

Actualidades en los patrones de resistencia a los antimicrobianos

en un Centro Médico Nacional

Palabras clave: Resistencia microbiana, infecciones hospitalarias, betalactamasas de espectro amplio.

Key words: Microbial resistance, nosocomial infections, beta lactamases of large spectrum.

Recibido: 19/02/01
Aceptado: 09/03/01

Gustavo Barriga Angulo,* Lilia Rojas Molina,** Miguel Ángel Peredo López Velarde***

* Jefe de Laboratorio.

** Química. Jefa de Sección, Hospital de Infectología, Laboratorio Clínico "Dr. Pablo Mendoza Hernández", Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

*** Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica.

Correspondencia:
Gustavo Barriga Angulo
Hospital de Infectología Centro Médico
La Raza. Circuito Interior S/N
Seris, Col. La Raza
C.P. 02800, México, D.F.

65

Resumen

Se comparó la actividad *in vitro* de cefepime contra la de ceftazidima, cefalotina, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacina, cloranfenicol, imipenem, meropenem, oxacilina, penicilina G y vancomicina en 13 275 aislamientos bacterianos de diversos géneros grampositivos y gramnegativos, aislados del mismo número de pacientes, de sexo indistinto y de todas las edades, con infecciones bacterianas graves como sepsis, neumonías, celulitis, meningitis, etcétera. Para la identificación y caracterización de los aislamientos, se utilizó equipo automatizado y la técnica de microdilución para las pruebas de susceptibilidad. La tasa total de susceptibilidad para cefepime contra todos los aislamientos fue de 93.5%; comparado con meropenem, 93.1%; imipenem, 88.5%; ciprofloxacina, 66.9%; cefepime representa una alternativa terapéutica importante en el ámbito del nosocomio.

Summary

The *in vitro* activity of cefepime was compared with that of ceftazidime, cephalotin, ceftriaxone, cefuroxime, ciprofloxacin, cloramphenicol, imipenem, meropenem, oxacilin, penicillin-G and vancomycin against 13 275 bacterial strains of diverse gram-negative and grampositive type, isolated from the same number of patients of both sexes and all ages with severe bacterial infections like: sepsis, pneumonia, cellulitis, meningitis, etc. For the identification and characterization of isolates an automated equipment was used and a broth dilution technique for susceptibility test. Overall susceptibility rate for cefepime against all isolates was 93.5%, compared with meropenem 93.1%, imipenem 88.5%, ciprofloxacin 66.9%, cefepime was highly active against all bacteria extended beta lactamase producers.

Introducción

Las dos últimas décadas del siglo pasado se caracterizaron por importantes cambios en

la atención médica hospitalaria, como la realización de un elevado número de procedimientos invasivos, trasplantes de órganos y tejidos; también el empleo de mayor número de medicamentos su-

presores de la respuesta inmune; y el uso indiscriminado e inadecuado de agentes antimicrobianos con un mayor espectro de actividad, esto último ha contribuido a la selección de microorganismos con resistencia aumentada o múltiple a los antimicrobianos comúnmente utilizados, propiciando la prolongación de los días de estancia hospitalaria, incremento en los costos y mayor mortalidad. El conocimiento actualizado de los patrones de resistencia a los antimicrobianos puede ser de gran utilidad clínica durante su prescripción; en este sentido, consideramos de interés comunicar los que se observaron en 13 275 aislamientos bacterianos en los últimos siete años (1994-2000), obtenidos de pacientes atendidos con diversas infecciones en los hospitales de Infectología y Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza", del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Material y métodos

66

De enero de 1994 a enero de 2001 se efectuó un estudio para determinar la incidencia de resistencia a los agentes antimicrobianos más frecuentemente utilizados en el Centro Médico "La Raza" para el tratamiento de diversas infecciones. Se estudiaron 13 275 aislamientos bacterianos (*figura 1*), que incluyeron a 9 121 (68.7%) especies gramnegativas y 3 640 (31.3%) grampositivas, obtenidas del mismo número de pacientes; 38.7% se adquirieron en forma intrahospitalaria (*cuadros I y II*) que se efectuaron a pacientes atendidos en los hospitales de Infectología y Especialidades del Centro Médico "La Raza", del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cada cepa aislada se caracterizó mediante la utilización de un equipo automatizado de microbiología (VITEK 240) y la susceptibilidad a los antimicrobianos: cefalotina, ceftazidima, cefepime, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacina, cloranfenicol, imipenem, oxacilina, meropenem, penicilina G y vancomicina mediante el método de microdilución en caldo y expresado en concentraciones in-

hibitorias mínimas 50 y 90, de acuerdo con las recomendaciones de la Asociación Estadounidense de Microbiología y los Comités Nacionales de Estandarización para Laboratorios Clínicos de Estados Unidos, en lo referente a interpretación, valores de corte, control de calidad y preparación de los antimicrobianos;¹⁰ las cepas bacterianas de referencia se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC) de Estados Unidos.

