

Resistencias bacterianas en pacientes con bacteriemia. Experiencia de ocho años

María del Rosario Sánchez-Navarro,*
Luis Carlos Moreno-López,* Jesús I Simón-Domínguez**

RESUMEN

La emergencia y la diseminación de microorganismos resistentes a los antimicrobianos es causa de mortalidad en 17.5% de los pacientes con bacteriemias, varía por tipo de enfermedad y edad. En México, los principales microorganismos causantes de infecciones asociadas al cuidado de la salud son *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, causando una letalidad general de 36%. **Objetivo:** Determinar la incidencia de microorganismos causantes de bacteriemias en el Centro Médico ABC y evaluar los cambios en las resistencias bacterianas a los antibióticos en un periodo de ocho años. **Material y métodos:** Estudio del 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2007. Se recabaron los aislados de hemocultivos positivos. Se analizó el número de aislados por año y la susceptibilidad a los antibióticos. Se calculó la resistencia anual por microorganismo y por antibiótico. **Resultados:** Se analizaron 1,643 aislamientos en 1,275 pacientes. La incidencia de bacteriemias fue de 11.3 x 1,000 habitantes que ingresan al hospital. Los microorganismos más comunes fueron: *Escherichia coli* con resistencia antimicrobiana de 30.9 a 41.9%, *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia de 26.7 a 62%, *Enterococcus spp* con resistencia de 36 a 46% y *Staphylococcus aureus* con resistencia de 8 a 35%. **Conclusiones:** La resistencia bacteriana a los antimicrobianos en nuestra institución es superior a la reportada por otros estudios en México. Este estudio ayudará al médico clínico para establecer tempranamente la terapia antimicrobiana adecuada.

Palabras clave: Bacteriemia, resistencia bacteriana, hemocultivo.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de pacientes con bacteriemia se ha vuelto muy complicado por el incremento de las

ABSTRACT

*The emergence and spread of antimicrobial resistant microorganisms is the cause of death in 17.5% in patients with bacteremia, varies by type of illness and age. In Mexico the main organism responsible for infections associated with healthcare are *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*, causing an overall case fatality in 36%. Objective. Establish the incidence of microorganisms causing bacteremia at The ABC Medical Center, and to evaluate variations in bacterial resistances to the usually prescribed antibiotics. Material and methods: Study from january 1st 2000 to december 31th 2007. Positive blood cultures were collected. We analyzed the number of isolated species per year basis, considering also the individual sensibility to antibiotics. With these data, the annual resistance per microorganism and per antibiotic was calculated. Results: Sixteen hundred and forty three isolates were analyzed in 1275 patients. The incidence of bacteremia was 11.3 per 1000 people admitted to hospital. The commonest microorganisms in the isolates were *Escherichia coli* with antimicrobial resistance from 30.9 to 41.9%, *Pseudomonas aeruginosa* with resistance from 26.7 to 62% , *Enterococcus spp.* with resistance from 36 to 46% and *Staphylococcus aureus* with resistance from 8 to 35%. Conclusions: The resistance per microorganism to antimicrobials in our institution is higher than that reported by others studies in Mexico. Our study will help clinicians in their decision making scheme to establish an early and adequate antimicrobial therapy.*

Key words: Bacteremia, bacterial resistance, blood culture.

resistencias bacterianas a los antibióticos a lo largo del tiempo.^{1,2} Las bacteriemias asociadas a los cuidados en la atención de la salud (nosocomial) en pacientes críticos es causa de mortalidad en 17.5%,³ pero varía por tipo de enfermedad: hasta 24.5% en padecimientos oncológicos⁴ y de 20 a 40% en pacientes de edad avanzada.⁵ Sin embargo, esta mortalidad podría disminuir a 13.3% si se indica la terapia antimicrobiana apropiada.^{3,6}

La emergencia y diseminación de microorganismos resistentes a antibióticos representan un problema para las instituciones de salud públicas y

* Laboratorio Clínico, Centro Médico ABC.

