



Resistencia a los antimicrobianos de agentes causales de las principales infecciones nosocomiales

Héctor Daniel Salazar-Holguín,^a María Elena Cisneros-Robledo^b

Antibiotic resistance by nosocomial infections' causal agents

Background: The antibiotic resistance by nosocomial infections (NI) causal agents constitutes a seriously global problematic that involves the Mexican Institute of Social Security's Regional General Hospital 1 in Chihuahua, Mexico; although with special features that required to be specified and evaluated, in order to concrete an effective therapy.

Methods: Observational, descriptive and prospective study; by means of active vigilance all along 2014 in order to detect the nosocomial infections, for epidemiologic study, culture and antibiogram to identify its causal agents and antibiotics resistance and sensitivity.

Results: Among 13527 hospital discharges, 1079 displayed NI (8 %), standed out: the related on vascular lines, of surgical site, pneumonia and urinal track; they added up two thirds of the total. We carried out culture and antibiogram about 300 of them (27.8 %); identifying 31 bacterian species, mainly seven of those (77.9 %): *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae*; showing multiresistance to 34 tested antibiotics, except in seven with low or without resistance at all: vancomycin, teicoplanin, linezolid, quinupristin-dalfopristin, piperacilin-tazobactam, amikacin and carbapenems.

Conclusion: When we contrasted those results with the recommendations in the clinical practice guides, it aroused several contradictions; so they must be taken with reserves and has to be tested in each hospital, by means of cultures and antibiograms in practically every case of nosocomial infection.

Keywords	Palabras clave
Cross infection	Infección hospitalaria
Bacterial infections	Infecciones bacterianas
Drug resistance, microbial	Farmacorresistencia microbiana

Recibido: 27/05/2015

Aceptado: 10/12/2015

En abril del año 2014, la Organización Mundial de la Salud publicó su primer informe de carácter mundial (con base en datos de 114 países) acerca de la resistencia a los antimicrobianos y, particularmente, a los antibióticos; y que según el organismo, ha llegado a constituir una gran amenaza para la salud pública en todas las regiones del mundo. En el caso de las Américas, señaló como principales hallazgos: “una elevada resistencia de *Escherichia coli* a las cefalosporinas de tercera generación y a las fluorquinolonas”; y la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a estas cefalosporinas, “también es elevada y generalizada”; mientras que “hasta un 90 % de las infecciones por *Staphylococcus aureus* son resistentes a la meticilina; lo cual significa que el tratamiento con los antibióticos habituales no funciona”.¹

En Europa, sobre todo en pacientes críticos, se ha observado una mayor morbilidad por neumonía relacionada con ventilación mecánica, infección urinaria asociada a sondaje uretral y bacteriemia por líneas vasculares, destacando en su etiología: *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*. Asimismo, se detectó una multirresistencia antibiótica en todos ellos.²

En los Estados Unidos se estima que al menos 2 millones de personas adquieren infecciones graves por bacterias que son resistentes a uno o más de los antibióticos diseñados para combatirlas, ocasionando un mínimo de 23 mil defunciones por ello. Específicamente, destacan las resistencias en pacientes hospitalizados a: betalactámicos, incluidos carbapenémicos, por *E. coli*; a meticilina y vancomicina por *S. aureus*; y a múltiples antimicrobianos por *Acinetobacter* y *P. aeruginosa*. Por ello, estas cuatro bacterias fueron incluidas entre los diez principales riesgos de nivel grave en las infecciones hospitalarias.³

En el caso de México, se consideran las cuatro causas más frecuentes de infección nosocomial: de vías urinarias, de herida quirúrgica, neumonías y bacteriemias.⁴

De acuerdo con una guía de práctica clínica (GPC), siendo los Gram negativos (*E. coli*, *Klebsiella*, etc.) la flora más prevalente en infección nosocomial de vías urinarias asociada a sonda vesical, los antibióticos

^aServicio de Medicina no Familiar

^bLaboratorio clínico

Hospital General Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Chihuahua, Chihuahua, México

Comunicación con: Héctor Daniel Salazar-Holguín

Teléfono: (614) 230 5667

Correo electrónico: hector.salazar@imss.gob.mx

Introducción: la resistencia a antimicrobianos por agentes causales de infección nosocomial (IN) constituye un grave problemática global que involucra al HGR 1 del IMSS en Chihuahua, México; si bien con particularidades que requirieron especificarla y evaluarla, a fin de concretar una terapéutica eficaz.

Métodos: estudio observacional, descriptivo y prospectivo; se llevó a cabo mediante vigilancia activa durante 2014 para la detección de infecciones nosocomiales, su estudio epidemiológico, cultivo y antibiograma para identificar al agente causal y su resistencia a los antibióticos.

Resultados: de 13527 egresos hospitalarios, 1079 presentaron IN (8 por 100 egresos) y de ellas destacaron: de líneas vasculares, quirúrgicas, neumonía y de vías urinarias; sumando dos tercios del total. Se realizó

cultivo y antibiograma en 300 de ellas (27.8 %); identificando 31 especies bacterianas, siendo siete las principales (77.9 %): *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*; mostrando multirresistencia a 34 antibióticos probados, excepto en siete con baja o nula resistencia: vancomicina, teicoplanina, linezolid, quinupristina-dalfopristina, piperacilina-tazobactam, amikacina y carbapenémicos.

Conclusiones: al contrastar tales resultados ante las recomendaciones de las guías de práctica clínica, surgieron contradicciones; por lo que deben tomarse con reserva y ser probadas en cada hospital, mediante cultivos y antibiogramas en prácticamente todos los casos de infección nosocomial.