Resultados

Nueve mil seiscientos treinta y cinco de los organismos estudiados resultaron gramnegativos; el mayor número correspondió a los de la familia *Enterobacteriaceae* (7 419), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (1 597), *Acinetobacter calcoaceticus* (354) y *Haemophilus influenzae* (265); 3 640 de los aislamientos correspondieron a organismos grampositivos, de ellos el género *Staphylococcus* representó el mayor porcentaje (78.9%) (2 874), seguido del género *Streptococcus* (21.1%).

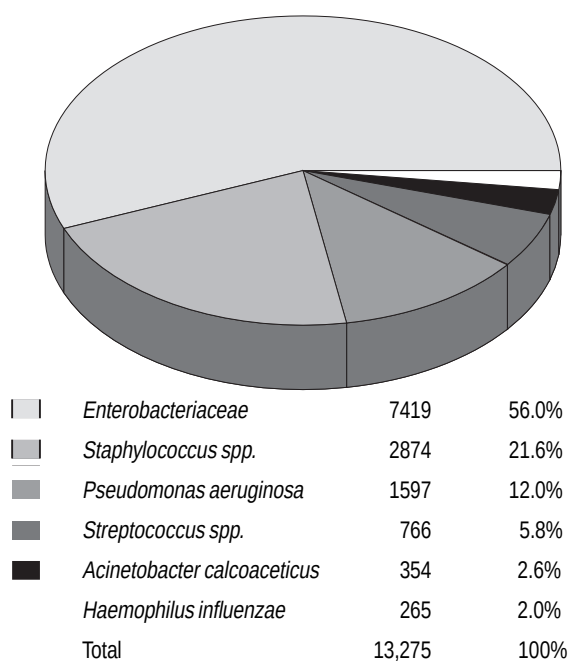


Figura 1. Organismos estudiados.

Cuadro I. Organismos gramnegativos. Concentraciones inhibitorias mínimas y por cientos de susceptibilidad.																														
Microorganismo	NE			CEPAL			CEFE			CEFTA			CEFTR			CEFU			CIP			CLO			IMI			MER		
	50	90	%	50	90	%	50	90	%	50	90	%	50	90	%	50	90	%	50	90	%	50	90	%	50	90	%			
<i>Escherichia coli</i>	2612	4	8	53	0.5	0.5	99.7	8	16	60	8	16	96.2	8	16	57.5	0.5	1	45.2	4	8	57.2	2	4	82.4	0.5	1	99.5		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1597	16	32	1	0.5	1	83.5	32	64	35.3	16	32	65.4	8	16	3	0.5	1	21.2	8	16	31.3	1	2	62.1	0.5	1	71.4		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1460	2	4	70.4	0.5	1	97.3	4	8	73.7	2	4	82	4	8	75.3	0.5	1	62.5	2	4	57.5	1	2	98.3	1	2	100		
<i>Citrobacter freundii</i>	658	4	8	15	0.5	4	100	4	8	57.8	8	16	54	4	16	73.6	0.5	1	60	4	8	39.4	2	4	92	0.5	1	100		
<i>Enterobacter cloacae</i>	561	1	2	27.2	0.5	1	100	1	2	44.9	4	8	62	2	4	60	1	1	59.3			52.8	1	2	95	0.5	1	100		
<i>Proteus mirabilis</i>	450	4	8	18.2	0.5	0.5	100	2	4	88.8	4	16	85	16	16	77.7	1	1	12.2	2	4	27.1	2	4	92.5	1	2	100		
<i>Morganella morganii</i>	362	4	8	13.5	0.5	0.5	97.2	2	4	81.8	4	8	90	4	8	45.3	4	1	60	4	8	63.2	1	2	95.4	1	2	100		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	360	2	4	5.8	0.5	0.5	100	4	8	50	8	16	70	1	2	30	1	60		4	8	56.1	4	4	90	1	2	100		
<i>Pantoea agglomerans</i>	358	1	4	0	0.5	1	100	1	4	40	8	16	63.8	4	8	53.8	0.25	1	23	2	4	45.2	1	2	95	2	4	100		
<i>Serratia marcescens</i>	382	4	8	0	0.5	1	97.3	4	8	90.1	8	16	32	8	16	33.2	0.5	1	10.5	4	8	32.9	4	4	45	2	4	100		
<i>Salmonella typhi</i>	216	0.5	1	100	0.5	0.5	100	0.25	0.5	100	0.25	0.5	100	0.5	0.5	100	0.5	1	100	2	4	100	2	4	100	0.25	0.5	100		
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	354	32	64	2.4	0.5	1	100	32	64	38.9	16	32	53.6	64	12.8	7.2	1	2	57	4	8	53	2	4	92	0.5	0.5	100		
<i>Haemophilus influenzae</i>	265	1	4	39	0.5	1	100	0.5	1	100	0.5	1	98	1	2	96	0.5	1	100	0.5	0.5	100	0.5	1	98	0.03	0.06	100		
Totales	9635			31.1	0.5	1	98.0		66.2		73.2	4	8	54.8		56.1												97.7		
Claves:	NE = Número estudiado																													
	CEPAL = Cefalotina			CEFE = Cefepime			CEFTA = Ceftriaxina			CEFTR = Cefotaxima			CEFU = Cefuroxima			CIP = Ciprofloxacina			CLO = Cloranfenicol			IMI = Imipenem			MER = Meropenem					