** División de Laboratorios Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 12/01/10. Aceptado: 17/06/10.

Correspondencia: Dra. María del Rosario Sánchez Navarro
Centro Médico ABC, Departamento de Laboratorio Clínico
Sur 136 núm. 116, Col. Las Américas, 01120 México, D.F.
Email: chayitosn_20@yahoo.com.mx

privadas, pero varía por áreas geográficas.^{1,7} En los países de Latinoamérica la resistencia antimicrobiana va de 15.8 a 42.7% en bacilos Gram negativos y de 3.4 a 32.4% en cocos Gram positivos; en cambio, en Norteamérica la resistencia se invierte, siendo de 2.2 a 5.8% para bacilos Gram negativos y de 15.1 a 32.4% en cocos Gram positivos; a su vez, en Europa la resistencia es de 10.2 a 21.7% y de 3.8 a 27.7%, respectivamente.^{1,8} En México los principales microorganismos identificados causantes de infecciones asociadas al cuidado de la salud fueron *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, los cuales ocasionan una letalidad general de 36%, ocho veces mayor a la registrada en los estudios epidemiológicos de los Estados Unidos de Norteamérica de 1999 a 2005.⁹

La terapia empírica se utiliza de primera instancia para controlar las bacteriemias en pacientes hospitalizados, pero el uso indiscriminado incrementa el índice de resistencias antimicrobianas; por tanto, se tiende a emplear nuevos antibióticos de amplio espectro, para resolver la resistencia antimicrobiana, lo que conlleva a mayor prevalencia de resistencias antimicrobianas, lo que genera menos opciones terapéuticas para microorganismos multirresistentes.^{10,11}

Por ello, una prioridad de los sistemas de salud es contar con un sistema de vigilancia epidemiológica de resistencias antimicrobianas que permita conocer la epidemiología de cada institución y los patrones de resistencias antimicrobianas, así como determinar los datos demográficos por servicios clínicos, la morbilidad y mortalidad asociada, y sobre esa base establecer recomendaciones para el uso racional de antimicrobianos y medidas de prevención de infección que suelen ser específicos a la institución.^{12,13}

El objetivo de este estudio fue determinar la incidencia de microorganismos causantes de bacteriemias en el Centro Médico ABC y evaluar los cambios en las resistencias bacterianas a los antibióticos de uso habitual en un periodo de ocho años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y transversal del 1 de enero 2000 al 31 de diciembre de 2007 en el Centro Médico ABC. Fueron incluidos todos los he-

mocultivos de los cuales se recuperó algún microorganismo bacteriano. Se excluyen los aislados de pacientes que no se hospitalizaron y se eliminaron los aislados repetidos y aquellos probables contaminantes de piel, de las especies *Propionibacterium*, *Corynebacterium* y los del grupo de los *Staphylococcus coagulasa negativa*. Se consideraron representativos de bacteriemias aquellas bacterias obtenidas al menos en dos aislamientos diferentes con el mismo patrón de susceptibilidad a antibióticos y se consideró como un evento único de bacteriemia de acuerdo a los criterios de Huang S y colaboradores.¹² Bacteriemia se definió por la presencia de bacterias en los cultivos de sangre.

Para cada paciente se analizó: Edad, género, microorganismo aislado y la susceptibilidad a los antibióticos por año. En caso de más de un aislado por paciente con el mismo microorganismo y con el mismo patrón de susceptibilidad a los antibióticos, se incluyó sólo uno, para aquéllos con aislados diferentes se incluyeron todos y sus patrones de susceptibilidad.

Las muestras de sangre para los hemocultivos se depositaron en dos botellas BacT/ALERT® FA de Biomérieux, Inc. para microorganismos aeróbicos y anaeróbicos. Las botellas se incubaron por siete días en un equipo de detección automatizado Bact/Alert, la identificación de bacterias se realizó en un equipo automatizado Micro Scan Walk Away 96 por Dade-Behring, por método colorimétrico y la susceptibilidad a los antibióticos de las bacterias aeróbicas por método de concentración mínima inhibitoria (CMI), con dos diferentes paneles de antibióticos para bacilos Gram negativos y otro para cocos Gram positivos. Los puntos de corte de la CMI en $\mu\text{g/mL}$ para los antibióticos estudiados fueron, para cocos Gram positivos: Oxacilina ≤ 0.5 y vancomicina ≤ 2 para *S. aureus*; ampicilina 0.25-1 y vancomicina $\leq 2-4$ para *Enterococcus spp*. Para bacilos Gram negativos fueron: Amikacina ≤ 2 , cefalotina 4-16, cefepime ≤ 2 , cefazidima ≤ 1 , ciprofloxacina ≤ 0.25 e imipenem ≤ 0.5 para *E. coli*; amicacina $\leq 2-8$, cefepime $\leq 2-4$, cefazidima $\leq 1-4$, ciprofloxacina $\leq 0.25-1$ e imipenem 1-4 para *P. aeruginosa*.

