rápidamente (cada 20-30 minutos, en el caso de algunas bacterias patógenas para el hombre) y poseen una elevada tasa de mutación. Si debido al azar, una de estas mutaciones le permite a la bacteria sobrevivir en presencia del antibiótico, la misma presión selectiva de éste va a favorecer la aparición de una población bacteriana resistente, mientras que la población bacteriana sensible morirá.

Cuando la resistencia a antibióticos se debe a las mutaciones en genes intrínsecos, tiene menor implicación epidemiológica, ya que sólo se transfiere por vía vertical (de progenitores a células hijas), pero no por transferencia horizontal. Este es el caso, por ejemplo, de la resistencia a quinolonas por mutación en las dianas de unión del antibiótico (topoisomerasas) que afectan a la replicación del DNA.

B) **Adquisición y movilización de genes de resistencia exógenos mediante determinadas plataformas genéticas.**

Las bacterias utilizan sistemas, algunos de ellos complejos, en primer lugar, para acumular genes de resistencia a antibióticos (los integrones) y, posteriormente, para movilizarlos y diseminarlos a otras bacterias, incluso de géneros muy diferentes (plásmidos y transposones). Los plásmidos, son elementos genéticos extracromosómicos capaces de replicarse de forma autónoma, los cuales contienen genes que, en general, no son vitales para la bacteria (por lo cual pueden sobrevivir sin ellos), pero que le permiten tener ventajas para mantenerse en

medios adversos. De esta forma, muchos de estos plásmidos contienen genes de resistencia que permiten a la bacteria sobrevivir en presencia del antibiótico. Los transposones, por su parte, son secuencias de DNA con gran capacidad de movimiento pudiendo saltar a diferentes partes del genoma de una célula. Por ello, si los genes de resistencia están localizados en plásmidos o en transposones conjugativos representan una seria amenaza, por su facilidad de diseminación entre bacterias de muy diversos ecosistemas, con la posibilidad de diseminación global de la resistencia. Los integrones son, por otro lado, unos sistemas tremendamente eficaces para captación y acumulación de múltiples genes de resistencia a antibióticos. Se caracterizan por presentar una enzima que permite integrar de manera consecutiva genes en forma de casetes génicos, en su mayor parte de resistencia a antibióticos, los cuales se pueden expresar conjuntamente cuando la bacteria los necesita, por estar en presencia de alguno de los antibióticos. La mayor parte de los integrones contienen más de un gen de resistencia (algunos de ellos pueden albergar más de 10), que afectan a muy diversas familias de antibióticos, y que su expresión está regulada por distintos tipos de promotores. Estos integrones pueden estar incluidos en transposones y, posteriormente, éstos en plásmidos, que serán plásmidos de "multiresistencia". Además, estos plásmidos tienen la capacidad de transferirse fácilmente entre bacterias (Figura 4). Existen, también, otros sistemas de movilización que favorecen la diseminación de genes de resistencia, como es el caso de las islas genómicas, las secuencias de inserción comunes (ISCR) o la movilización mediada por fagos.

Se sabe, además, que cuanto más material genético exógeno posee una bacteria, mayor es su capacidad para seguir adquiriendo nuevo material genético. Todo ello, favorecido por los procesos selectivos a los que se ve sometida la bacteria. Gracias a todas estas plataformas genéticas, los genes de resistencia pueden ser transferidos entre

diferentes bacterias por transferencia horizontal. La transferencia de plásmidos o de transposones conjugativos (que pueden contener integrones) entre bacterias, ocurre fundamentalmente en aquellos ecosistemas en los que hay muchas bacterias y estas se encuentran muy próximas unas de otras, mediante el proceso de conjugación bacteriana. Uno de los entornos en los cuales las bacterias se encuentran en contacto físico muy íntimo, es el intestino grueso. De esta forma, la microbiota intestinal de las personas y los animales puede ser, como veremos más adelante, un medio idóneo para que ocurran todos estos procesos de transferencia de genes de resistencia, lo cual tiene una gran importancia epidemiológica y evolutiva. Otro medio idóneo para los procesos de transferencia de genes de resistencia es el medio acuático, donde las bacterias intestinales liberadas a través de las heces pueden entrar en contacto con las bacterias acuáticas y se puede producir un fructífero intercambio genético, importante en el proceso evolutivo de la resistencia a los antibióticos. (Manrique, 2012)

REGLAMENTACIÓN EN EL USO DE ANTIBIÓTICOS.

Cuando se identifica la bacteria implicada en un proceso infeccioso, un elemento crucial para la determinación del antibiótico ideal para su manejo es el antibiograma, una herramienta que ayuda a evaluar la interacción in vitro entre la bacteria y los agentes antimicrobianos.

El antibiograma trata de reproducir experimentalmente lo que pudiera ocurrir en el huésped, sin que sea posible asegurar que su comportamiento en el paciente será el mismo que el observado en la prueba. Afortunadamente, en la mayoría de los casos existe una buena correlación entre la prueba in vitro y la efectividad del o de los antimicrobianos aislados.

Los resultados de estas pruebas de sensibilidad antimicrobiana son guías para el manejo médico de un paciente y no una garantía de que un agente antimicrobiano será efectivo en la terapia.

En respuesta a los factores de resistencia bacteriana asociados al uso indiscriminado de antibióticos surgieron iniciativas con el objetivo de optimizar el uso de éstos, sin embargo existen muchas barreras frente a la reducción del uso inadecuado de los antimicrobianos, que incluyen: las expectativas del paciente y el profesional, falta de sensibilización de los pacientes frente a los problemas causados por la resistencia a los antimicrobianos, y la percepción de médicos y pacientes de que la resistencia a los antibióticos es sólo una teoría o el riesgo es mínimo

Con el fin de optimizar el uso de antibióticos, en el 2005 se publicó en la revista *Pediatric Clinics of North America* una serie de lineamientos para seleccionar la mejor terapia antimicrobiana, en los que se recomienda tomar en cuenta cuáles son los organismos más comunes causantes de cada infección y cuáles son los patrones de resistencia y sensibilidad locales de dichos organismos La vigilancia epidemiológica es una de las principales armas para el control de las

resistencias. El conocimiento detallado de este problema debe ser el primer paso para la toma de decisiones que ayuden a su contención. En caso de que se identifiquen tasas elevadas de resistencia, las medidas deben tomarse lo más precozmente posible, antes de que la resistencia se extienda entre la población bacteriana generando una situación de endemia.

Así dentro de las prácticas para promover la optimización del uso de antibióticos y limitar la emergencia de bacterias multirresistentes se encuentran:

1. Desarrollo de protocolos guía para promover la optimización del uso de antibióticos que evitan la utilización innecesaria de antibióticos e incrementan su efectividad temprana.
2. Restricción de formularios hospitalarios para limitar el uso de ciertos antibióticos (carbapenémicos, cefalosporinas de tercera generación, quinolonas).
3. Cambios en los esquemas antibióticos en forma rotatoria programada.
4. Combinación de terapias antimicrobianas para reducir la emergencia de bacterias multirresistentes.
5. Evitar la transmisión horizontal mediante el apego a las medidas para el control de las infecciones nosocomiales en los pacientes hospitalizados

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso y abuso indiscriminado de antibióticos favorece la presión selectiva de bacterias llevándolas a presentar multirresistencia frente a una gran cantidad de grupos de antibióticos que se habían venido utilizando previamente con adecuada efectividad.

En nuestro hospital no contamos con protocolos estandarizados que guíen la ruta diagnóstica de patologías infecciosas en base a estudios microbiológicos y a la poca o nula importancia que se le da en ocasiones a la exposición de los pacientes a esquemas antimicrobianos previos para la toma de cultivos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En este trabajo se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la resistencia a los antibióticos que muestran las bacterias aisladas en cultivos de pacientes pediátricos con infecciones del Hospital del niño DIF durante el periodo Junio 2013 - Junio 2016 en el área de Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

HIPÓTESIS

La presente investigación no contiene hipótesis, ya que el estudio es de tipo descriptivo.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la resistencia microbiológica mostrada por bacterias aisladas en cultivos de pacientes pediátricos hospitalizados en el área de Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital del niño DIF en el periodo comprendido entre Junio 2013 – Junio 2016

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ✚ Identificar cultivos positivos a aislamiento de microorganismos en el área de Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital del niño DIF en un periodo de 5 años.
- ✚ Determinar las bacterias aisladas más frecuentemente en los diferentes cultivos positivos en el área de Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital del niño DIF en el periodo comprendido entre Junio 2013 – Junio 2016
- ✚ Evaluar patrones de resistencia y sensibilidad en microorganismos aislados en cultivos positivos en el área de Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital del niño DIF en un periodo de 3 años.

JUSTIFICACION

En México se han constatado un elevado consumo de antibióticos, su uso irracional en la atención primaria y altas tasas de resistencia en bacterias causantes de infecciones.

Una de las prioridades de investigación cruciales en la lucha para controlar la resistencia bacteriana es el desarrollo y mantenimiento de los programas, ya sean locales, nacionales, regionales o mundiales, orientados a la vigilancia de la evolución de la resistencia bacteriana a los antibióticos y del uso adecuado de los tratamientos antimicrobianos. Es así como se pretende causar un impacto positivo y una base de investigación para el posterior desarrollo de guías de manejo propias de esta unidad hospitalaria y región geográfica.

METODOLOGÍA

Tipo y Diseño del Estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo basado en un diseño analítico y observacional donde

- 1) Se seleccionaran a los pacientes participantes en el estudio que cumplan con los criterios de inclusión

Población Blanco.

Todos los pacientes con cultivos (hemocultivos, cultivo de secreciones, cultivo de abscesos, urocultivos, cultivo de líquido cefalorraquídeo) positivos hospitalizados en el área de Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital del niño DIF en el periodo comprendido entre Junio 2013 – Junio 2016

Población Objetivo.