Resumen

recomendados son: fosfomicina, gentamicina y, en casos más severos o recidivantes, las cefalosporinas de tercera generación o fluoroquinolonas.⁵

En una revisión de la literatura científica, se observó que las infecciones de herida quirúrgica temprana (primeras 24 a 48 horas) normalmente son debidas a los estreptococos betahemolíticos de los grupos A o B; mientras que las más tardías son frecuentemente debidas a *S. epidermidis*, *S. aureus* y *E. coli*.⁶ Tienen un particular riesgo las cirugías con implantes, como las ortopédicas, cuyos principales agentes causales de infección nosocomial son: *Staphylococcus coagulase negativa* (36 %) y *S. aureus* (25 %), y otros patógenos comunes son *E. coli* y *P. aeruginosa* (4 % cada uno). Ante gérmenes Gram positivos, se recomienda un tratamiento oral prolongado de linezolid-rifampicina o de esta con trimetoprim-sulfametoxazol. Y en caso de Gram negativos, no existe la recomendación de algún antibiótico específico, recurriendo usualmente a cefalosporinas. En general, para patógenos resistentes se indican carbapenémicos. Con frecuencia del 4 %, se presenta *S. aureus* meticilino resistente; contra el que se recomienda un glucopéptido y/o cefalosporina, y está contraindicada vancomicina, debido a que los betalactámicos son más eficaces.⁷

En los casos de neumonía nosocomial y, específicamente, la asociada a ventilación mecánica, indica una GPC que deben considerarse microorganismos hospitalarios (bacilos Gram negativos o *S. aureus* resistente a meticilina) y, por ende, el tratamiento empírico debe estar acorde con el riesgo de infección por microorganismos multirresistentes. Cuando es bajo, se recomienda cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona). Y contra Gram negativos multidrogorresistentes, como *Pseudomonas spp.*, una terapia combinada.⁸

En general, los microorganismos más frecuentes en infección relacionada a catéter venoso son *Staphylococcus coagulase negativo*, *S. aureus*, enterobacterias y *Candida spp.* En el sitio de inserción, predominan bac-

terias Gram positivas (55-80 %) y negativas (7-45 %), sobre las levaduras (0-12 %). Y en los casos de bacteriemia relacionada a catéter es más frecuente *Staphylococcus coagulase negativo*, generalmente resistente a meticilina. Respecto del tratamiento, debe considerarse el uso empírico de vancomicina ante la posibilidad de este agente causal, y el uso de antimicrobianos combinados contra bacilos Gram negativos multirresistentes, como *P. aeruginosa*; sobre todo en pacientes neutropénicos o con sepsis, hasta contar con resultados de cultivos y pruebas de sensibilidad antimicrobiana.⁹

Empero, tales recomendaciones de antibioticoterapia pueden resultar fallidas, debido al desarrollo de resistencias por parte de los agentes causales de infección nosocomial.

Los antimicrobianos, y en particular los antibióticos, son substancias que atacan ciertos procesos vitales bacterianos, sobre todo los que utilizan enzimas o estructuras diferentes, ausentes o no comunes en las células eucariotas. Son cuatro sus principales blancos de ataque: la síntesis de la pared celular, de proteínas y ácidos nucleicos, vías metabólicas y la integridad de la membrana citoplasmática. Tales procesos y blancos caracterizan y diferencian a los antibióticos y, a la vez, definen la resistencia a ellos.^{10,11}

Las bacterias resisten los antimicrobianos merced a diversos mecanismos, ya innatos o adquiridos, siendo cuatro los generales: alteraciones en la molécula blanco, captación disminuida, enzimas inactivadoras y eliminación incrementada de los fármacos.¹²⁻¹⁴

Así, contra betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, etc.), por ejemplo, las bacterias han desarrollado betalactamasas; enzimas de función catalítica que, al hidrolizar el enlace químico del anillo betalactámico, inhibe la acción del antibiótico: impedir la síntesis de la pared celular, provocando lisis. El caso de *E. coli* es paradigmático al respecto, dada su capacidad de producir los cuatro grupos de tal enzima, incluyendo betalactamasas de

espectro extendido (BLEE);¹⁵ y específicamente en infecciones nosocomiales, de las que llega a ocasionar brotes epidémicos;¹⁶ incluso, se ha observado que tal resistencia bacteriana continúa incrementándose.^{17,}¹⁸ Fenómenos similares se han observado también en infecciones hospitalarias causadas por *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *E. cloacae*.¹⁹

En el Hospital General Regional No. 1 del IMSS en Chihuahua, México, en el año 2013 se detectó un total de 1042 infecciones nosocomiales, principalmente relacionadas con: líneas vasculares (25 %), de sitio quirúrgico (24 %), neumonía (14 %) y de vías urinarias (12 %). De 405 cultivos realizados, se identificó una mayoría de: *E. coli* (19.7 %), *S. aureus* (12.8 %), *P. aeruginosa* (10.3 %), *E. cloacae* (7.9 %), *Acinetobacter baumannii* (6.4 %), *K. pneumoniae* (5.1 %) y *Enterococcus faecalis* (3.7 %). En esta ocasión, solo se investigó la resistencia del principal agente causal de infecciones nosocomiales en el HGR No.1, *E. coli*, identificada en 80 de ellas (quirúrgicas, urinarias, pulmonares, vasculares); observándose su resistencia a 19 antimicrobianos de 24 muestreados: significativamente alta contra fluorquinolonas, carbapenémicos, monobactámicos y sulfonamidas; siendo excepcionales dentro de su grupo (muy alta sensibilidad): amoxicilina, cefepime y amikacina.²⁰

Con tales antecedentes y ante la posibilidad de formar parte de una problemática global, se decidió investigar durante el año 2014 la resistencia a antimicrobianos de los agentes causales de las principales infecciones nosocomiales en dicho hospital, a fin de definir las estrategias adecuadas para su prevención y control, en particular, farmacológico.

Métodos

Se optó por un estudio descriptivo, observacional y prospectivo; a partir de la detección en el HGR No. 1 de todos los casos de infección nosocomial durante el año 2014, mediante una vigilancia activa; realizando el estudio epidemiológico correspondiente y, siempre que fuera pertinente, cultivo y antibiograma. De tales casos, se hizo una doble selección: las infecciones mayoritarias y, de ellas, sus principales agentes causales; a fin de determinar su resistencia a los antibióticos disponibles en este Hospital (cuadro I).