El análisis de los resultados se realizó en una base de datos de Microsoft Excel creada para este

estudio mediante estadística descriptiva. Se analizó la incidencia de bacteriemias por año, el número de aislados por especie de microorganismos por año (2000-2007) y la susceptibilidad a antibióticos, se calculó la resistencia anual por microorganismo y por antibiótico. Se analizaron el patrón de comportamiento de los microorganismos por año y por antibiótico y las tendencias en los diferentes años, mediante análisis de ajuste de bondades, χ^2 con $p < 0.05$, indicando significancia estadística.

RESULTADOS

Durante los ocho años del estudio se tomaron 29,254 hemocultivos en 9,955 pacientes (promedio: 2.94). De éstos, se recuperaron 2,831 microorganismos y se analizaron 1,643 en 1,275 pacientes. Se excluyeron 1,188 aislados (41.9%), al considerarse, de acuerdo al criterio establecido, contaminantes y aislados repetidos (34.8%) y levaduras (7.1%).

La incidencia hospitalaria de bacteriemias fue de 9.6 x 1,000 habitantes que ingresan al hospital en el año 2000 y de 16.2 x 1,000 habitantes en el 2007 (Figura 1).

El porcentaje de hemocultivos positivos es de 9.7% (7.5-10.8%).

Cuadro I. Frecuencia de microorganismos y porcentaje por año en el Centro Médico ABC.

Microorganismo	2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Escherichia coli.</i>	33	18	41	21	50	21	51	29	46	25	79	38	64	28	74	27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	5	7	4	13	7	14	8	11	6	16	8	25	11	32	12
<i>Enterobacter spp</i>	16	9	9	5	3	2	3	2	7	4	3	1	9	4	9	3
<i>Klebsiella pneumoniae.</i>	14	8	13	7	5	3	5	3	7	4	8	4	8	4	3	1
<i>Candida albicans</i>	11	6	21	11	9	5	9	5	10	5	5	2	17	7	11	4
<i>Enterococcus spp</i>	18	10	10	5	10	6	9	5	13	7	12	6	16	7	31	11
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	5	9	5	7	4	7	4	14	7	15	7	5	2	18	6
<i>Acinetobacter spp</i>	2	1	5	3	4	2	4	2	10	5	6	3	7	3	7	3
<i>Candida no albicans</i>	5	3	9	5	7	4	4	2	18	10	12	6	18	8	18	6
<i>S. pneumoniae</i>	3	2	1	1	1	1	1	1	4	2	2	1	2	1	8	3
Total	185		198		177		174		187		208		228		277	

El grupo de edad más afectado fue el comprendido entre la sexta y novena década de la vida. Predominó en el género masculino en relación de 3:2.

De los 1,643 microorganismos analizados, *Escherichia coli* (438), *Pseudomonas aeruginosa* (127), *Enterococcus spp* (119) y *Staphylococcus aureus* (84) fueron los más frecuentes, como hallazgo *Candida albicans* (93).

La frecuencia de aparición de los diez principales microorganismos por año y el total de microorganismos analizados por año, se muestra en *el cuadro I*.

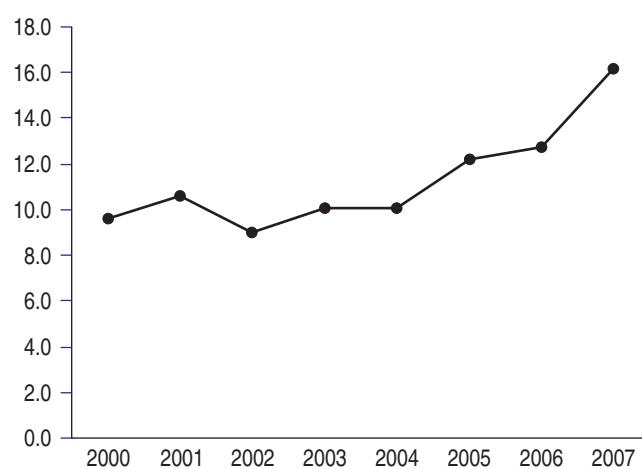


Figura 1. Incidencia hospitalaria de bacteriemias 2000-2007 por 1,000 habitantes que ingresan en el Centro Médico ABC.