Todos los pacientes con cultivos (hemocultivos, cultivo de secreciones, cultivo de abscesos, urocultivos, cultivo de líquido cefalorraquídeo) positivos con reporte de resistencia y sensibilidad antimicrobiana, hospitalizados en el área de Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital del niño DIF en el periodo comprendido entre Junio 2013 – Junio 2016

Criterios de Inclusión.

Pacientes con cultivos positivos con antibiograma realizados en pacientes hospitalizados en el área Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital del niño DIF en el periodo comprendido entre Junio 2013 – Junio 2016

Criterios de Exclusión

- Pacientes con cultivos positivos con antibiograma, cuando el microorganismo aislado sea considerado como contaminación.

Criterios de Eliminación.

- Pacientes con cultivos positivos sin antibiograma
- Cultivos positivos con reporte de antibiograma incompleto

Ubicación Espacio Temporal.

Diseño de Muestra

Muestra por conveniencia Pacientes con diagnóstico de infección con cultivos positivos que cuenten con antibiogramama y hayan sido hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica de Junio 2013 - Junio 2016 en Hospital del niño DIF Pachuca Hidalgo

Fuentes de Información.

Se utilizó como fuente principal de información la bitácora de estudios microbiológicos del Departamento de Bacteriología del Hospital del Niño DIF donde se encuentra el reporte de todos los cultivos microbiológicos realizados dentro del hospital.

La identificación de microorganismos que se realiza en el departamento de

Bacteriología se hace mediante las tarjetas colorimétricas del sistema Vitek®2, Los reportes de aislamientos bacterianos y las pruebas de resistencia antimicrobiana se concentran en una base de datos del mismo sistema de identificación microbiológica. Cada reporte cuenta con un folio registrado en una bitácora de cultivos.

De la bitácora se recopilaron los folios correspondientes a los hemocultivos con reporte de crecimiento bacteriano realizados en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna en un periodo de Junio 2013 - Junio 2016

Los datos obtenidos se concentraran en hojas de recolección de datos (Anexo 1). Posteriormente, se hará el registro y correlación de cada bacteria aislada y los antibióticos frente a los cuales se mostró resistente. Se omitirán los registros de antibióticos frente a los cuales cada bacteria poseía resistencia intrínseca conocida.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico del presente trabajo utilizara:

- a) la distribución de frecuencias
- b) la representación gráfica

Estos sistemas de organización y descripción de los datos permiten realizar un análisis de datos trivariado, según los objetivos de nuestra investigación

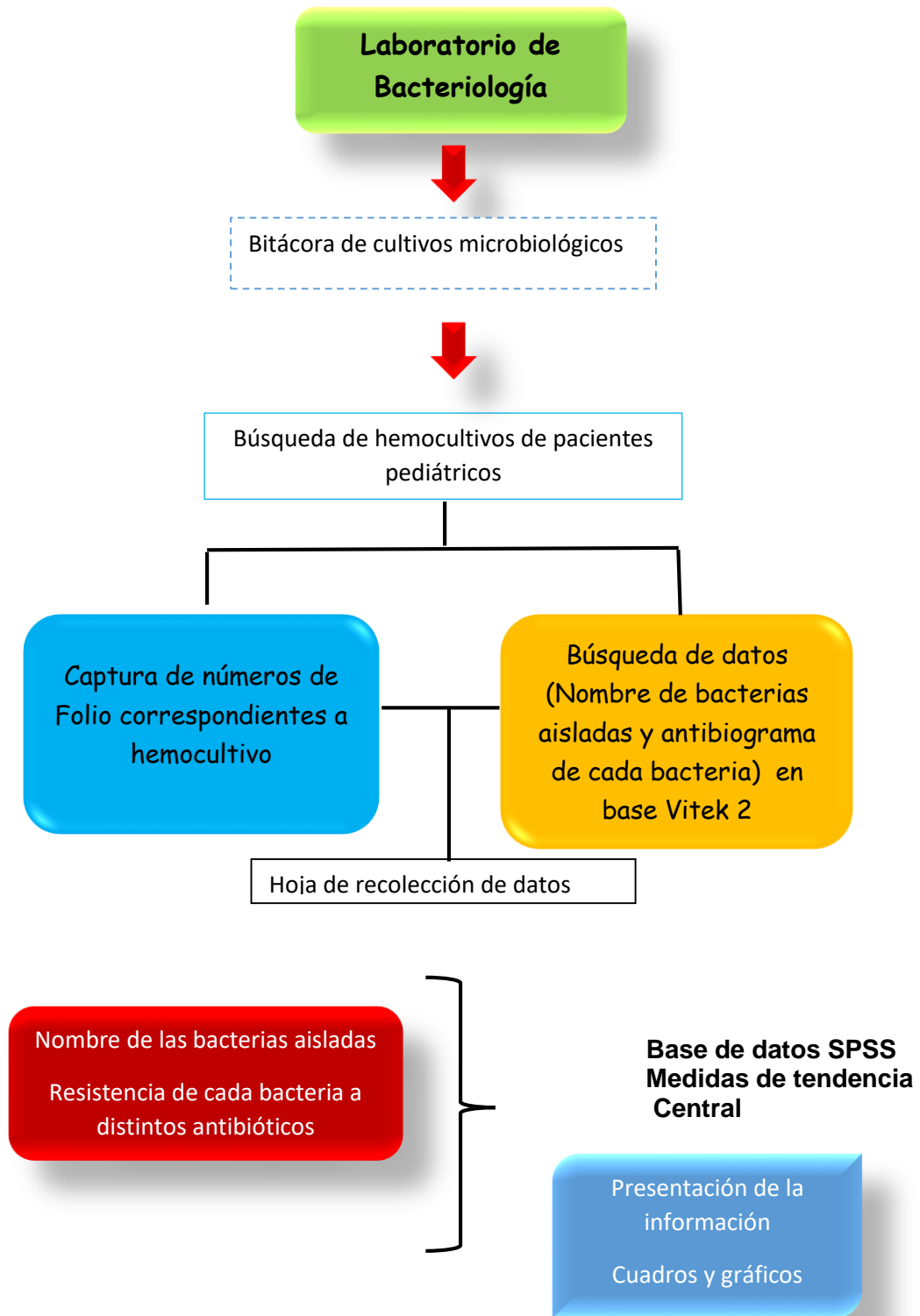
Se utilizaran medidas de tendencia central, de dispersión de la muestra, de sesgo, cuando los datos de ella están agrupados.

Definición Operacional de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicadores
Agente	Conjunto de factores que están presentes en el medio ambiente y que pueden provocar enfermedades al huésped.	Microorganismo aislados en cultivos positivos considerado como la etiología de la patología infecciosa	Cualitativa Nominal	Nombre de la bacteria
Huésped	Aquel organismo que alberga a otro en su interior o que lo porta sobre sí, ya sea en una simbiosis de comensal o mutualista	Pacientes con diagnóstico de infección adquirida en la comunidad hospitalizados en el rea de Medicina Interna De esta variable se desprenden otras inherentes al huésped	Cualitativa Nominal	Presencia de infección
Infección	Colonización de un organismo huésped por especies exteriores.	Etiología infecciosa el padecimiento actual y motivo de hospitalización	Cualitativa nominal	Infección adquirida en la comunidad
Microorganismo	llamado microbio u organismo microscópico, es un ser vivo que sólo puede visualizarse con el microscopio	Que sea la etiología del motivo de hospitalización	Cualitativa nominal	Nombre del microorganismo
Cultivo positivo	Presencia de una bacteria en cultivo microbiológico de una muestra de sangre, LCR, secreción, Orina	Reportes de crecimiento de bacterias en cultivos de pacientes pediátricos registrados en la bitácora del departamento de Bacteriología.	Cualitativa Nominal	Nombre de la Bacteria
Sensibilidad				
Resistencia	Mecanismos intrínsecos o adaptativos	Reporte de resistencia almacenado en la base de	Cualitativa Nominal	Presencia de resistencia Ausencia de resistencia

	desarrollados por los microorganismos patógenos para resistir la acción de antimicrobianos.	datos del sistema por cada uno de los patógenos aislados en cultivos frente a cada antibiótico en relación a su concentración mínima inhibitoria		
<i>Infección nosocomial.</i>	Una infección nosocomial es una infección contraída durante una estancia en un centro de salud. Una infección se considera nosocomial si aparece al menos 48 horas después de entrar en las instalaciones de salud.	Infección adquirida durante la hospitalización, no relacionada al padecimiento de ingreso	Nominal	Infección no presente al ingreso
<i>Contaminación en cultivo</i>	Cuando el proceso no fue correcto, o hubo un accidente que contamina con otro microorganismo NO deseado al cultivo primario, en este caso, se desecha como prueba, pues daría resultados no concluyentes y erróneos.	Crecimiento de microorganismo no deseado al cultivo primario	Nominal	Nombre de la bacteria y repercusión en estado de salud del paciente

Ruta crítica de la información



AVISO DE PRIVACIDAD AUTORIZACION PARA OTORGAR INFORMACION PERSONAL DE ACUERDO A LA LEY FEDERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN POSESIÓN DE LOS PARTICULARES HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

Hacemos de su conocimiento lo siguiente: ¿Para qué fines utilizaremos sus datos personales? Los datos personales que recabamos de usted, los utilizaremos para las siguientes finalidades que son necesarias para el servicio que solicita:

- Creación, estudio, análisis, actualización y conservación de su expediente clínico
- Conservación de registros, prestación de servicios en el futuro y en general para dar seguimiento a la atención de usted como paciente.
- Estudios, registros, estadística y análisis de información en salud.
- Fines académicos en el ámbito de la medicina y las ciencias de la salud.
- Promoción de los servicios e información para la salud

¿Qué datos personales utilizaremos para estos fines? Para llevar a cabo las finalidades descritas en el presente aviso de privacidad, utilizaremos los siguientes datos personales:

- Datos de identificación y de contacto

Además de los datos personales mencionados anteriormente, para las finalidades informadas en el presente aviso de privacidad, nuestro personal recabará algunos datos personales considerados como sensibles, que requieren de especial protección y están relacionados con su estado de salud, antecedentes e historial clínico, información sobre algunos aspectos de modo de vida relacionados a su salud, los datos encontrados en su exploración física y otros necesarios o convenientes para los fines de atención que se pretende.