Para los cultivos y antibiogramas de las infecciones nosocomiales detectadas, a fin de uniformar criterios y procedimientos adecuados para las mayores sensibilidad y especificidad posibles, se adoptaron las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, expuestos en sus Procedimientos en Microbiología Clínica; para cada uno de los pasos en este proceso: recogida

de muestras, transporte y conservación, recepción por el laboratorio, su procesamiento, medios de cultivo apropiados, inoculación, incubación, lectura e interpretación de resultados, con especial cuidado para la resistencia y sensibilidad antimicrobiana, y el reporte de los resultados.²¹

Resultados

Durante el año 2014 se detectó un total de 1079 infecciones nosocomiales en el antedicho Hospital General Regional No. 1. Entre ellas, destacaron cuatro por su mayor frecuencia: las relacionadas con líneas vasculares (21 %), de sitio quirúrgico (20.2 %), neumonía (17.3 %) y de vías urinarias (7.5 %); sumando dos terceras partes del total y, todas las demás, el 34 % restante.

En 300 casos de todas las infecciones nosocomiales (27.8 %) se realizó cultivo y antibiograma, identificando mayoritariamente bacterias (94.8 %) y una mínima parte de hongos (*Candida albicans* y *sp*, 5.2 %). A su vez, la mayoría de las bacterias fueron Gram negativas (60.9 %), entre las que destacaron los bacilos anaerobios facultativos (60.5 %); como *Escherichia coli*, y de los géneros *Enterobacter* y *Klebsiella*. Y los bacilos aerobios Gram negativos (39.5 %), fueron de los géneros *Pseudomonas* (68 %) y *Acinetobacter* (32 %). Respecto de las bacterias Gram positivas (39.1 %), en una gran porción fueron cocos (98.4 %), sobre todo del género *Staphylococcus* (72.1 %), y una muy pequeña, de bacilos (*Corynebacterium sp*, 1.6 %).

De tales géneros bacterianos, se identificó un total de 31 especies, entre las que destacaron con mayor frecuencia siete de ellas: *Staphylococcus aureus* (20 %), *Escherichia coli* (19.3 %), *Pseudomonas aeruginosa* (15.3 %), *Acinetobacter baumannii* (7.3 %), *Staphylococcus epidermidis* (7 %), *Klebsiella pneumoniae* (5.3 %) y *Enterobacter cloacae* (3.7 %). Estas siete bacterias sumaron el 77.9 %, frente a todas las demás (22.1 %). Empero, su importancia fue distinta, según el sitio de infección hospitalaria.

IN relacionadas con líneas vasculares

En las 227 infecciones relacionadas con líneas vasculares se aisló un total de 194 microorganismos pertenecientes a 28 especies bacterianas; destacando cuatro principales (42.8 % del total): *S. aureus* (22.5 %), *P. aeruginosa* (7.2 %), *S. epidermidis* (7.2 %) y *E. coli* (6.2 %).

Como se muestra en el cuadro II, todas estas bacterias han desarrollado una gran multirresistencia global: desde 55.5 % (*P. aeruginosa*), hasta 67.6 %

Cuadro I Antibacterianos probados^{10,11}

Blanco	Familia	Tipo	Fármaco
		A. Penicilinas:	Ampicilina
			Amoxicilina/ Ác. clavulánico
		Amplio espectro	Carbenicilina
			Oxacilina
			Piperacilina
		Espectro extendido	Piperacilina/ Tazobactam
			Ticarcilina/ Ác. clavulánico
		B. Cefalosporinas:	Cefalexina
		1a Generación	Cefalotina
		2a Generación	Cefuroxima
			Cefoxitina
			Cefotaxima
		3a Generación	Ceftazidima
			Ceftriaxona
		4a Generación	Cefepime
		C. Carabapenémicos	Imipenem
			Meropenem
		D. Monobactámicos	Aztreonam
			Vancomicina
		E. Glucopéptidos	Teicoplanina
			Amikacina
	1. Aminoglucósidos		Gentamicina
			Estreptomicina
	2. Tetraciclinas		Tetraciclina
			Doxiciclina
II. Síntesis de proteínas	3. Macrólidos		Eritromicina
	4. Cloranfenicol		Cloranfenicol
	5. Lincosamidas		Clindamicina
	6. Linezolidas		Linezolid
	7. Estreptograminas		Quinupristina
		2a generación	Ciprofloxacina
III. Síntesis de ácido nucleico	Fluroquinolonas	3a Generación	Levofloxacina
		4a Generación	Moxifloxacina
IV. Biosíntesis de folatos	Sulfonamidas	Trimetoprim	Trimetoprim/ Sulfametoxazol
		Sulfametoxazol	

(*S. aureus*); con variaciones notables respecto de las acciones inhibidoras de los antimicrobianos. Por ende, en el caso de las IN de líneas vasculares, estas bacterias son más eficientes contra los inhibidores de la síntesis de ácido nucleico (fluorquinolonas) y de la pared celular (betalactámicos), y menos contra los que inhiben la síntesis de proteínas y de folatos.

S. aureus presentó la mayor resistencia global a los antimicrobianos (67.6 %); sobre todo a fluorquinolonas, que inhiben la síntesis de ácido nucleico (90.9 %); seguidas por betalactámicos (inhibidores de la síntesis de la pared celular), con 57.6 %, y los bloqueadores de la síntesis de proteínas (47.7 %); siendo menor los que interfieren la biosíntesis de folatos (11.4 %).

En particular, se observó una máxima resistencia a: macrólidos y lincosamidas (eritromicina y clindamicina: 97.7 %), penicilinas (95.5 %; del 100 % para ampicilina), cefalosporinas (94.9 %; del 100 % a cefoxitina), carbapenémicos (93.2 %) y fluorquinolonas de tercera generación (levofloxacina: 90.9 %). Fue baja en el caso de tetraciclina (25 %) y mínima para linezolid y glucopéptidos (4.5 %), trimetoprim-sulfametoxazol (11.4 %) y quinupristina-dalfopristina (13.6 %); siendo estos últimos, por ende, los más eficaces en el tratamiento de IN relacionada con líneas vasculares.