Cuadro II. Organismos grampositivos. Concentraciones inhibitorias mínimas y por cientos de susceptibilidad.																						
Microorganismo	NE			CEPAL			CEFE			CEFTA			CEFTR			CEFU			CIP			
	50	90	%	50	90	%	50	90	%	50	90	%	50	90	%	50	90	%	50	90	%	
<i>Staphylococcus aureus</i>	M.S.	1927	4	16	32.8	2	4	87.3	4	16	65	2	4	72	4	8	43	2	8	75		
	M.R.	198	x	x	x	64	128	x	64	128	x	64	128	x	x	x	x	8	16	x		
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	M.S.	652	4	16	24.3	0.5	4	80	0.5	4	80	1	4	72	4	8	41	1	8	62		
	M.R.	97	x	x	x	4	64	x	4	64	x	8	64	x	x	x	x	2	32	x		
<i>Enterococcus faecalis</i>		352	32	64	x	32	64	3	64	64	0	64	128	x	32	64	x	2	8	80		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		312	0.06	0.06	96	0.12	0.06	100	1	2	100	0.3	0.06	100	0.12	0.06	87	0.12	0.6	100		
<i>Enterococcus faecium</i>		102	32	64	x	64	128	2	64	128	0	128	256	x	32	64	x	4	16	72		
Totales		3640			51		54.4		31		81.3		57							77.8		
Claves:	NE = Número estudiado																					
	CEPAL = Cefalotina			CEFE = Cefepime			CEFTA = Ceftriaxona			CEFTR = Cefotaxima			CEFU = Cefuroxima			CIP = Ciprofloxacina						

Cuadro III. Organismos grampositivos. Concentraciones inhibitorias mínimas y por cientos de susceptibilidad.												
Microorganismo	IMI		OXA		MER		PEN-G		VAN		BL +	
	50	90	50	90	50	90	50	90	50	90	%	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	4	4	8	1	4	8	16	4	16	98.6	94.2
	16	32	X	X	64	128	X	X	X	X	X	X
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	0.5	32	82	8	1	4	8	16	4	16	63.8	95.2
	1	64	x	x	16	64	X	X	X	X	X	X
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	4	92	X	1	4			4	16	65.9	X
	0.06	0.12	100	0.06	0.06	0.12	0.03	0.06	0.06	0.06	100	X
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	8	83	X	1	4			4	16	78.7	X
<i>Enterococcus faecium</i>												
Totales			85.8		39.2		84.4		36.4		94.7	
Claves:	IMI = Imipenem OXA = Oxacilina MER = Meropenem PEN-G = Penicilina G VAN = Vancomicina BL (+) = Beta lactamasa positivo											

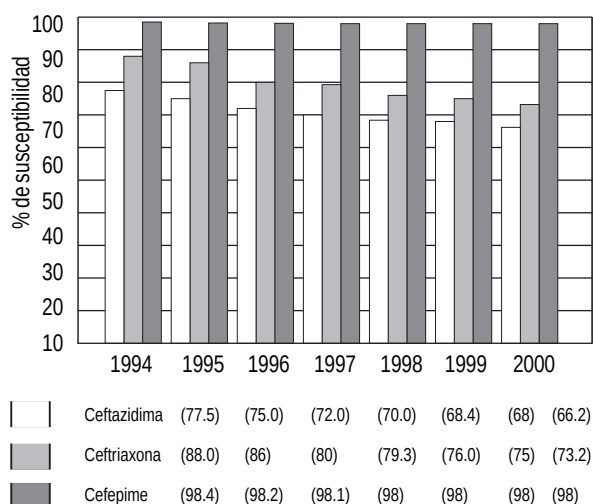


Figura 2. Porcentaje de susceptibilidad global (1994-2000) de gérmenes gramnegativos a cefalosporinas de tercera generación vs cefepime.

El principal diagnóstico clínico fue infección de vías urinarias, seguido de las de tejidos blandos, septicemias y neumonía; 38.7% (5 150) se consideró como padecimiento adquirido intrahospitalariamente.