En el grupo de los bacilos Gram negativos, *E. coli*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter spp* se presentaron con mayor frecuencia (*Cuadro II*).

La proporción de resistencias no varió en los ocho años del estudio para ninguno de estos microorganismos.

En el análisis individual de microorganismo y antibióticos, *E. coli* mostró resistencia para amicacina de 3% (1.4 a 5.4%), ampicilina de 78% (72 a 92%), cefalotina de 69% (55 a 82%), ciprofloxacina 55% (45 a 68%) e imipenem de 2% (0 a 6.8%). El incremento anual de resistencia tuvo impacto para cefepime (3.4 a 43.6%, $p < 0.0001$), ceftriaxona (3.4 a 35.1%, $p < 0.0001$), levofloxacina (41 a 64.9%, $p = 0.037$) y ticarcilina/ácido clavulánico (24 a 47.5%, $p = 0.005$).

P. aeruginosa mostró resistencia a amicacina de 35.5% (12 a 62%), cefepime de 47% (27 a 62%), ceftazidima de 50% (33 a 69%), ciprofloxacina de 37.2% (22 a 56%), piperacilina/tazobactam de 25% (12 a 68%) y para imipenem se encontró incremento anual de resistencia del 22% en 2000 al 38% en el 2007 ($p = 0.991$).

Enterobacter spp mostró resistencia a cefepime de 27.6% (11 a 57%), ceftazidima de 28% (22 a 36%), ceftriaxona de 29% (33 a 44%) e imipenem de 12.7%.

Stenotrophomonas maltophilia (23) y *Acinetobacter spp* (45), a pesar de contar con número escaso de aislamientos, han mostrado una tendencia incrementada en la frecuencia de aparición en los últimos tres años y es importante señalar que la resistencia bacteriana a los antibióticos de amplio espectro de estos microorganismos es muy alta de 60 a 77% para *S. maltophilia* y de 21 a 54% para *Acinetobacter spp*. Con resistencia a imipenem de 75 a 100% para *S. maltophilia*, y de 0 a 50% con *Acinetobacter spp*.

Para el grupo de los cocos Gram positivos, *S. aureus* mostró una resistencia global anual de 13 a 35%, la resistencia a oxacilina fue del 21 (0 a 54%). No existe resistencia a vancomicina.

Para *Enterococcus spp* la resistencia global anual fue de 36 a 46%, con resistencia a ampicilina de 19% (0 a 33%). La resistencia a vancomicina sólo se presentó en dos aislamientos en el 2004, representando para ese año una resistencia de 8%.

DISCUSIÓN

El porcentaje de positividad de los hemocultivos de 9.6% es muy semejante al reportado por Huang y colaboradores de 9.9%, en un estudio donde participaron 13 hospitales de Estados Unidos.

Al igual que para otros centros de América Latina, los bacilos Gram negativos representaron la mayoría de los aislados causantes de bacteriemias, el microorganismo más prevalente fue *E. coli*, que es el microorganismo que causa la mayoría de las bacteriemias en México, de acuerdo a lo reportado por Sader y colaboradores y por Pfaller.

La frecuencia de todos los microorganismos mostró incremento año con año durante los ocho años del estudio; pero, de la misma forma, aumentó el número de hemocultivos solicitado y el número de pacientes a los que se les solicita.

A pesar de que la resistencia anual global por microorganismo mostró un comportamiento muy similar durante los ocho años del estudio, se puede apreciar que las resistencias a los antibióticos sí varía demográficamente. La resistencia bacteriana a antibióticos en bacilos Gram negativos mostró que la resistencia en *E. coli* para ciprofloxacina fue de 57.9% versus 2.9% reportado por Huang y colaboradores. Para *P.*

Cuadro II. Porcentaje de resistencia anual global en bacilos Gram negativos.

Microorganismo	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	p
<i>Escherichia coli</i>	31	34	39	32	40	42	37	41	0.30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	53	32	45	27	44	62	43	45	0.63
<i>Klebsiella spp</i>	22	31	23	17	15	13	14	23	—
<i>Enterobacter spp</i>	36	35	—	—	49		36	42	0.98

Cuadro III. Principales resistencias bacterianas por antibiótico.