La resistencia global de *P. aeruginosa* fue del 55.5 %; especialmente contra inhibidores de la síntesis de proteínas (72.4 %; cloranfenicol, 95.8 %), fluorquinolonas (58.3 %) y betalactámicos (52.8 %). Y salvo en dos cultivos con cero por ciento a carbénicilina, no se observó baja resistencia alguna; pues las mínimas fueron del 45.8 % (amikacina) y 47.8 % (aztreonam).

En los casos de *S. epidermidis*, la resistencia global se observó en más de dos tercios (65.2 %); destacadamente: betalactámicos (73 %), inhibidores de la biosíntesis de folatos (71.4 %) y fluorquinolonas (64.3 %); siendo intermedia (50 %) para los inhibidores de la síntesis de proteínas. Los valores máximos los obtuvieron: lincosamidas (100 %), penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos (92.9 %) y macrólidos (85.7 %). Por el contrario, fue mínima la resistencia contra: glucopéptidos (3.5 %, con cero de vancomicina), linezolidas y quinupristina-dalfopristina (7.1 %).

En las IN relacionadas con líneas vasculares, *E. coli* mostró una resistencia general a los antimicrobianos del 56.9 %; sobre todo contra los inhibidores de las síntesis de ácido nucleico (fluorquinolonas: 75 %) y de folatos (sulfonamidas: 75 %). Y fue intermedia contra los bloqueadores de la síntesis de proteínas (50 %) y de la pared celular (56.2 %). Los máximos valores fueron para ampicilina (100 %), cefotaxima (87.5 %), pipercilina, cefuroxima y aztreonam (83.3 %). Y se mostró mínima resistencia contra carbapenémicos (11.1 %), cefepime y amikacina (16.7 %).

En general, al considerar los cuatro principales agentes causales de IN relacionada con líneas vasculares, tan solo cuatro antibióticos mostraron las más bajas resistencias: glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), linezolid y quinupristina-dalfopristina.

IN de sitio quirúrgico

En las 218 IN de sitio quirúrgico se logró aislar 24 especies bacterianas causales. De estas, cuatro fueron mayoritarias (55.3 %): *E. coli* (26.7 %), *S. aureus* (14.3 %), *P. aeruginosa* (8.3 %) y *K. pneumoniae* (6 %).

Como se advierte en el cuadro II, la multirresistencia global de todas ellas fue muy considerable: de 60 a 73.8 %; variando según el mecanismo de acción de los antimicrobianos. En general y a diferencia de la IN relacionadas con líneas vasculares, en las de sitio quirúrgico, estas bacterias fueron más eficaces para contrarrestar a los inhibidores de la síntesis de folatos (sulfonamidas), que los inhibidores de la síntesis de proteínas.

Con una resistencia general a los antimicrobianos del 70.2 %, *E. coli* fue principalmente capaz de contrarrestar a los inhibidores de las síntesis de ácido nucleico (89.1 % a fluorquinolonas), de la pared celular (81.4 % a betalactámicos) y de folatos (78.3 % a trimetoprim-sulfametoxazol). Incluso la más baja, a los inhibidores de la síntesis de proteínas, casi alcanzó dos terceras partes (60.6 %). Así, fue máxima su resistencia a monobactámicos (100 % a aztreonam) y penicilinas (ampicilina 97.6 % y pipercilina 90.2 %). Y por el contrario, se observó la mínima resistencia a carbapenémicos (9.5 %) y amikacina (16.9 %) y pipercilina-tazobactam (28.9 %); siendo moderada contra cefepima (54.2 %) y gentamicina (60.5 %).

S. aureus presentó una resistencia general del 66.9 %; sobre todo contra los inhibidores de las síntesis del ácido nucleico (83.3 %) y de la pared celular (78.5 %). Fue moderada en el caso de la síntesis de proteínas (36.8 %) y nula (0 %) en la de folatos (trimetoprim-sulfametoxazol). En particular, resistió absolutamente (100 %) a: ampicilina, carbénicilina, cefalotina, cefoxitina, cefotaxima, ceftazidima, imipenem y cloranfenicol. Fue muy alta contra: clindamicina (95.4 %), eritromicina (90 %), oxacilina (89.5 %), amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima y ceftriaxona (86.4 % los tres). En contraste, fue muy baja frente a teicoplanina, quinupristina-dalfopristina (2.6 % ambos) y tetraciclina (10.8 %). Y no se observó resistencia alguna contra: vancomicina, aminoglucósidos, linezolid y ciprofloxacina. Así, en el caso de los inhibidores de la síntesis de pared celular, los betalactámicos, con resistencias mayoritarias de hasta 100 % o casi (penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos),

Cuadro II Porcentajes de resistencia a antimicrobianos por mecanismo de acción de agentes causales de infección nosocomial