- Estado de salud físico presente, pasado o futuro
- Estado de salud mental presente, pasado o futuro

Aspectos éticos y Marco Legal

En esta investigación prevalece el criterio del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar del sujeto a investigar.

Se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, se mantendrá la confidencialidad de los participantes, ya que no aparecerán o se utilizarán los nombres u otra seña que pudiera identificarlos.

Se seguirán los postulados de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS-IS) donde se define el riesgo de una investigación como la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio y es clasificada en investigación sin riesgo, investigación con riesgo mínimo e investigación con riesgo mayor que el mínimo.

El presente es un estudio retrospectivo donde no se realizan intervenciones o modificaciones en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, por lo tanto no representa riesgo para el paciente.

En la realización de esta investigación se cumple también con los postulados de la Declaración de Helsinki, que establece en su artículo 11 que debe estar basada en conocimiento amplio y cuidadoso del campo científico, será conducido por investigadores expertos (artículo 15) y se usarán protocolos aprobados sujetos a una revisión ética independiente y la supervisión de un comité correctamente convocado (artículo 13).

El presente trabajo es un estudio de análisis documental, observacional y retrospectivo que no requerirá de la aprobación de los padres o tutores de los pacientes para la evaluación de los expedientes clínicos. Los diferentes datos de interés y los resultados de las pruebas realizadas se obtendrán directamente del expediente clínico informático Histoclin. Por lo que no se solicitará la firma de cartas de consentimiento informado por parte de padres o tutores.

Programación de Recursos y Presupuesto.

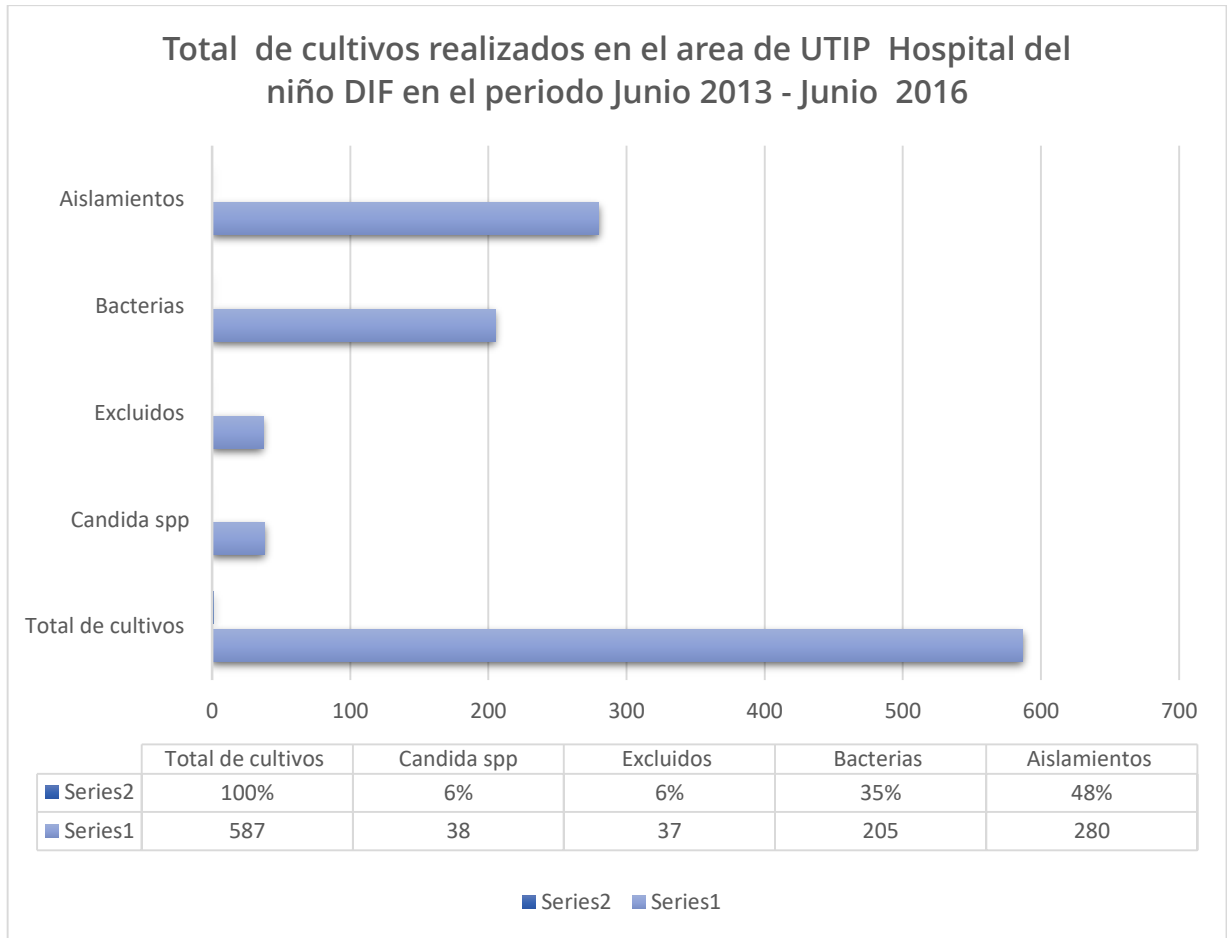
Acatados por el investigador

Resultados

Durante el periodo de estudio se hospitalizaron 587 pacientes en el área de UTIP en el Hospital del niño DIF a los cuales se les realizaron 361 cultivos (hemocultivos, cultivo de secreciones, cultivo de abscesos, urocultivos, cultivo de líquido cefalorraquídeo, liquido peritoneal) de los cuales, 260 se reportaron con desarrollo de microorganismos, con un total de aislamientos de 280 microorganismos, identificándose desarrollo bacteriano en 242 de éstos y en 38 de *Candida spp.* (Fig 1.)

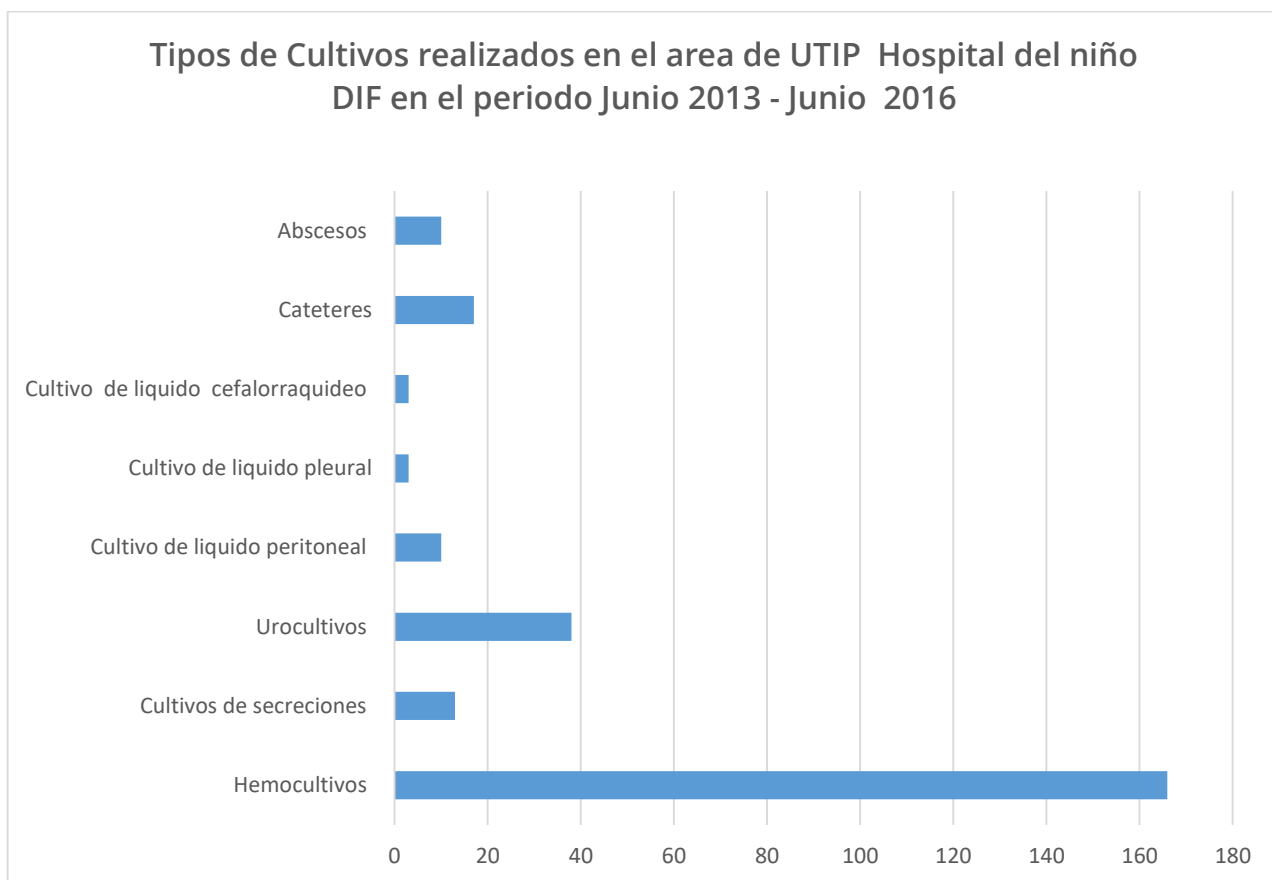
Los hemocultivos positivos (166) representaron el 63% del total de cultivos realizados, de los 280 aislamientos reportados se excluyeron 37 por considerarse contaminación o sin antibiograma solicitado, conformándose la muestra por un total de 243 aislamientos. (Fig. 2)

