



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ESTUDIO DE LA PREVALENCIA Y ANÁLISIS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE MICROORGANISMOS AISLADOS E IDENTIFICADOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO DEL CENTRO ONCOLÓGICO ESTATAL DEL ISSEMYM DURANTE EL PERIODO DE ENERO DEL 2010 A DICIEMBRE DEL 2012

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

ROBERTO MARTÍNEZ ROMERO

DIRECTOR DE TESIS:

M. en S. P. SERGIO HUMBERTO PAVÓN ROMERO

ASESORA

QFB. DINORAH D. MÁRQUEZ ACOSTA

QFB. AURORA ORTEGA BARCENAS



TOLUCA, MÉXICO

OCTUBRE 2013

DEDICATORIAS

A Dios:

Creador del mundo y dueño de mi vida, por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado vida, salud y fuerzas para salir adelante en esta pequeña lucha, pues “ni si quiera la más pequeña hoja de un árbol se mueve sin su voluntad”.

A mi Mamá:

Con todo mi amor y gratitud por ser el motor principal en mi vida, por todo su esfuerzo y sacrificio para darme mi estudio, pues más que mío este logro es de ella, te amo Mamá.

A mi Papá:

Por estar conmigo siempre levantándome el ánimo en los momentos difíciles, te amo Papá.

A mi novia:

Por ser una persona muy especial, y haberme dado tanto sin pedir nada a cambio, por tu cariño, apoyo y comprensión, te amo Denis.

A la QFB. Dinorah:

Por ayudarme a realizar este trabajo y brindarme un poco de sus conocimientos y consejos para lograrlo, gracias.

A la QFB. Aurora:

Por dedicarme tiempo y compartir conmigo sus conocimientos pacientemente y ser la persona que me impulso a realizar este trabajo, muchas gracias.

Al M. en S. P. Sergio Pavón:

Por ser el vínculo para la realización de este trabajo, dedicarme tiempo y compartir sus conocimientos pacientemente, muchas gracias.

A mis Revisores de tesis:

Por regalarme un poco de su tiempo para ayudarme a que esta fuera un mejor trabajo. Gracias.

Al personal del laboratorio clínico del COE:

Por brindarme su apoyo siempre que lo necesite, ha sido un honor trabajar con todos ellos, gracias por sus consejos y apoyo.

Al Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM:

Por el apoyo en la realización de esta tesis.

A TODOS MIS AMIGOS Y FAMILIARES: GRACIAS

INDICE GENERAL

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

MARCO TEORICO

1. Epidemiología.....	1
2. Infecciones comunitarias.....	3
2.1. Epidemiología de infecciones comunitarias.....	4
3. Infecciones nosocomiales.....	4
3.1. Epidemiología de infecciones nosocomiales.....	4
3.2. Servicios Hospitalarios con riesgo de infección nosocomial.....	6
4. Factores que predisponen a adquirir una infección	6
5. Detección y control de las infecciones.....	7
5.1. Detección y control de infecciones comunitarias.....	7
5.2. Detección y control de infecciones nosocomiales.....	7
6. Mal uso de antibióticos.....	7
6.1. Malas prácticas del uso terapéutico de antibióticos.....	8
7. Importancia del laboratorio para seleccionar la terapéutica antibiótica.....	8
8. Justificación del estudio.....	9

CAPÍTULO 1 Normatividad..... 10

1.1 Normas oficiales.....	10
1.1.1 NORMA Oficial Mexicana NOM-007-SSA3-2011, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.....	10
1.1.2 NORMA Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica.....	11
1.1.3 NORMA Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2006, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.....	11
1.1.4 NORMA Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.....	12
1.2 Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI).....	12
1.2.1 Documentos del CLSI sobre las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.....	12
1.2.2 Esquema de numeración CLSI.....	13
1.2.3 Estándares M2 y M7.....	13
1.3 Evaluación de la Calidad de los Servicios del Laboratorio de Microbiología Clínico.....	14
1.3.1 Control de Calidad Interno.....	14
1.3.2 Control de Calidad Externo.....	16