Síntesis de pared celular				
AGENTE / IN	R.L.V.	Sitio QX	N. Nos	Vías urs
<i>A. baumannii</i>	-	-	88.9	-
<i>E. coli</i>	56.2	74.3	58.1	45.3
<i>E. cloacae</i>	-	-	-	74.5
<i>K. pneumoniae</i>	-	66.8	-	60.7
<i>P. aeruginosa</i>	52.8	56.4	59	-
<i>S. epidermidis</i>	73	-	-	-
<i>S. aureus</i>	57.6	78.5	63.7	
Síntesis de proteínas				
AGENTE / IN	R.L.V.	Sitio QX	N. Nos	Vías urs
<i>A. baumannii</i>	-	-	63.4	-
<i>E. coli</i>	50	34.6	60	42.6
<i>E. cloacae</i>	-	-	-	40
<i>K. pneumoniae</i>	-	45.3	-	38.1
<i>P. aeruginosa</i>	72.4	65.6	76	-
<i>S. epidermidis</i>	50	-	-	-
<i>S. aureus</i>	47.7	36.8	43.1	-
Síntesis de ácido nucleico				
AGENTE / IN	R.L.V.	Sitio QX	N. Nos	Vías urs
<i>A. baumannii</i>	-	-	100	-
<i>E. coli</i>	75	89	50	54.3
<i>E. cloacae</i>	-	-	-	82.5
<i>K. pneumoniae</i>	-	57.9	-	71.4
<i>P. aeruginosa</i>	58.3	75	56.5	-
<i>S. epidermidis</i>	64.3	-	-	-
<i>S. aureus</i>	90.9	83.3	86.7	-
Síntesis de folatos				
AGENTE / IN	R.L.V.	Sitio QX	N. Nos	Vías urs
<i>A. baumannii</i>	-	-	88.9	-
<i>E. coli</i>	75	78.3	50	56.1
<i>E. cloacae</i>	-	-	-	100
<i>K. pneumoniae</i>	-	89.5	-	57.1
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	71.4	-	-	-
<i>S. aureus</i>	11.4	0	6.7	-

R.L.V. = Relacionadas con líneas vasculares; Sitio QX = Sitio quirúrgico; N. Nos = Neumonía nosocomial;
Vías urs = Vías urinarias

presentó excepciones extremas contra glucopéptidos: de 0 (vancomicina) y 2.6 % (teicoplanina).

P. aeruginosa fue la de mayor resistencia a prácticamente todos los antimicrobianos probados: 73.8 % en general. De 90 a 100 % contra: ticarcilina-ácido clavulánico y aztreonam (91.7 %) y cloranfenicol (100 %). La más baja fue para amikacina (41.7 %), mediana para piperacilina-tazobactam (58.3 %), piperacilina sola y gentamicina (66.7 %); y de 75 % contra cefalosporinas, carbapenémicos y fluorquinolonas.

Por el contrario, de las cuatro principales bacterias causantes de infección de herida quirúrgica, *K. pneumoniae* presentó relativamente la menor resistencia a antimicrobianos: 59.6 %, en general. Fue absoluta (100 %) en: amplicilina, cefotaxima, cefazidima y aztreonam. Muy alta para: sulfonamidas (trimetoprim-sulfametoxyzol: 89.5 %), piperacilina y tetraciclina (84.2 %), ticarcilina-ácido clavulánico (78.9 %), cefuroxima y ciprofloxacina (73.7 %). Mediana contra gentamicina (57.9 %) y levofloxacina (42.1 %). Y la más baja resistencia se observó en amikacina (7.7 %), piperacilina-tazobactam (10.55 %), cefepima (21 %) y cloranfenicol (31.6 %). Tan solo imipenem logró cero resistencia.

En síntesis, considerando los cuatro principales agentes causales de IN de sitio quirúrgico, únicamente seis antimicrobianos mostraron las más bajas resistencias: linezolid, quinupristina-dalfopristina, glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), piperacilina-tazobactam y amikacina.

Neumonía nosocomial

Durante el año 2014, en los 187 casos de neumonía nosocomial se identificaron 24 especies bacterianas causales de ella; de las cuales cuatro fueron mayoritarias (50.9 %): *P. aeruginosa* (20.9 %), *S. aureus* (12.7 %), *E. coli* (9.1 %) y *A. baumannii* (8.2 %).

Como puede verse en el cuadro II, la capacidad global de multirresistencia de estas bacterias en la neumonía nosocomial fue de un mínimo de 54.5 % (*E. coli*), a un máximo de 85.3 % (*A. baumannii*); principalmente contra los inhibidores de la síntesis de ácido nucleico (fluorquinolonas) y, menos, contra los que inhiben la biosíntesis de folatos (sulfonamidas).

En general, 60.7 % de los antimicrobianos fueron contrarrestados por *P. aeruginosa*; principalmente los inhibidores de la síntesis de proteínas (76 %), sobre todo cloranfenicol (95.6 %) y gentamicina (69.6 %). En segunda instancia, los betalactámicos (59 %); destacando aztreonam (65.2 %), carbapenémicos (58.7 %) y amoxicilina-ácido clavulánico (56.5 %) y, asimismo, las fluorquinolonas (56.5 %). Así, la mínima resistencia relativa se observó solo para: amikacina (43.5 %) y piperacilina-tazobactam (47.8 %).

S. aureus mostró una resistencia general a antimicrobianos del 61.3 %, sobre todo contra fluorquinolonas (86.7 %) y betalactámicos (63.7 %); oscilando estos desde absoluta (ampicilina y cefoxitina: 100 %), alta para cefalosporinas (88.3 %) y penicilinas (86.7 %), y hasta nula a glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina: 0 %). Fue moderada contra inhibidores de la síntesis de proteínas (43.1 %); siendo máxima frente a clindamicina (85.7 %), muy baja para quinupristina (6.7 %) y nula a linezolid (0 %). También fue muy baja contra trimetoprim-sulfametoxyzol (6.7 %).

La menor resistencia global a antimicrobianos en neumonía nosocomial correspondió a *E. coli* (54.5 %); mayor en los inhibidores de la síntesis de proteínas (60 %) y betalactámicos (58.1 %), y mediana para fluorquinolonas y sulfonamidas (50 %). El rango varió desde 100 % (cefotaxima, cefazidima y aztreonam) y 90 % (tetraciclina), hasta 0 % (carbapenémicos y amikacina); con valores intermedios contra piperacilina-tazobactam (10 %), cefepima (30 %), cloranfenicol (40 %), gentamicina (50 %) y ticarcilina-ácido clavulánico (60 %).

Por el contrario, la mayor resistencia global a antimicrobianos en este padecimiento la ha desarrollado *A. baumannii* (85.3 %), inutilizando fluorquinolonas, penicilinas, cefalosporinas y gentamicina (100 % todos); muy alta para aztreonam, sulfonamidas (88.9 %) y amikacina (77.8 %); menos contra carbapenémicos (66.7 %), y la más baja solo ante tetraciclina (12.5 %).