Resistencia por antibiótico %	Presente estudio México	Sader et al México ⁸	Huang et al EU ¹²
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Oxacilina	21.0	9.2	22.4
Vancomicina	0.0	—	—
<i>Enterococcus spp</i>			
Vancomicina	0.0	0.0	44.9
<i>Escherichia coli</i>			
Ciprofloxacina	57.9	—	2.9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
Imipenem	31.4	15.4	9.8
Ceftazidima	50.0	19.2	11.4
Ciprofloxacina	37.2	53.8	16.5
Cefepime	47.0	0.0	—
Amicacina	35.5	50.0	—
<i>Acinetobacter</i>			
Imipenem	22.6	—	10.0

aeruginosa la resistencia a imipenem fue de 31.4% mayor a la reportada por Sader y asociados en México y a la reportada por Huang y colaboradores de 15.4 y 9.8%, respectivamente. Para ceftazidima la resistencia fue de 46.7, 19.2 y 11.4%, respectivamente; para ciprofloxacina, la resistencia fue de 38, 53.8 y 16%, respectivamente. La resistencia a cefepime fue de 47% versus 0% reportado por Sader.

La resistencia por *S.aureus* a oxacilina en este estudio fue de 20.8 frente a 30.6% reportada por Sader en América Latina, 22.4% reportado por Huang y colaboradores, 27.7% en Europa según Biedenbach y asociados. No existe resistencia a vancomicina al igual que lo reportado por Guzmán-Blanco en un estudio de América Latina que incluyó a México en 1997.

En esta serie no observamos resistencia de *Enterococcus spp* a vancomicina; sólo en el 2004 dos aislamientos fueron resistentes, lo cual representó el 8% para ese año, Huang y colaboradores reportan 44.9% de resistencia por *Enterococcus faecium*; Biedenbach y asociados informan 3.2% para América Latina, 15% para Norteamérica y 11% para Europa (*Cuadro III*).

El Centro Médico ABC ha pasado de ser un hospital general a un hospital de alta especialidad, por lo que la complejidad de procedimientos y la gravedad de las enfermedades cada día es mayor, aumentando la morbilidad y mortalidad de los pacientes con mayor estancia intrahospitalaria, infecciones adquiridas dentro del hospital y edad avanzada. El grupo de edad más afectado en este estudio fue el de sujetos entre la sexta y novena décadas de la vida.

Este estudio ayudará a la toma de decisiones del médico clínico para establecer tempranamente la terapia antimicrobiana adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler ML et al. Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections in the USA, Canada and Latin America. Internat J Antimicrob Agents 2000; 13: 257-271.
2. Sostarich AM, Zolldann D, Haefner H, Luetticken R, Schulze-Roebecke R, Lemmen SW. Impact of multiresistance of Gram-negative bacteria in bloodstream infection on mortality rates and length of stay. Infection 2008; 36: 31-35.
3. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). Diag Microbiol Infect Dis 2004; 50: 59-69.

4. Velasco E, Byington R, Martins CA, Schirmer M, Dias LM, Goncalves VM. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology, and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 137-143.
5. Leibovici L. Bacteremia in the very old. Features and treatment. *Drugs-Aging* 1995; 6: 456-464.
6. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirret S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584-602.
7. Marschall J, Agniel D, Fraser V, Doherty J, Warren D. Gram-negative bacteremia in non-ICU patients: Factors associated with inadequate antibiotic therapy and impact on outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 1376-1383.
8. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ. Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin America medical centers. *Diag Microbiol Infect Dis* 2003; 44: 273-280.
9. Dirección General de Epidemiología, SSA México. Microorganismos identificados en infecciones nosocomiales, México, 2004. 2005.
10. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Kluger KC. Survey of blood stream infections attributable to Gram-positive cocci: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and Latin America from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diag Microbiol Infect Dis* 1999; 33: 283-297.
11. Guzman-Blanco M, Casellas JM, Sader HS. Bacterial Resistance to antimicrobial agents in Latin America. *Infect Dis Clin N Am* 2000; 14.
12. Huang SS, Labus BJ, Samuel MC, Wan DT, Reingold AL. Antibiotic resistance patterns of bacterial isolates from blood in San Francisco County, California, 1996-1999. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 195-201.
13. MacGowan AP. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: ii105-ii114.