CAPÍTULO 2 Antimicrobianos..... 18

2.1. Definición.....	18
2.2. Características de los Agentes Antimicrobianos.....	18
2.3. Farmacocinética y Farmacodinamia de Antimicrobianos.....	18
2.3.1. Farmacocinética.....	19

2.3.2. Parámetros Farmacocinéticos.....	20
2.3.3. Farmacodinamia.....	22
2.4. Clasificación de agentes antimicrobianos.....	23
2.4.1. Acción bactericida o bacteriostática.....	23
2.4.2. Zona diana.....	23
2.4.3. Según su espectro.....	24
2.5. Mecanismo de Acción de los antimicrobianos	24
2.5.1. Inhibición de la pared celular.....	24
2.5.2. Inhibición de las funciones de la membrana celular	24
2.5.3. Inhibición de la Síntesis de Proteínas.....	24
2.5.4. Inhibición de la síntesis de los Ácidos nucleicos.....	24
3.6 Clases de Agentes antimicrobianos.....	25
3.7 Resistencia a los fármacos antimicrobianos.....	27
3.7.1 Origen de la Resistencia a los Fármacos.....	28
3.7.2 Los Microorganismos poseen muchos mecanismos diferentes para desarrollar la Resistencia a los Fármacos.....	28
3.7.3 Aparición de resistencia en el hospital.....	29
3.7.4 Vigilancia de la resistencia bacteriana y el uso de antimicrobianos.....	30
3.7.5 Cuadro básico de antimicrobianos en el COE.....	31
3.8 Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.....	32
3.8.1 Susceptibilidad Bacteriana a los antibióticos.....	32
CAPÍTULO 3 Metodología	
3.1. Planteamiento del problema.....	37
3.2. Hipótesis.....	37
3.3. Objetivo General.....	37
3.3.1. Objetivos Específicos	37
3.4. Criterios de Inclusión	38
3.5. Criterios de Exclusión.....	38
3.6. Material.....	39
3.7. Procedimiento.....	40
CAPÍTULO 4 Resultados.....	42
CAPÍTULO 5 Discusión de resultados.....	60
CAPÍTULO 6 Conclusiones.....	65
CAPÍTULO 7 Sugerencias.....	66
Referencias Bibliográficas.....	67

RESUMEN

Las infecciones constituyen hoy en día, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, aunado esto a la poca susceptibilidad de los microorganismos a los antimicrobianos, se incrementa considerablemente el riesgo de mortalidad en los pacientes que presentan enfermedades como el cáncer y/o enfermedades debilitantes que cursan con inmunodeficiencia.

Uno de los grandes retos que enfrenta el clínico en el diagnóstico y tratamiento oportuno de enfermedades infecciosas, es la aparición y diseminación de bacterias capaces de resistir el efecto de los antimicrobianos a los cuales, estos agentes eran previamente susceptibles, dificultando con ello su erradicación y disminuyendo las opciones de antimicrobianos en la prescripción del tratamiento correspondiente.

Por este motivo se realizó un estudio retrospectivo en los archivos del Área de Bacteriología en el Laboratorio Clínico del Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM, del periodo Enero de 2010 a Diciembre de 2012. Teniendo como objetivo principal determinar la prevalencia y su susceptibilidad a los antimicrobianos en los microorganismos aislados e identificados en los cultivos de las muestras obtenidas de los pacientes en las diferentes áreas de servicio de esta institución.

En este periodo se realizaron un total de 4 652 cultivos, provenientes de pacientes de las áreas de Atención Médica Continua, Consulta Externa, Hospitalización y Unidad de Cuidados Intensivos, de los cuales se documentaron 1313 cultivos positivos (28.22%). A través de estos resultados, se reconocieron los microorganismos más frecuentemente aislados, los cuales son: *Escherichia coli* 43.4% (n=571), *Staphylococcus epidermidis* 11.2% (n=147), *Staphylococcus aureus* 8.3% (n=109), *Candida albicans* 4.9% (n=65), *Enterococcus faecalis* 4.8% (n=64) y *Pseudomonas aeruginosa* 3%(n=40).