De tal manera, en el caso de neumonía nosocomial, al considerar sus cuatro principales agentes causales, en general, solo cuatro antimicrobianos lograron las más bajas resistencias: linezolid, quinupristina-dalfopristina, vancomicina y teicoplanina.

Infecciones nosocomiales de vías urinarias

Las 80 infecciones de vías urinarias adquiridas en el hospital fueron causadas por 24 especies bacterianas, siendo tres las mayoritarias (56.3 %): *E. coli* (39.8 %), *E. cloacae* (9.7 %) y *K. pneumoniae* (6.8 %).

Según se muestra en el cuadro II, la eficacia de multirresistencia global de tales bacterias fue del 48.2 % (*E. coli*) al 80.3 % (*E. cloacae*); siendo mayor contra los inhibidores de la síntesis de folatos, y menor contra los que inhiben la síntesis de proteínas.

En los casos de IN de vías urinarias, la resistencia de *E. coli* varió desde el 100 % (cefotaxima, cefazidima y aztreonam), hasta 0 % a carbapenémicos y amikacina. Fue muy alta para tetraciclina (82.9 %); mediana ante penicilinas (54.1 %), fluorquinolonas (54.3 %) y sulfonamidas (56.1 %); un poco mayor a cefalotina (65.8 %); y baja solo contra piperacilina-tazobactam (2.4 %) y cefepima (12.2 %).

Por su parte, *E. cloacae* mostró una resistencia global del 80.3 %; siendo absoluta (100 %) contra cefalosporinas, aztreonam, sulfonamidas y casi todas las penicilinas. Fue alta para fluorquinolonas (82.5 %) y moderada (60 %) ante aminoglucósidos. Por el contrario, no presentó resistencia alguna (0 %) en los casos de carbapenémicos y tetraciclina.

Y la resistencia general de *K. pneumoniae* fue del 59.5 %, desde absoluta para ampicilina, carbenicilina, cefotaxima, ceftazidima y aztreonam; hasta nula frente a carbapenémicos. Fue alta en fluorquinolonas (71.4 %), moderada ante otras penicilinas, sulfonamidas (57.1 % ambas) y aminoglucósidos (50 %), y baja solo en el caso de tetraciclina (14.3 %).

En general y considerando los tres principales agentes causales de IN de vías urinarias, resultó nula (0 %) su resistencia a carbapenémicos; siendo los únicos antibióticos eficaces contra ellos.

Las variaciones de la resistencia antimicrobiana

En el análisis realizado, puede advertirse que la resistencia de las bacterias seleccionadas varía, en primer lugar, según el blanco de la inhibición que causan los antimicrobianos y, en segunda instancia, el sitio de la infección nosocomial.

De tal manera, si bien *A. baumannii* posee una gran capacidad de resistencia (85.35 %), no es igual en todos los casos. Es absoluta al resistir los inhibidores de la síntesis del ácido nucleico; es menor contra betalactámicos e inhibidores de la síntesis de folatos (88.9 % ambos), y relativamente inferior (63.45 %) ante los inhibidores de la síntesis de proteínas. Por su parte, *E. cloacae* es del todo eficaz contra los antimicrobianos que inhiben la síntesis de folatos, menos los que lo logran en la síntesis de ácido nucleico (82.5 %) y de la pared celular (74.5 %), e inferior para sintetizar proteínas (40 %). Y a su vez, la más moderada resistencia manifestada por *S. epidermidis* es también variable: alta frente a los inhibidores de la síntesis de pared celular (73 %) y de folatos (71.4 %); y moderada ante los que inhiben la síntesis de proteínas (50 %) y ácido nucleico (64.3 %).

En los casos de las bacterias más importantes, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, y *K. pneumoniae*, la variabilidad de su resistencia ocurrió también según el sitio de IN.

S. aureus varió su resistencia según una correlación entre el sitio de la IN y cada tipo de inhibición de las síntesis de: la pared celular (betalactámicos), de 57.6 % (en las relacionadas con líneas vasculares), hasta 78.5 % (de sitio quirúrgico), con valores intermedios en los otros dos efectos inhibitorios.

E. coli presentó las siguientes variantes en su resistencia, respecto de cada uno de los mecanismos de inhibición de las síntesis de: la pared celular (betalactámicos), del 45.3 % (infecciones de vías urinarias) al 74.3 % (de sitio quirúrgico); proteínas, entre 34.6 % (quirúrgicas) y 60 % (neumonías); ácido nucleico, desde 50 % (neumonías) al 89 % (de sitio quirúrgico), y de folatos, en un rango de 50 % (neumonías) y 78.3 % (quirúrgicas).

P. aeruginosa presentó menos variaciones de su resistencia ante los inhibidores de las síntesis de: la pared celular, del 52.8 % (en las IN relacionadas con líneas vasculares) al 59 % (neumonía); proteínas, en un rango de 65.6 % (de sitio quirúrgico) y 76 % (neumonía); y de ácido nucleico, entre 56.5 % (neumonía) y 75 % (quirúrgicas).

Finalmente, *K. pneumoniae* también varió su resistencia respecto de la inhibición de las síntesis de: la pared celular, de 60.7 % (vías urinarias) a 66.8 % (sitio quirúrgico); proteínas, del 38.1 % (vías urinarias) al 45.3 % (quirúrgicas); ácido nucleico, entre 57.9 % (sitio quirúrgico) y 71.4 % (vías urinarias); y de folatos, con un rango del 57.1 % (vías urinarias) al 89.5 % (quirúrgicas).