Fig. 1 Total de cultivos realizados en el área de UTIP Hospital del niño DIF en el periodo Junio 2013 - Junio 2016



Fuente: Laboratorio de bacteriología. Hospital del niño DIF

Fig. 2 Tipos de cultivos realizados en el área de UTIP Hospital del niño DIF en el periodo Junio 2013 - Junio 2016

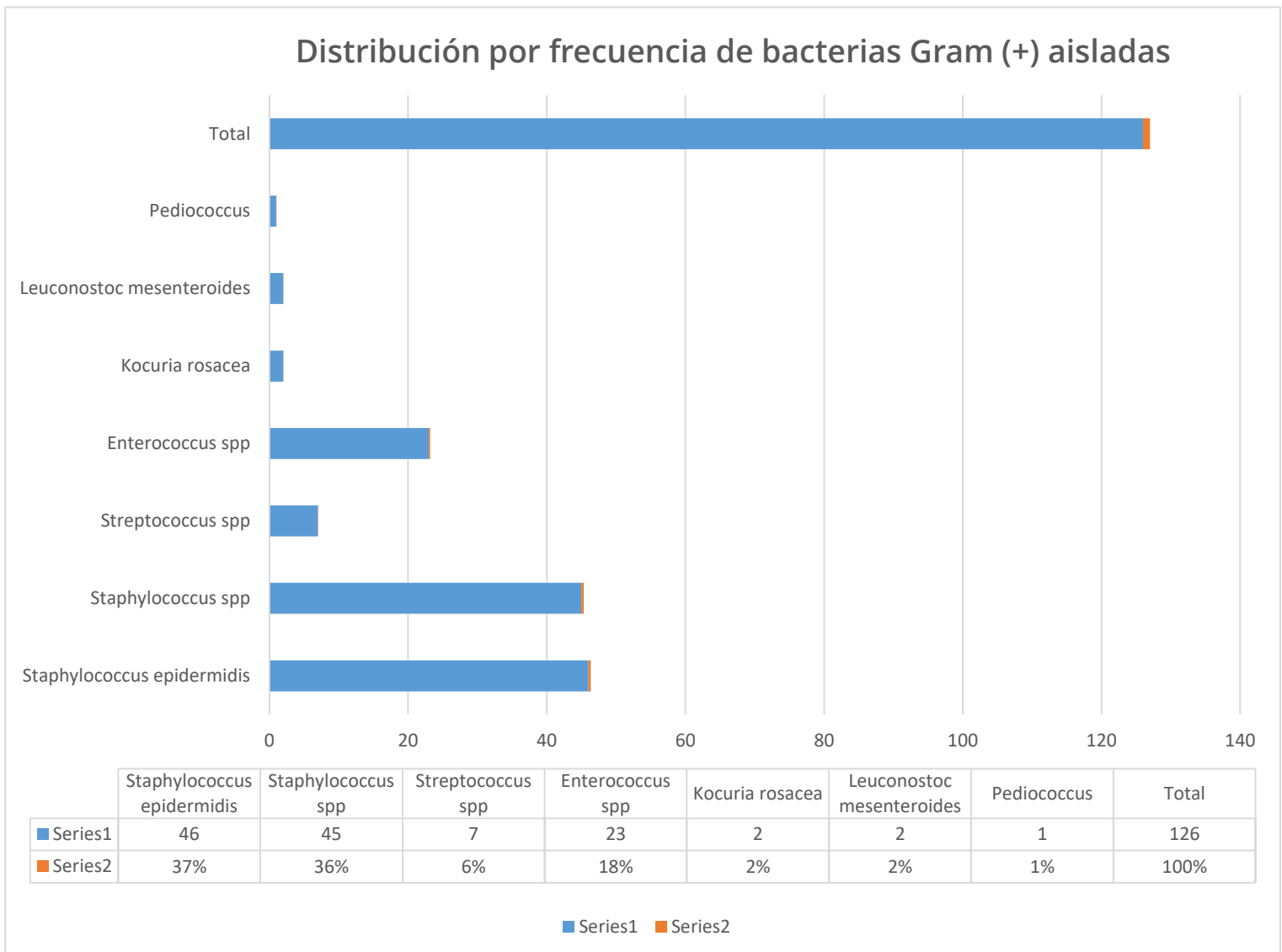


Fuente: Laboratorio de bacteriología. Hospital del niño DIF

De los 280 cultivos positivos, en 126 se aislaron bacterias Gram positivas (45%), en 111 (39%) se aislaron bacterias Gram negativas y en 37 (13%) Hongos. (Fig. 3)

Los *Staphylococcus spp* fueron las bacterias que se aislaron con mayor frecuencia, en segundo y tercer lugar se desarrollaron *Streptococcus spp* y *Enterococcus spp* respectivamente. De los 126 aislamientos de bacterias Gram positivas, el *Staphylococcus epidermidis* se aisló en 46 hemocultivos (36%). Otros estafilococos representaron el 46 % y el *Staphylococcus aureus* el 12.6%. Los enterococcus se aislaron en 23 cultivos

Fig.3 Distribución por frecuencia de bacterias Gram (+) aisladas



Fuente: Cédula de recolección de datos: cultivos realizados en el área de UTIP Hospital del niño DIF en el periodo Junio 2013 - Junio 2016

Se incluyeron las cepas: *hominis*, *haemolyticus*, *saprophyticus*, **

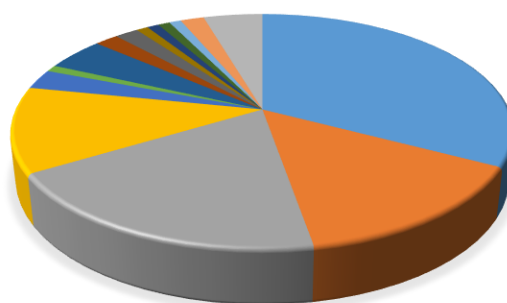
En el grupo de las 110 bacterias Gram negativas, hubo prevalencia de: *E. coli* (33), *Klebsiella pneumoniae* 15%, *Pseudomonas spp* 19 % *Enterobacter* ocupó el cuarto lugar (Fig 4 y 4.1)

Fig 4- Distribución por frecuencia de bacterias Gram (-) aisladas

Bacteria	Frecuencia	%
<i>Escherichia coli</i>	36	33%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	15%
<i>Pseudomonas spp</i>	21	19%
<i>Enterobacter cloacae/aerogenes</i>	13	12%
<i>Morganella morganii</i>	3	3%
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1%
<i>Acinetobacter jejuni</i>	5	5%
<i>Citrobacter freundii</i>	2	2%
<i>Kluyvera cryocrescens</i>	2	2%
<i>Neisseria Meningitidis</i>	1	1%
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	1%
<i>Salmonella</i>	1	1%
<i>Serratia marcences</i>	1	1%
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	2	2%
<i>Stenotrophomonas maltophila</i>	5	5%
Total	110	100%