Igualmente se analizaron los resultados de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana realizados a los aislamientos bacterianos con la finalidad de determinar su nivel de resistencia antimicrobiana, para lo cual, *Escherichia coli* mostro una elevada resistencia a Ampicilina (86.7%), Ciprofloxacino (86.1%) y Levofloxacino (85.3%), *Staphylococcus epidermidis* se mostro resistente a Bencilpenicilina (100%), Oxacilina (91.4%), Ciprofloxacino (92.9%), *Staphylococcus aureus* también mostro resistencia a Bencilpenicilina (92.4%) y Oxacilina (58.8%), *Candida albicans* no mostro resistencia ante Fluconazol, Anfotericina B, Flucitocina y Variconazol (los cuatro antimicóticos estudiados), *Enterococcus faecalis* mostro una resistencia elevada a Eritromicina (71.4%), Quinupristina/Dalfopristina (92.5%), Tetraciclina (81.3%), cabe resaltar que solo se encontraron 2 cepas resistentes a Vancomicina, en el caso de *Pseudomonas aeruginosa* no se identificaron porcentajes altos de resistencia para los antibióticos de elección para su tratamiento, no así para los antibióticos que en la literatura ya se ha comprobado su resistencia como Ampicilina, Ampicilina/A. Clavulanico, Cefalotina, Cefuroxima, Ceftriaxona, Nitrofurantoina, Tigeciclina, Tetraciclina y Trimetoprim/Sulfametoxazol.

INTRODUCCION

Los pacientes oncológicos presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones, lo cual sigue siendo en la actualidad una causa de alta morbimortalidad en los mismos. Su propia enfermedad, las técnicas invasivas y tratamientos médicos aplicados provocan un compromiso de sus defensas, por ello requieren esquemas de tratamiento con potentes y múltiples antibióticos, que en algunos casos pueden conducir a la aparición de cepas bacterianas resistentes a un número mayor de medicamentos. (1)

Actualmente se reconoce la necesidad de consolidar los mecanismos vigentes de vigilancia epidemiológica y ampliar su cobertura mediante el manejo ágil y eficiente de la información necesaria para la prevención y el control de las infecciones nosocomiales, por lo que se considera indispensable homogeneizar los procedimientos y criterios institucionales que orienten y faciliten el trabajo del personal que se encarga de estas actividades dentro de los hospitales. (5)

Las infecciones de todos los pacientes hospitalizados en un momento dado se identifican (prevalencia puntual) en todo el hospital o en determinadas unidades. Típicamente, un equipo de investigadores capacitados visita a cada paciente del hospital en un solo día, revisa la historia clínica y atención de enfermería, entrevista al personal clínico para identificar a los pacientes infectados y recoge datos sobre los factores de riesgo. El criterio de valoración es una tasa de prevalencia. En las tasas de prevalencia influyen la duración de la estadía del paciente (la estadía de los pacientes infectados es más prolongada y lleva a estimar en exceso el riesgo que tiene un paciente de contraer una infección) y la duración de las infecciones. Un estudio de prevalencia es sencillo, rápido y relativamente barato. La actividad en todo el hospital crea mayor consciencia de los problemas causados por las infecciones nosocomiales entre el personal clínico y aumenta la visibilidad del equipo de control de infecciones. Al iniciar un programa de vigilancia conviene evaluar las cuestiones de interés en ese momento en todas las unidades, todas las clases de infección y todos los pacientes antes de proceder a un programa de continua vigilancia activa. Las encuestas repetidas de prevalencia pueden ser útiles para vigilar las tendencias mediante comparación de las tasas en una unidad o un hospital con el tiempo. (2)

La identificación prospectiva de nuevas infecciones (vigilancia de la incidencia) exige observación de todos los pacientes dentro de una población definida en un período determinado. Se sigue a los pacientes durante su estadía y, a veces, después del alta hospitalaria (por ejemplo, con posterioridad a esta última se realiza vigilancia de las infecciones del sitio de la intervención quirúrgica). Esta clase de vigilancia proporciona las tasas de ataque, la razón de infecciones y las tasas de incidencia. Es más eficaz para detectar las diferencias en las tasas de incidencia de infección, seguir las tendencias, vincular las infecciones con los factores de riesgo y hacer comparaciones entre hospitales y unidades. (2)