La sensibilidad a los antimicrobianos

En consecuencia, fueron mínimos los antimicrobianos con alta o absoluta sensibilidad; esto es, con mínima o nula resistencia. Y también se observaron variaciones en ello, según el sitio de IN. Fueron tres las bacterias con resultados extremos de multirresistencia: *P. aeruginosa*, pues uno solo de los antibióticos logró 0 %: carbenicilina, y únicamente en dos casos de infecciones relacionadas con líneas vasculares. Con tal excepción, la resistencias más bajas fueron a amikacina, con más de 41.7 % (IN de sitio quirúrgico), y aztreonam (47.8 % en IN relacionada con líneas vasculares). *A. baumannii*, que nomás ante tetraciclina tuvo una baja resistencia: 12.5 %; estando todos los demás antimicrobianos por arriba del 66.7 % (carbapenémicos). Y *E. cloacae* que, salvo 0 % de resistencia a carbapenémicos y tetraciclina (IN de vías urinarias), todos los demás superaron el 60 % (amikacina).

K. pneumoniae solo ante cinco antibióticos mostró baja resistencia: de 0 % a carbapenémicos (en IN de sitio quirúrgico y de vías urinarias), 7.7 % para amikacina en quirúrgica (y hasta 42.9 % en vías urinarias), 10.5 % a piperacilina-tazobactam (en quirúrgicas, pues fue de 57.1 % en urinarias), 10.8 % para tetraciclina y 21 % a cefepime (IN de sitio quirúrgico ambos).

S. aureus presentó nula resistencia contra aminoglucósidos (amikacina y gentamicina: 0 %) y linezolidas, excepto en el caso de IN relacionadas con líneas vasculares.

lares (linezolid: 4.5 %). A los glucopéptidos varió desde 0 % (neumonía nosocomial) a 4.5 % (las relacionadas con líneas vasculares); y en IN de sitio quirúrgico: 0 % a vancomicina y 2.6 % para teicoplanina. Frente a estreptograminas (quinupristina) también varió la resistencia entre los sitios de IN; siendo mínima en sitio quirúrgico (2.6 %), media en neumonía (6.7 %) y mayor en las relacionadas con líneas vasculares (13.6 %).

E. coli tuvo nula resistencia a carbapenémicos en neumonía hospitalaria e IN de vías urinarias, mas no en las de sitio quirúrgico (9.5 %), ni en las relacionadas con líneas vasculares (11.1 % para imipenem y meropenem). De los aminoglucósidos, su resistencia a kanamicina varió desde 0 % (neumonía y vías urinarias), hasta 16.8 % (quirúrgicas y de líneas vasculares). Y frente a betalactámicos, solo en dos casos mostró una baja resistencia: piperacilina-tazobactam (2.4 % en IN de vías urinarias, 10 % en neumonía, 25 % en líneas vasculares y 28.9 % en sitio quirúrgico), y cefepima solo en IN de vías urinarias (12.2 %) y de líneas vasculares (16.7 %), pues resultó alta en neumonía (30 %) y sobre todo en quirúrgicas (54.2 %).

Finalmente, *S. epidermidis* presentó baja resistencia a solo cuatro antibióticos: de 0 % contra vancomicina y 7.1 % a teicoplanina, linezolid y quinupristina. El resto superó el 64 %.

En síntesis, solo siete antimicrobianos mostraron baja resistencia (y por tanto, una alta susceptibilidad) en las cuatro IN más frecuentes en el HGR No. 1, al considerar sus siete principales agentes causales: glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), linezolid y quinupristina-dalfopristina, piperacilina-tazobactam, amikacina y carbapenémicos

de Gram negativos, no existe la recomendación de algún antibiótico específico, recurriendo usualmente a cefalosporinas. En general, para patógenos resistentes se indican carbapenémicos. Con frecuencia del 4 %, se presenta *S. aureus* meticilino resistente, contra el que se recomienda un glucopéptido y/o cefalosporina, y está contraindicada vancomicina, debido a que los betalactámicos son más eficaces.⁷ Al contrastar tales recomendaciones con lo observado en el HGR No. 1, efectivamente, linezolid presentó cero resistencias (incluso sin combinarlo con rifampicina) de *S. aureus*; igual que trimetoprim-sulfametoxazol. En cuanto a las cefalosporinas, la respuesta fue de mayoritaria resistencia: desde 100 % (por *S. aureus* y *K. pneumoniae*) a cefoxitina, cefotaxima y ceftazidima; hasta 54.2 % a cefepima por *E. coli*; con la única excepción del 21 % por *K. pneumoniae* a este antibiótico. Ante los carbapenémicos, mientras *E. coli* mostró bajas resistencias (9.5 %), *S. aureus* logró muy altas: 100 % contra imipenem y 85 % contra meropenem. Por el contrario, esta bacteria resultó 0 % resistente ante vancomicina.

Ante la sospecha de microorganismos multirresistentes en la etiología de neumonía asociada a ventilación mecánica, como son *P. aeruginosa* y *Acinetobacter sp*, la GPC recomienda una cefalosporina anti-Pseudomonas (ceftazidima o cefepima), o un carbapenémico o un betalactámico con inhibidor de betalactamasas (piperacilina-tazobactam), más una fluorquinolona (ciprofloxacina o levofloxacina) o un aminoglucósido (amikacina, gentamicina o tobramicina); evaluando una mejor cobertura contra *S. aureus* meticilino-resistente.⁸ Empero, en el caso del Hospital estudiado, *P. aeruginosa* mostró una resistencia del 56.5 % a cefepime y a las fluorquinolonas, del 60 % a carbapenémicos y 65.2 % para ceftazidima; siendo solo relativamente menor contra amikacina (43.5 %) y piperacilina-tazobactam (47.8 %). Y en el caso de *S. aureus*, presentó 0 % de resistencia a otros antimicrobianos (glucopéptidos y linezolid). En cuanto a *A. baumannii*, fue absoluta su defensa (100 %) contra piperacilina-tazobactam, cefalosporinas y fluorquinolonas; del 77.8 % para amikacina y 66.7 % a carbapenémicos; observando la mínima solo ante tetraciclina (12.5 %). En consecuencia y considerando además la posibilidad de infección con *E. coli*, relativamente lo indicado para un tratamiento empírico de NAVM sería un carbapenémico (meropenem) más una fluorquinolona (levofloxacina).