En los cuadros I, II y III se señalan los géneros y especies de los organismos estudiados, su número, los antimicrobianos evaluados, sus porcentajes de susceptibilidad y las concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90 obtenidas.

En términos de susceptibilidad total, 93.5% de los organismos estudiados fue sensible a cefepime, seguido de meropenem (93.1%), imipenem (88.5%), ceftriaxona (77.2%), ceftazidima (73.9%) y ciprofloxacina (66.9%). En la figura 2 se muestran los porcentajes de susceptibilidad global de los gérmenes gramnegativos, cefalosporinas de tercera generación contra cefepime en los años estudiados.

El 95.2% de los *Staphylococcus aureus* y 94.2% de los *Staphylococcus coagulasa negativos* resultaron productores de beta lactamasas, 1.4% de *Staphylococcus aureus*, 36.2% de los coagulasa negativos y 34.1% de *Enterococcus faecalis* fueron resistentes a vancomicina.

De los organismos de la familia *Enterobacteriaceae* 32.5% resultaron productores de beta lactamasas de espectro amplio, al igual que *Pseudomonas aeruginosa* en 35%.

Comentarios y conclusiones

Uno de los mayores problemas en el ámbito hospitalario en años recientes lo constituye el rápido aumento en la prevalencia de organismos, tanto gramnegativos como grampositivos, resistentes a los antibióticos beta lactámicos. Tal resistencia es originada por beta lactamasas de espectro amplio, producidas por todos los organismos de la familia *Enterobacteriaceae*, principalmente por *Escherichia coli* y *Klebsiella*, otras bacterias gramnegativas y *Pseudomonas aeruginosa*. Estas enzimas hidrolizan a todas las cefalosporinas, penicilinas y aztreonam; fueron descritas por primera vez en 1983, actualmente constituyen la principal causa de fracaso terapéutico, sobre todo con las cefalosporinas denominadas como de tercera generación.^{7,8}

En este estudio resulta evidente la elevada resistencia encontrada en todos los organismos de la familia *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, etcétera, sobre todo a las cefalosporinas de tercera generación (*cuadros I, II y III*). Por otra parte, dicha resistencia ha aumentado de acuerdo con el periodo de estudio (*figura 2*), en contraparte con lo observado en la susceptibilidad hacia otros antimicrobianos, como cefepime, una cefalosporina considerada de cuarta generación, que no es afectada por estas enzimas y que, inclusive, ha sido propuesta como un agente tamiz para la detección de organismos productores de estas betalactamasas de espectro amplio en pruebas *in vitro*.⁹

Cefepime mostró los porcentajes más elevados de sensibilidad a la mayoría de los organis-

mos estudiados (93.5) comparada con meropenem (93.1) e imipenem (88.5); esa sensibilidad ha permanecido constante a través de los siete años del estudio, en comparación con lo observado con las cefalosporinas de tercera generación, que paulatinamente han perdido actividad antimicrobiana (*figura 2*).

Es indudable que cefepime constituye la opción terapéutica antimicrobiana más importante en la actualidad para el tratamiento de ese tipo de infecciones, sobre aquellas que se adquirieron intrahospitalariamente.

Referencias

1. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infect Dis* 2001; 7(2): 178-182.
2. Rice LB. Emergence of vancomycin in resistant Enterococci. *Emerging Infect Dis* 2001; 7(2): 183-187.
3. Neinstein RD. Controlling antimicrobial resistance in hospitals: Infection control and use of antibiotics. *Emerging Infect Dis* 2001; 7(2): 188-192.
4. McGowan JE Jr. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerging Infect Dis* 2001; 7(2): 286-292.
5. Richet HM, Mohammed J, McDonald CL, Jarvis WR. Building communication networks: International Network for the study and prevention of emerging antimicrobial resistance. *Emerging Infect Dis* 2001; 7(2): 319-322.
6. Tenover FC, Biddle JE, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infect Dis* 2001; 7(2): 327-332.
7. Thomson KS. Controversies about extended-spectrum and Amp C beta lactamase. *Emerging Infect Dis* 2001; 7(2): 333-336.
8. Silva J, Aguilar C, Estrada MD, Echaniz G, Carnalla N, Soto A, Lopez Artuñam FJ. Susceptibility to new β -lactamase of enterobacterial extended - spectrum β -lactamase (ESBL). Producers and penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* in Mexico. *Journ Chemoth* 1998; 10(2): 102-107.
9. Tzouveleki LS, Vatopoulos AC, Katsanis G, Tzelepi E. Rare case of failure by an automated system to detect Extended-Spectrum B-lactamase in a Cephalosporin Resistant. *Klebsiella pneumoniae* isolate. *Jour Clin Microb* 1999; 37(7): 2388.
10. Ferraro JM et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing 2001; M100-S11, 21-1. National Committee for Clinical Laboratory Standards.