Se debe recopilar información solamente si se pretende emplearla en el análisis. El análisis incluye la descripción de la población, la frecuencia de la exposición al riesgo y las infecciones, el cálculo de las tasas, comparaciones de grupos de pacientes (con pruebas de significación), comparaciones de tasas con el transcurso del tiempo, etc. Para que el tamaño de la muestra sea adecuado y para vigilar las tendencias a largo plazo, se recomienda vigilancia continua o a intervalos periódicos suficientemente largos. La inclusión de los factores de riesgo permite la diferenciación de los pacientes por riesgo y las tasas ajustadas según el riesgo para poder hacer comparaciones precisas. Una sola tasa de incidencia de infección nosocomial general no sirve para hacer comparaciones entre hospitales. (3)

Marco Teórico

1) Epidemiología

La epidemiología es el estudio de las enfermedades que le ocurren a la población. Históricamente, está ligada al estudio de epidemias, porque precisamente, éstas ocurren de forma extraordinaria en grupos de personas.

Cuando hablamos de epidemiología de infecciones comunitarias e intrahospitalarias o nosocomiales, nos referimos al estudio activo y dinámico de la ocurrencia, determinantes y distribución de este grupo de enfermedades, en pacientes hospitalizados.

El Laboratorio Clínico, es el espacio físico, donde se efectúan gran diversidad de procedimientos médicos, científicos, y técnicos; que en conjunto, representan un valioso recurso de la clínica, al documentar el estado de salud o de enfermedad; y en específico, el laboratorio de bacteriología es uno de las áreas más importantes de un programa de control de infecciones, por lo que la adecuada comunicación con el personal, representa un claro beneficio para el programa y el hospital mismo.(4)

Los estudios bacteriológicos, tienen la característica particular de ser eminentemente etiológicos, lo cual permite brindar el tratamiento específico. El laboratorio de Bacteriología Clínica, ha tenido una evolución de varios siglos; desde el surgimiento del microscopio, hasta el advenimiento de la inmunología, ingeniería genética y biología molecular, la cual se ha ido ampliando gradualmente, hasta abarcar bacterias, hongos, parásitos y virus.

El laboratorio juega un papel central en el diagnóstico; debemos reconocer que se trata de un ejercicio multidisciplinario, en el que la clínica sospecha, los gabinetes apoyan y los laboratorios confirman o descartan. Gracias al desarrollo científico y tecnológico de nuestra era, constantemente surgen más y mejores procedimientos diagnósticos. Al introducir nuevas pruebas, se eliminan las que se hacen obsoletas, por lo que es indispensable, evaluar sus ventajas y sus limitaciones. (5)

En ocasiones es difícil saber si la infección es comunitaria o intrahospitalaria; en general, si se acepta un periodo de 72 horas libre de signos o síntomas, porque algunas infecciones se encuentran en incubación al momento del ingreso. El criterio clínico debe prevalecer ya que hay infecciones que se pueden adquirir desde el primer momento, como las bacteriemias por contaminación de infusiones parenterales. En la mayoría de los casos, las definiciones no requieren de aislamiento del microorganismo en cultivo, si bien este es deseable siempre que sea posible. Las definiciones no son perfectas y en las estadísticas aparecerán pacientes que no presentaban infección, pero se considera que estarán compensados por quienes no fueron detectados.

La forma en el que el agente y el paciente hospedero se relacionan se denomina transmisión. Entonces el agente, el mecanismo de transmisión y el hospedero constituyen la cadena de la transmisión. Las modificaciones de los eslabones interrumpirán la cadena y, en consecuencia, la infección. En cuanto al agente, puede afirmarse que son las bacterias las responsables de la mayor parte de las infecciones, aunque han aumentado en importancia los hongos y los virus. (7)

La patogenia de la infección bacteriana incluye inicio del proceso infeccioso y mecanismos que inducen el desarrollo de signos y síntomas de la enfermedad. Muchas infecciones causadas por bacterias comúnmente consideradas patógenas, son inaparentes o asintomáticas. La enfermedad aparece si la bacteria o la reacción inmunitaria a su presencia producen suficiente daño a la persona. (8)