De acuerdo con la GPC, se recomienda en casos de infección urinaria baja no complicada, el uso de trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina y/o cefalosporinas de segunda generación, fluorquinolonas; con sintomatología leve: levofloxacina; y cuando *E. coli* presenta resistencia, se recomienda exclusivamente el empleo de fluorquinolonas. Son alternativas en casos

Discusión

En los casos de infecciones relacionadas a líneas vasculares, la GPC recomienda el uso de vancomicina empírico cuando incrementa la prevalencia de *S. aureus* meticilino-resistente; así como el uso de terapia antimicrobiana combinada para cubrir bacilos Gram-negativos multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, en particular, cuando se trata de pacientes neutropénicos, con sepsis o con enfermedad grave.⁹ En el caso del Hospital estudiado, efectivamente *S. aureus* presentó muy baja resistencia a vancomicina, al igual que a teicoplanina (4.5 %). Y contra Gram negativos, como *P. aeruginosa*, solo se dispone, con baja resistencia, de carbenicilina; o *E. coli*, de carbapenémicos, amikacina y cefepima.

Respecto de las infecciones de sitio quirúrgico, ante gérmenes Gram positivos, se recomienda un tratamiento oral prolongado de linezolid-rifampicina o de esta con trimetoprim -sulfametoxazol. Y en caso

persistentes o severos: amoxicilina-ácido clavulánico, amikacina, ceftazidima, ceftriaxona y carbapenem.⁵ Empero, en este Hospital *E. coli* mostró baja resistencia solo a: carbapenémicos y amikacina (0 %), piperacilina-tazobactam (2.4 %) y cefepima (12.2 %). Y contra los otros antibióticos recomendados, su resistencia osciló entre 53.7 y 100 %.

Conclusiones

Como en la generalidad de México, en el HGR No. 1 del IMSS en Chihuahua, durante el año 2014 resultaron las cuatro causas más frecuentes de infección nosocomial de vías urinarias, de herida quirúrgica, neumonías y bacteriemias.⁴ Respecto de sus principales agentes causales, este Hospital ha devenido en un

caso de lo observado a nivel global, lo mismo que su correspondiente resistencia a los antimicrobianos.

Y en cuanto a su terapéutica, al contrastar los resultados obtenidos ante las recomendaciones de antibioticoterapia que indican las guías de práctica clínica, observamos grandes contradicciones, por lo que deben tomarse con reserva y, sobre todo, deben ser probadas en cada hospital, mediante cultivos y antibiogramas en prácticamente todos los casos de infección nosocomial.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. World Health Organization: Antimicrobial resistance. Global report on surveillance. Paris, april 2014.
2. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A y Luque P: Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med Intensiva*. 2010;34(4):256-267.
3. Center for Disease Control and Prevention: Antibiotic resistant threats in the United States, 2013. Atlanta, april 23, 2013.
4. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana 045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales. Diario Oficial de la Federación, Viernes 20 de noviembre de 2009.
5. Instituto Mexicano del Seguro Social. Infección urinaria asociada a sonda vesical. Catálogo maestro de GPC: IMSS-472-11.
6. G Rodney Meeks: Abdominal surgical incisions: Prevention and treatment of complications. Last literature review version 19.1: enero 2011. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
7. Instituto Mexicano del Seguro Social. Infecciones asociadas a dispositivos ortopédicos. Catálogo Maestro de GPC: IMSS-649-14.
8. Instituto Mexicano del Seguro Social. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Catálogo maestro de GPC: IMSS-624-13.
9. Instituto Mexicano del Seguro Social. Prevención, diagnóstico y tratamiento de las infecciones relacionadas a líneas vasculares. Catálogo maestro de GPC: IMSS-273-13.
10. Nester-Eugene W. et al: Mecanismos de acción de los antibacterianos. En: Microbiología humana, pp. 550-557. Manual Moderno, México, D. F., 2009.
11. Molina-López J. Drogas antibacterianas. Facultad de Medicina de la UNAM. México, D. F. Agosto 2012.
12. Nester-Eugene W. et al: Resistencia a los antimicrobianos. En: Microbiología humana, pp. 561-564. Manual Moderno, México, D. F., 2009.
13. Vignoli-R. y Seija-V.: Principales mecanismos de resistencia antibiótica. En: Temas de bacteriología y virología médicas. Facultad de Medicina de la Universidad de la República, 3a edición. Montevideo, 2008.
14. J Anderson Deverick and J Sexton Daniel: Epidemiology of surgical site infection in adults. Wolters Kluwer Health. Disponible en: www.uptodate.com, 2015.
15. Ríos-Torres Ana María: Caracterización de la resistencia a beta-lactámicos y quinolonas en cepas de *E. coli* aisladas de la microbiota intestinal humana. Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas de la UAP. Puebla, Pue. 2012.
16. Pérez N, Pavas N, Rodríguez El: Resistencia a los antibióticos. En: *Escherichia coli* con beta-lactamas de expectro extendido en un hospital de la Oriente colombiana. *Infectio*. 2011;15(3):147-154.
17. Gupta-K, Scholes-D y Stamm-W. E.: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogenist causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA*, 281: 736, 2009.
18. Sánchez-Merino JM, Guillán-Maqueira C., Fuster-Foz C., et al: Evolution of *Escherichia coli* antibiotic resistances in urine samples from the community. *Arch Esp Urol*. 2008 Sep; 61(7):776-80.
19. Chávez M, Salazar MC, Cabrera CE, et al: Bacterias resistentes a los antibióticos en infecciones nosocomiales de un hospital de Colombia. *ENF INF MICROBIOL* 2012;33(1):19-25.
20. Salazar-Holguín H. D. y Cisneros-Castolo M.: Resistencia a antimicrobianos de *Escherichia coli* en infección nosocomial. Cartel presentado en: IMSS - Reunión de Vigilancia Epidemiológica. Metepec, Puebla, 25 - 30 de mayo del 2014.
21. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica: Procedimientos en Microbiología Clínica. EIMC, Madrid, 2010.