Fig 4. 1

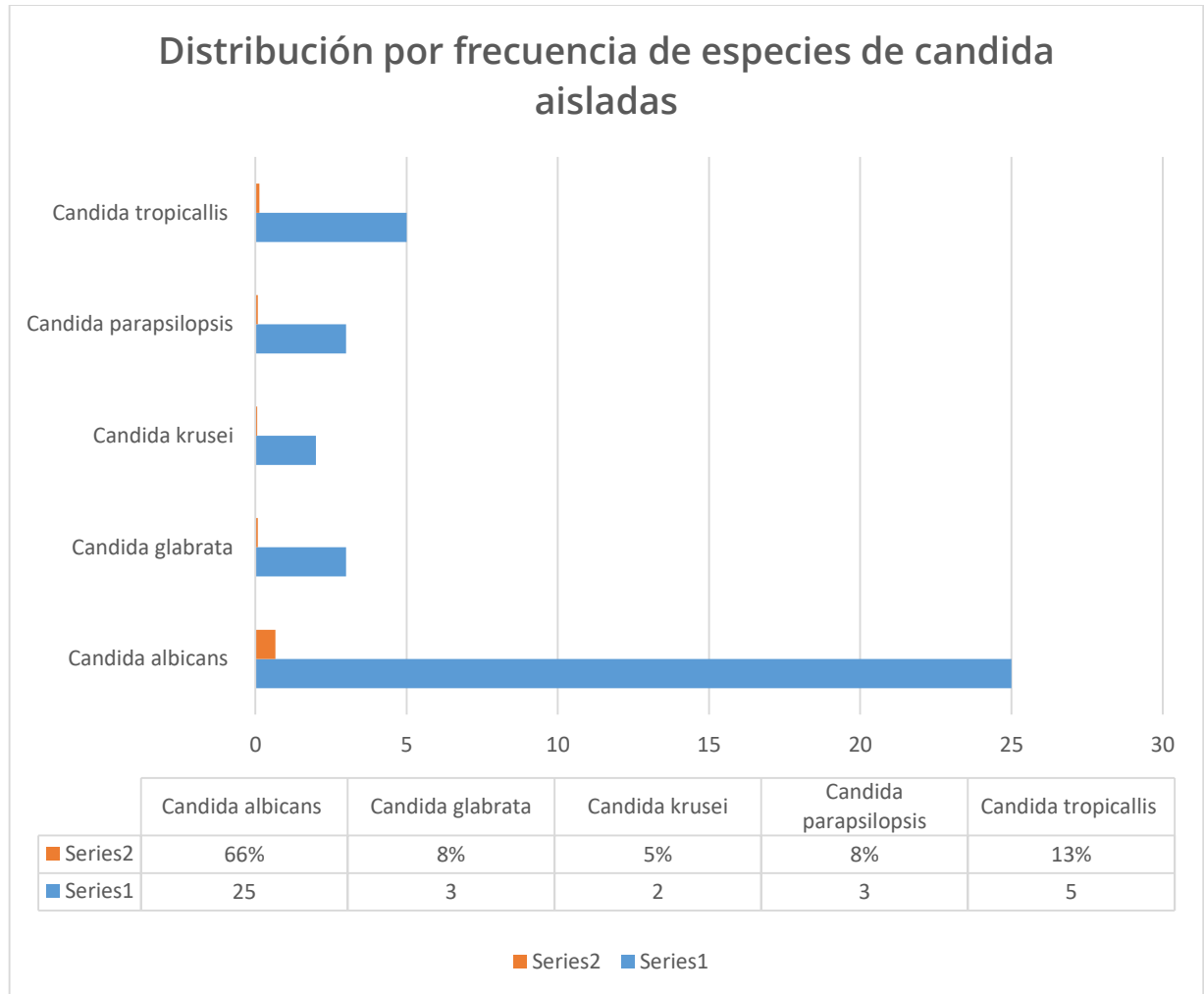
DISTRIBUCIÓN POR FRECUENCIA DE BACTERIAS GRAM (-) AISLADAS



- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas spp*
- *Enterobacter cloacae/ aerogenes*
- *Morganella morganii*
- *Proteus vulgaris*
- *Acinetobacter jejuni*
- *Citrobacter freundii*
- *Kluyvera cryocrescens*
- *Neisseria Meningitidis*
- *Alcaligenes faecalis*
- *Salmonella*
- *Serratia marcences*
- *Sphingomonas paucimobilis*
- *stenotrophomonas maltophila*

Respecto al aislamiento de hongos se aislaron especies de *Cándida* predominando *Cándida albicans* en un 66% seguido de *Candida tropicalis* (Fig.5)

Fig. 5 Distribución por frecuencia de especies de candida aisladas



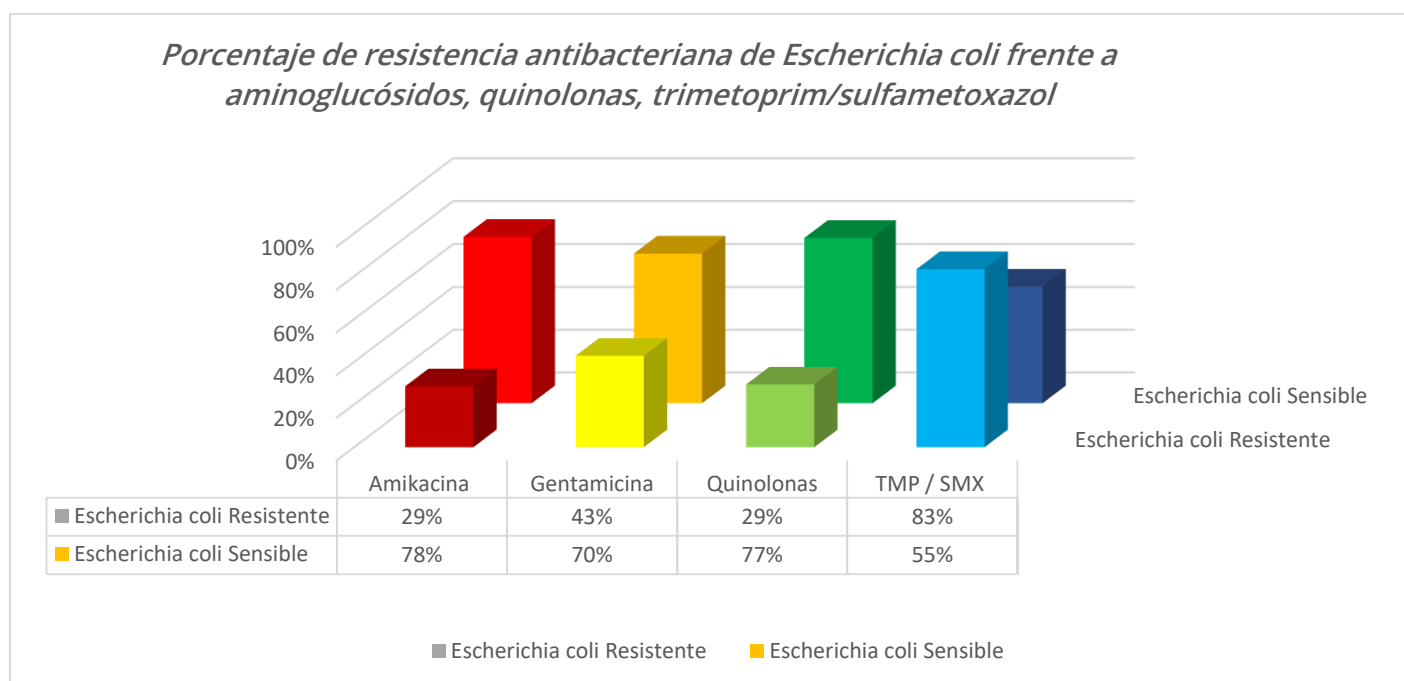
Fuente: Cédula de recolección de datos: cultivos realizados en el área de UTIP Hospital del niño DIF en el periodo Junio 2013 - Junio 2016

Se analizó la resistencia de las principales bacterias aisladas frente a diferentes antibióticos. Como se muestra en las siguientes graficas dentro del grupo de Gram negativos, E. coli mostró una resistencia del 63% a cefotaxima y más del 50% de las cepas fueron resistentes a Cefepime, sin embargo muestra una sensibilidad del 86 – 92 % a Carbapenemicos. En cuanto a los aminoglucósidos, fue sensible a la amikacina en un 26% sin embargo, el 8% fue resistente a la gentamicina. Así mismo, el 8% se mostró resistente frente a trimetoprim/sulfametoxazol. (Fig 6, 7)

Klebsiella spp. mostró resistencia del 100 % a Ampicilina, Cefotaxima y 92 % a Ceftriaxona, y sensibilidad al 100 % a carbapenemicos. Dentro de los aminoglucósidos, 17% fue resistente a la amikacina y 22% a la gentamicina. La resistencia frente a quinolonas fue nula. (Fig. 6.1, 7.2)

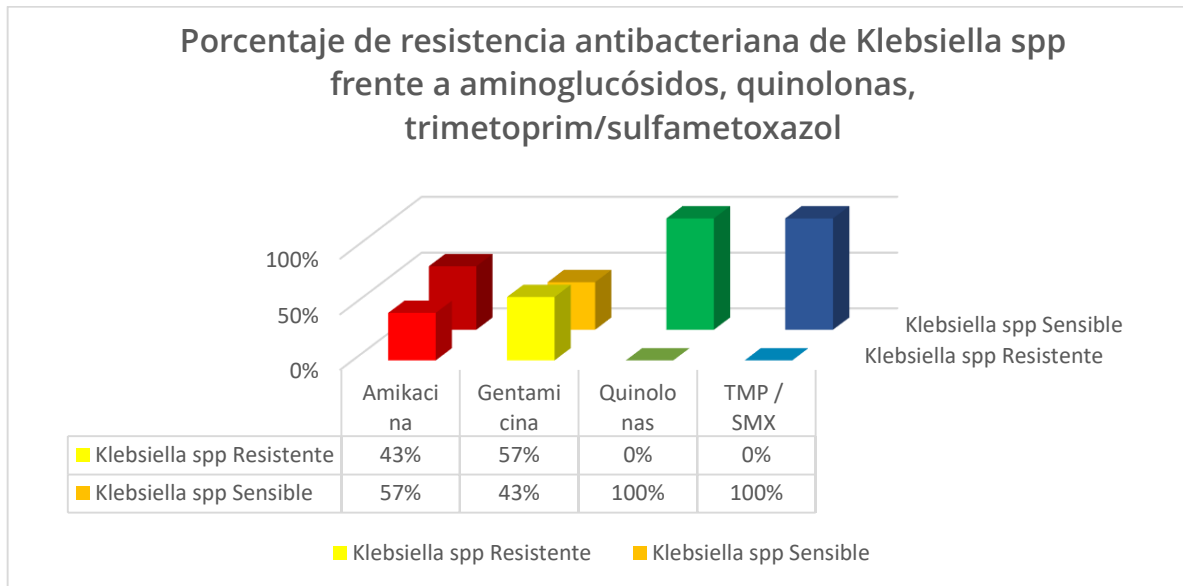
Pseudomonas spp. mostró resistencia del al 100 % a cefalosporinas de tercera generación y sensibilidad mayor al 90 % para Piperazilina/Tazobactam y carbapenemicos . Respecto a los aminoglucósidos, no mostro resistencias. La resistencia frente a quinolonas fue nula. (Fig 6.2, 7.2)

Fig. 6. Porcentaje de resistencia antibacteriana de *Escherichia coli* frente a aminoglucósidos, quinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol



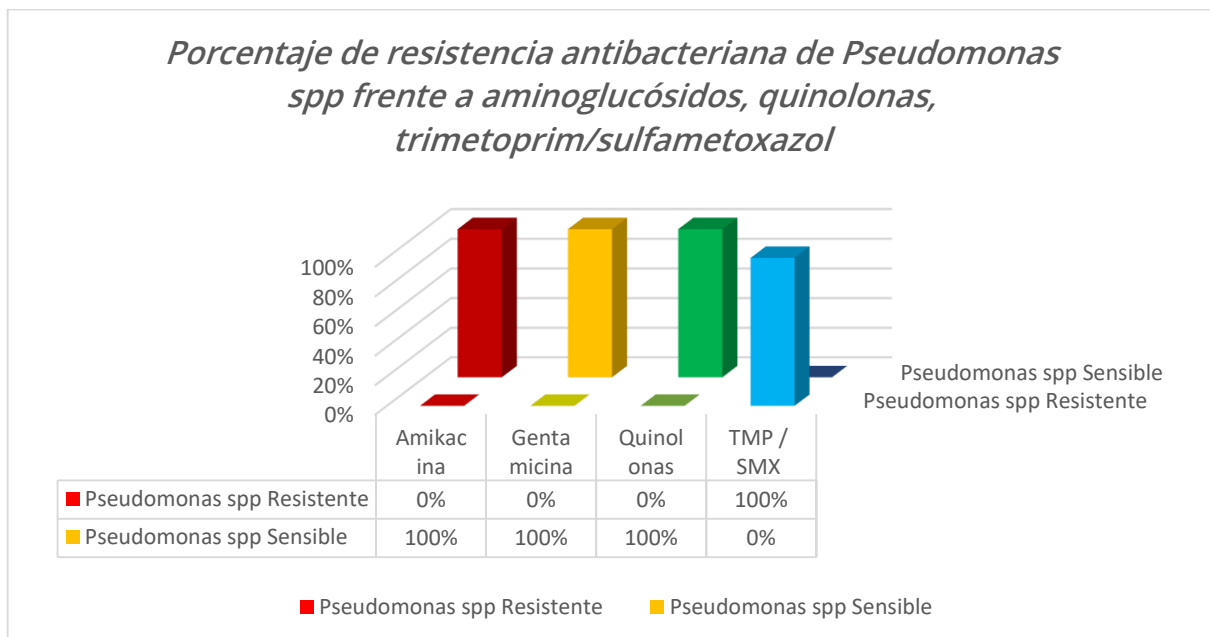
Fuente: Cédula de recolección de datos: cultivos realizados en el área de UTIP Hospital del niño DIF en el periodo Junio 2013 - Junio 2016

Fig. 6.1 *Porcentaje de resistencia antibacteriana de Klebsiella frente a aminoglucósidos, quinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol*



Fuente: Cédula de recolección de datos: cultivos realizados en el área de UTIP Hospital del niño DIF en el periodo Junio 2013 - Junio 2016

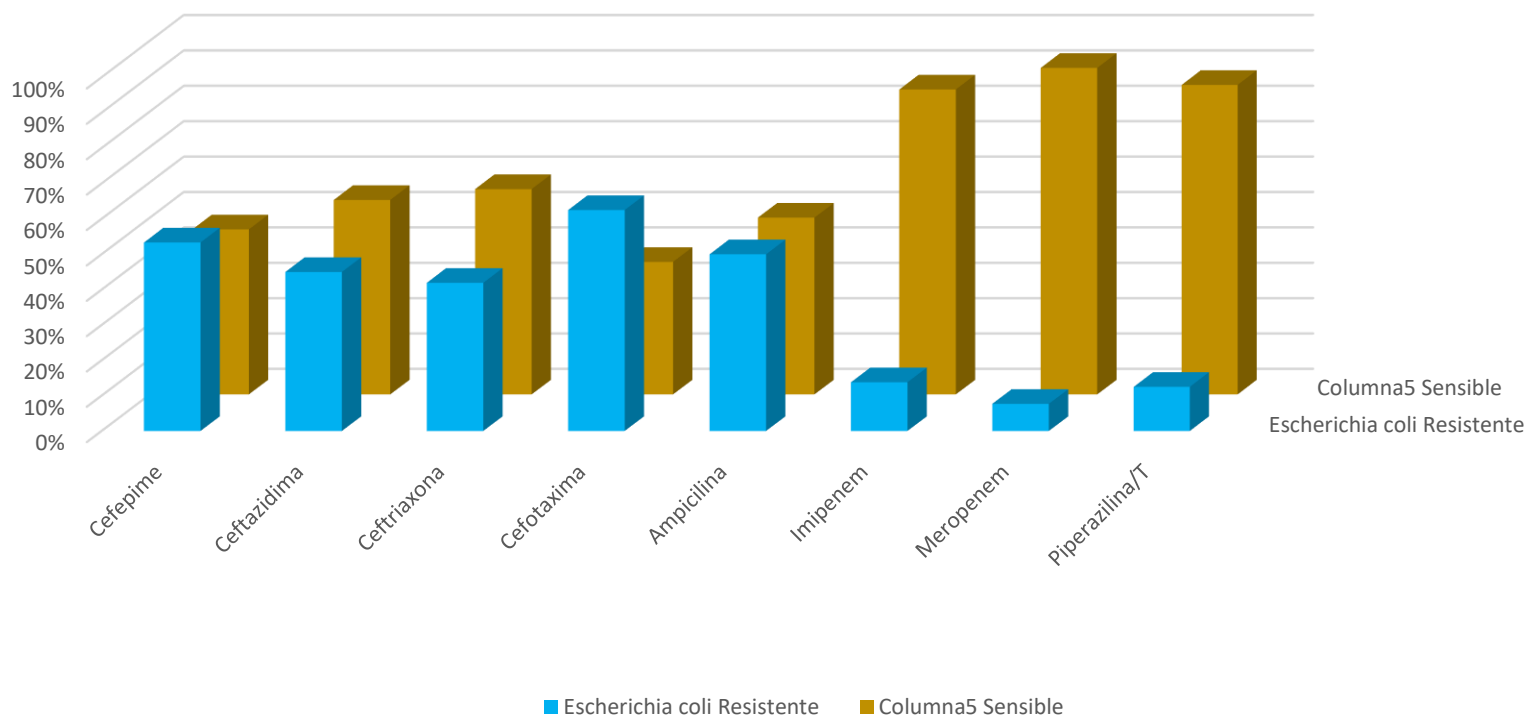
Fig 6.2 *Porcentaje de resistencia antibacteriana de Pseudomonas spp frente a aminoglucósidos, quinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol*



Fuente: Cédula de recolección de datos: cultivos realizados en el área de UTIP Hospital del niño DIF en el periodo Junio 2013 - Junio 2016

Fig. 7 Porcentaje de resistencia antibacteriana de E. coli frente a cefalosporinas carbapenémicos y piperacilina/Tazobactam

Porcentaje de resistencia antibacteriana de E. coli frente a cefalosporinas carbapenémicos y piperacilina/Tazobactam

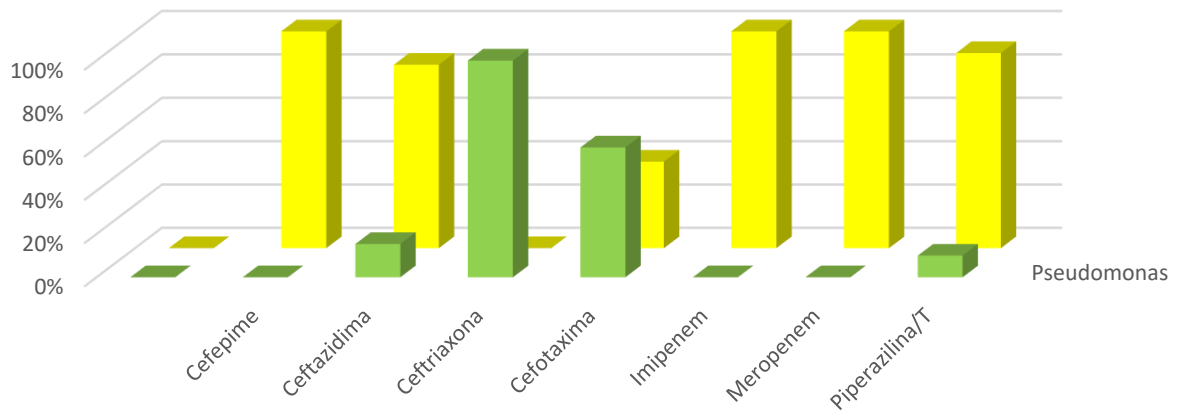


	Escherichia coli	
	Resistente	Sensible
Cefepime	53%	47%
Ceftazidima	45%	55%
Ceftriaxona	42%	58%
Cefotaxima	63%	38%
Ampicilina	50%	50%
Imipenem	14%	86%
Meropenem	8%	92%
Piperazilina/T	13%	88%

Fuente: Cédula de recolección de datos: cultivos realizados en el área de UTIP Hospital del niño DIF en el periodo Junio 2013 - Junio 2016

Fig. 7.1 Porcentaje de resistencia antibacteriana de *Pseudomonas* spp frente a cefalosporinas carbapenémicos y piperacilina/Tazobactam

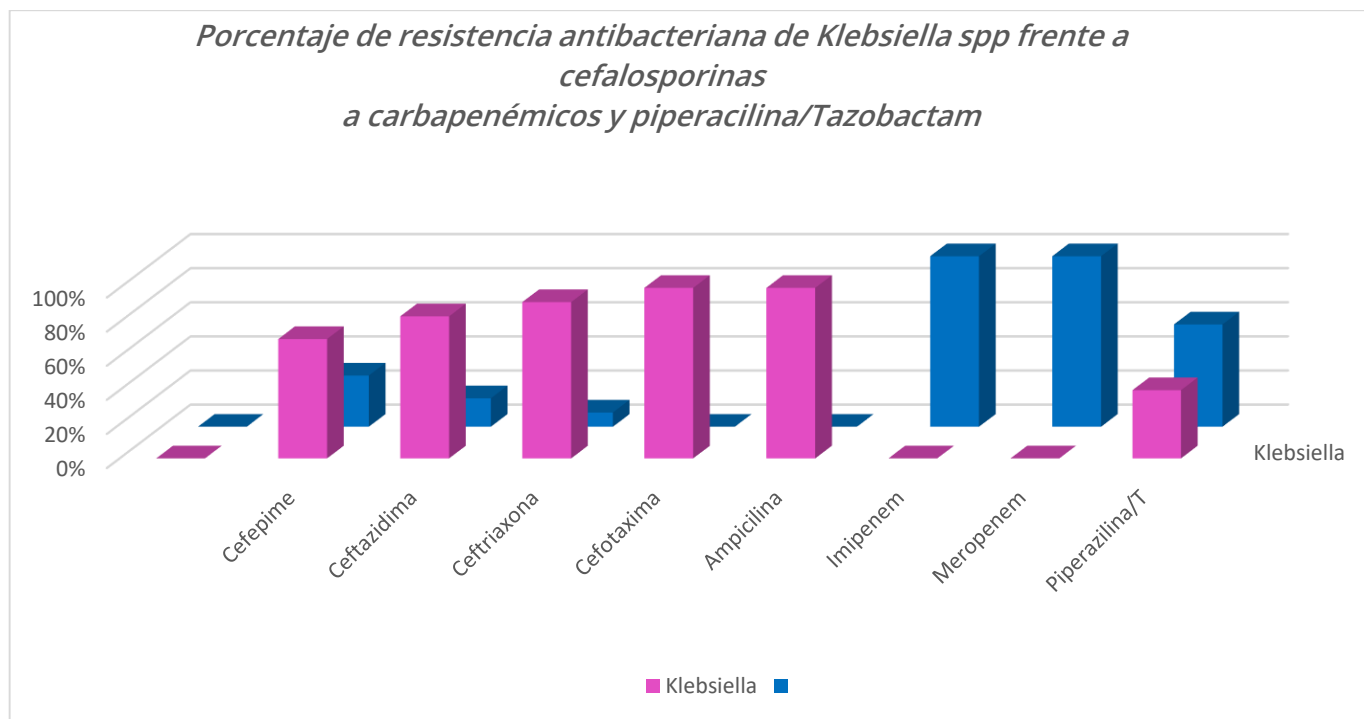
Porcentaje de resistencia antibacteriana de Pseudomonas frente a cefalosporinas a carbapenémicos y piperacilina/Tazobactam



Pseudomonas spp		
	<i>Resistente</i>	<i>Sensible</i>
Cefepime	0%	100%
Ceftazidima	15%	85%
Ceftriaxona	100%	0%
Cefotaxima	60%	40%
Imipenem	0%	100%
Meropenem	0%	100%
Piperazilina/T	10%	90%

Fuente: Cédula de recolección de datos: cultivos realizados en el área de UTIP Hospital del niño DIF en el periodo Junio 2013 - Junio 2016

Fig. 7.2 Porcentaje de resistencia antibacteriana de Klebsiella spp frente a cefalosporinas carbapenémicos y piperacilina/Tazobactam



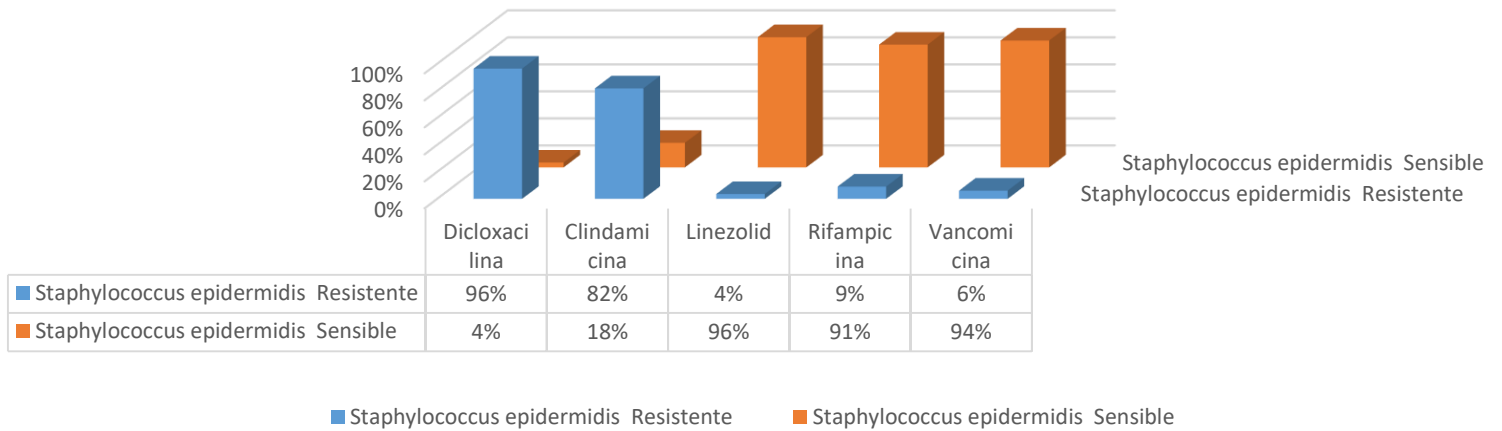
	Klebsiella spp	
	Resistente	Sensible
Cefepime	70%	30%
Ceftazidima	83%	17%
Ceftriaxona	92%	8%
Cefotaxima	100%	0%
Ampicilina	100%	0%
Imipenem	0%	100%
Meropenem	0%	100%
Piperazilina/T	40%	60%

Fuente: Cédula de recolección de datos: cultivos realizados en el área de UTIP Hospital del niño DIF en el periodo Junio 2013 - Junio 2016

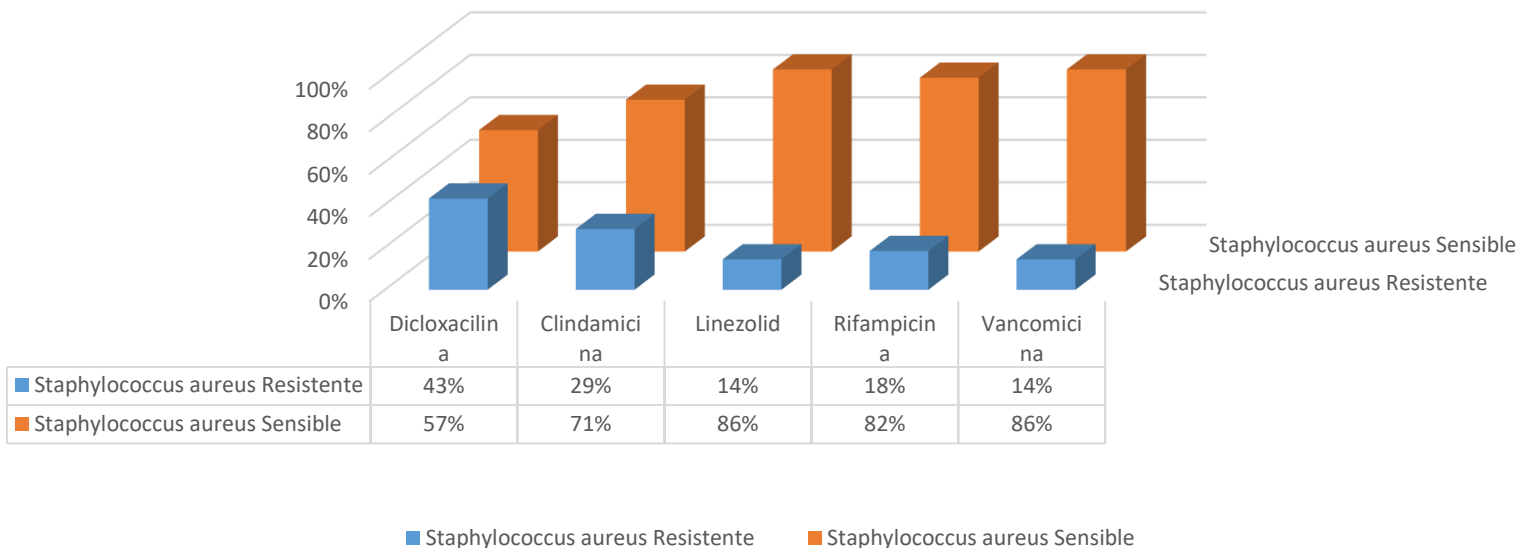
En cuanto a las bacterias Gram positivas, más del 95% de los *Staphylococcus epidermidis* aislados fueron resistentes a la oxaciclina. El 9% se mostró resistente a rifampicina. La resistencia para linezolid fue del 4%, menor que a vancomicina 6% (Fig 8)
 El *Staphylococcus aureus* fue resistente a la oxaciclina en el 43% de los casos. La resistencia para clindamicina fue mayor al 20%. La menor resistencia se observó para Rifampicina y vancomicina (Fig 8.1)

Figura 8. Porcentaje de resistencia antibacteriana de los *Staphylococcus epidermidis*

Porcentaje de resistencia antibacteriana de los *Staphylococcus epidermidis*



Porcentaje de resistencia antibacteriana de los *Staphylococcus aureus*



DISCUSIÓN

Las enfermedades infecciosas son un problema de salud en todo el mundo debido principalmente a cambios en su comportamiento epidemiológico en todos los grupos etarios.

En la unidad de Terapia Intensiva del Hospital del niño DIF se registraron aislamientos de microorganismos en 77 de cada 100 cultivos, lo que corresponde a aislamiento de microorganismos en 47 de cada 100 pacientes hospitalizados en el área de terapia intensiva pediátrica.

El uso y abuso indiscriminado de antibióticos favorece la presión selectiva de bacterias llevándolas a presentar multirresistencia frente a una gran cantidad de grupos de antibióticos que se habían venido utilizando previamente con adecuada efectividad.

Es importante considerar que las bacterias resistentes coexisten con la biota habitual del huésped y han sido seleccionadas como resultado de una exposición a antibióticos pudiendo llegar a ser bacterias predominantes. Esta colonización durante la hospitalización es más común que la resistencia de las bacterias por mutaciones de novo.

En nuestro hospital, la positividad en los cultivos realizados durante 3 años en el área de terapia intensiva fue elevada respecto a otros hospitales de segundo y tercer nivel, sin embargo cabe destacar que si bien los cultivos resultaron positivos durante la estancia en UTIP, la mayoría de los pacientes cuentan con historia previa de hospitalización en otra área del hospital.

En nuestro hospital no contamos con protocolos estandarizados que guíen la ruta diagnóstica de patologías infecciosas en base a estudios microbiológicos y a la poca o nula importancia que se le da a la exposición de los pacientes a esquemas antimicrobianos previos para la toma de hemocultivos. También podría influir el número de hemocultivos realizados a cada paciente, ya que en su mayoría sólo se toma una muestra y la recomendación internacional para la detección de infecciones de torrente sanguíneo sugiere la toma de tres a cuatro muestras de sangre para cultivo (Dellinger, M. Levi, & Rode, 2012)

Además habrá que considerar que la dilución óptima de sangre para lograr una buena recuperación de microorganismos y controlar el efecto bactericida del suero es de 1:5 a 1:10; en nuestro medio contamos con frascos para hemocultivos pediátricos de 20mL en los que la muestra sanguínea mínima debería ser de 2ml para lograr la concentración mínima necesaria para un desarrollo microbiológico confiable, aunque se ha descrito que en recién nacidos y lactantes, una dilución de 1:100 puede detectar el crecimiento de 2/30 microorganismos/mL. (De Cueto & Pascual, 2007)

Sin embargo, el personal de salud que labora en las instituciones no cuenta con suficiente capacitación y orientación sobre las características de las muestras microbiológicas en relación a los medios de cultivo y con gran

frecuencia se desconoce las condiciones para el transporte e incubación oportuna de los medios de cultivo ya inoculados.

Los reportes epidemiológicos de infecciones nosocomiales en hospitales de alta especialidad, se reporta un predominio de bacilos Gram positivos en aislamientos microbiológicos (Limon Saldaña, 2010)

En nuestro estudio se consideraron únicamente las bacteriemias, donde observamos que al igual que en otros hospitales de alta especialidad en nuestro país, las bacterias Gram positivas ocupan el primer lugar de aislamientos en hemocultivos, prevaleciendo el *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN). Esta diferencia podría deberse al grado de complejidad de las patologías que se manejan en cada institución que obliga al uso de antibióticos de amplio espectro.

La literatura científica menciona que los aislamientos de SCN se deben a contaminación de la muestra, motivo por el cual se considera pertinente la toma de al menos dos hemocultivos en tiempos y sitios distintos para corroborar bacteriemia, sin embargo, hay que considerar que la totalidad de nuestros pacientes cuentan con dispositivos vasculares y están propensos a infecciones originadas por la flora bacteriana residente de la piel como son los cocos Gram positivos, por lo que no es posible inferir con los datos que contamos que el gran número de aislamientos de SCN sean consecuencia de contaminación en las muestras.

Las bacterias Gram negativas que se identificaron con mayor frecuencia correspondieron al grupo de enterobacterias, principalmente *E. coli* y *Klebsiella*, así como bacilos Gram negativos no fermentadores del grupo de *Pseudomonas*.

Tal como lo describe la literatura, estas bacterias ocuparon los primeros lugares en los aislamientos realizados en terapias intensivas, probablemente debido a los requerimientos de manejo y monitoreo invasivo en los pacientes críticos, ya que por tratarse de bacterias de microbiota transitoria que requieren ambientes húmedos (soluciones intravenosas, aspirados bronquiales, nutriciones parenterales), fácilmente pueden ser inoculadas y causar incluso brotes nosocomiales.

En el análisis de la distribución microbiológica en nuestro hospital, encontramos que la mayoría de los hemocultivos positivos se recuperaron en las terapias intensivas, hecho que coincide con múltiples estudios realizados en unidades de cuidados intensivos del país. Este fenómeno se explica por sí solo al considerar que la situación clínica de estos pacientes obliga a la utilización de recursos invasivos como catéteres, cánulas endotraqueales, ventilación asistida, alimentación parenteral, utilización de antibióticos, entre otros.

Al analizar las resistencias antimicrobianas, se demostró que los *Staphylococcus coagulasa negativos* son altamente resistentes a la oxaciclina, fenómeno esperado por los mecanismos de resistencia intrínseca conocidos de dicho microorganismo.

Cabe destacar que el *Staphylococcus aureus* mostró importante resistencia frente a oxaciclina, clindamicina, antibióticos que se habían sugerido como fármacos de primera elección para su erradicación.

Uno de los fármacos más utilizados en las terapias intensivas para infecciones nosocomiales es la vancomicina, hecho que se traduce en una resistencia incipiente del *Staphylococcus aureus* frente a dicho fármaco, observándose en el 14% de cepas en nuestro hospital. Lo anterior debe alertar a los clínicos porque representa una importante pérdida dentro de las herramientas antimicrobianas para tratar infecciones graves por esta bacteria.

En la resistencia para las bacterias Gram negativas, principalmente en *E. coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*, observamos que el hospital cuenta con cepas altamente resistentes para quinolonas y aminoglucósidos, dejando como única opción el uso de la amikacina y carbapenems. Esta circunstancia nos obliga a reconocer que tenemos bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE's) derivado del abuso de antibióticos de amplio espectro como son cefalosporinas de tercera generación, lo cual nos llevará al uso extendido y abuso de carbapenems, lo que ya se evidencia en nuestro estudio donde encontramos una resistencia incipiente a este grupo de antibióticos.

Pseudomonas aeruginosa mostró resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, tal como se ha reportado en otros hospitales de tercer nivel, donde el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación es frecuente para el manejo de infecciones nosocomiales, creando una presión selectiva en la sensibilidad frente a estos antibióticos.

En base a estos hallazgos, es posible concluir que uno de los problemas más grandes en nuestro hospital es la falta de estudios epidemiológicos relacionados con las infecciones nosocomiales que nos permitan establecer la prevalencia bacteriana en diferentes momentos y sus perfiles de resistencia, lo que nos conduce a decisiones terapéuticas erróneas que resultan poco eficaces para el control de las patologías infecciosas y por ende a la evolución no favorable del paciente, generando además una presión selectiva para el desarrollo de mecanismos extrínsecos de resistencia bacteriana.

Lo anterior hace que resulte urgente crear guías clínicas específicas de las distintas patologías infecciosas en base a los perfiles de sensibilidad microbiológica para normar la conducta diagnóstica y terapéutica más efectiva en cada paciente de acuerdo a la complejidad de la patología y del huésped. Aunado a esto, resulta de indiscutible importancia la implementación de programas epidemiológicos encaminados a la vigilancia del uso de antibióticos en nuestra institución, con lo que será posible lograr la restricción en la prescripción de antibióticos de amplio espectro.

Bibliografía

- Cercenado, E., & Saavedra Lozano, J. (2009). El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales. *An Pediatr Contin*, 214 - 217.
- Cañete, D. P. (. de . de 1997).
<http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/laboratorio/Hemocultivos.html>. Obtenido de <http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/laboratorio/Hemocultivos.html>:
<http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/laboratorio/Hemocultivos.html>
- Cercenado, E., & Cantón, R. (2010). Procedimientos en Microbiología Clínica. *Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades*, 57.
- Conly, J. M. (2004). Antimicrobial resistance – Judicious use is the key. *Can J Infect Dis Med Microbiol Vol 15 No 5*, 249-251.
- CRESPO, M. D. (2005). La resistencia bacteriana: ¿estamos preparados para detectarla? *ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE INFECTOLOGÍA*, 31-45.
- De cueto, M., & Pascual, A. (2007). El hemocultivo pediátrico: indicaciones y técnica. *An Pediatr Contin.* , 5(5):279-82.
- Dellinger, P., M. Levi, M., & Rode, A. (2012). *Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque*. ccmjournal.
- Dr. EDMUNDO RIVERO ARIAS, D. M. (1998). CARBAPENÉMICOS Y MONOBACTÁMICOS. *ACTA MEDICA*, 66-70.
- Federico Javier Ortiz Ibarra, I. M. (2005). El reto de la resistencia bacteriana en México: los beneficios de contar con una nueva alternativa de manejo antimicrobiano eficaz. *Medicina Interna de México*, 361 - 371.
- Ferrández Quirante O, G. C. (2005). Tratamiento de las infecciones por microorganismos productores de betalactamasas de. *FARMACIA HOSPITALARIA*, 352-353.
- Fortino Solórzano-Santos, M. M.-N. (1998). Resistencia de bacterias respiratorias y entéricas a antibióticos. *salud pública de México* , 511 - 516.
- Geo, B. F. (2014). *Microbiología medica Jawetz, Melnick y Adelberg*. .: McGraw-Hill.
- Lilia Benavides-Plascencia, M. e.-O. (2005). 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 de México*, 219 -216.
- Limon Saldaña, J. C. (2010). Microorganismos aislados más frecuentes y Microorganismos aislados más frecuentes y su sensibilidad en el Hospital para el Niño su sensibilidad en el Hospital para el Niño. *Arch Inv Mat Inf* , 19-24.

- M. V. García MV, G. M. (2005). Distribución de los patrones de sensibilidad de *Escherichia coli* intrahospitalario y extrahospitalario y los fenotipos de resistencia asociados durante el año 2005. *Rev Esp Quimioter*, 157 - 165.
- Manrique, C. F. (2012). *LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS, SIETE DÉCADAS DESPUÉS DE FLEMING*. Zaragoza: Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza.
- Medicina Interna de Mexico. (2009). *Medicina Interna de Mexico*, 6-8.
- Moises Morales Candido, N. B. (2015). *MANUAL PRÁCTICO DE ANTIMICROBIANOS*.
- Patiño C., D. (2003). ¿Por qué las bacterias se hacen resistentes a la acción de los antibióticos? *Umbral Científico*, núm. 3, 48-56.
- R.M, D. P. (1998). Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 58-67.
- RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, M. (2002:). Aminoglucósidos. *ENF INFECC Y MICRO*, 20-30.
- Rodríguez-Noriega E, L.-G. G.-M. (2014). La evolución de la resistencia bacteriana en México, 1973-2013. *Biomédica*, 181-190.
- Sandra Rincón¹, D. P. (2014). Resistencia a antibióticos de última línea en cocos Gram. *Biomedica*.