Los humanos y los animales poseen una flora normal abundante que no suele producir enfermedad, pero establece un equilibrio que garantiza la supervivencia, el crecimiento y propagación tanto de la bacteria como del huésped. Algunas bacterias son causa importante de enfermedad y por lo general se cultivan con la flora normal (por ejemplo: *Staphylococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*). En ocasiones también se encuentran bacterias claramente patógenas (por ejemplo: *Salmonella typhi*), pero la infección permanece latente o subclínica y el huésped es portador de la bacteria.

A veces es difícil demostrar que una especie bacteriana causa una enfermedad particular. En 1884, Robert Koch propuso una serie de postulados que se aplicaron extensamente para vincular especies bacterianas específicas con una enfermedad particular. Cuando se investiga un microorganismo como posible causa de enfermedad, es un apoyo importante a los postulados de Koch. El estudio de infecciones y enfermedades mediante la aplicación de principios como los postulados de Koch permite clasificar las bacterias como patógenas, patógenas oportunistas o no patógenas.

En la actualidad, la genética microbiana abre nuevas fronteras al estudio de bacterias patógenas y a la diferenciación de las no patógenas. La clonación molecular también permite a los investigadores aislar y modificar los genes específicos de la virulencia y estudiarlos en modelos de infección. (5)

Algunas especies bacterianas siempre se consideran patógenas y su presencia es anormal; los ejemplos incluyen *Mycobacterium tuberculosis* y *Yersinia pestis*. Estas bacterias satisfacen los criterios de los postulados de Koch. Otras especies comúnmente forman parte de la flora normal de los humanos (y animales), pero con frecuencia también causan enfermedad. Por ejemplo, *Escherichia coli*, es parte de la flora intestinal normal de los humanos, pero también es causa común de infección en las vías urinarias, diarrea del viajero y otras enfermedades. Las cepas de *E. coli* causantes de enfermedad pueden diferenciarse de aquellas que no la causan al determinar:

- 1- Si son virulentas en animales o modelos de infección in vitro.
- 2- Si su base genética se vincula de manera significativa con la producción de enfermedad.

Otras bacterias (por ejemplo, especies de *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas maltophilia* y muchos hongos y mohos) sólo causan enfermedad en personas inmunosuprimidas y debilitadas, y son patógenos oportunistas. (6)

Las bacterias y otros microorganismos se adaptan al ambiente, incluso a los animales y humanos, donde normalmente residen y subsisten. De esta manera, la bacteria asegura su supervivencia e incrementa su posibilidad de transmitirse de una persona a otra.

Algunas bacterias que comúnmente causan enfermedad en humanos habitan sobretodo en animales e infectan a los humanos de manera incidental. Otras bacterias producen infección accidental en

humanos, un error del ciclo biológico normal del microorganismo; son microorganismos no adaptados a los humanos y a la enfermedad que producen puede ser grave.

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades (por ejemplo; diarrea, tos, secreción genital) producidas por los microorganismos, con frecuencia promueven la transmisión de estos agentes.

Muchas bacterias se transmiten de una persona a otra a través de las manos. Un portador de *S. aureus* en las narinas puede frotarse la nariz, recoger *Staphylococcus* en las manos y propagar la bacteria a otras partes del cuerpo a otra persona, donde se produce infección. Muchos patógenos oportunistas que causan infecciones nosocomiales se transmiten de un paciente a otro a través de las manos del personal del hospital. Por tanto, el lavado de manos es un elemento importante en el control de infecciones.

La puerta de entrada más frecuente de las bacterias patógenas al cuerpo, son los sitios donde las mucosas se unen a la piel: los conductos respiratorios (vías respiratorias superiores e inferiores), gastrointestinal (principalmente boca), genital y urinario. Las partes anormales de la mucosa y de la piel (heridas, quemaduras y otras lesiones) también son sitios frecuentes de entrada. La piel y las mucosas normales, constituyen la primera línea de defensa contra la infección. Los patógenos deben superar estas barreras para causar enfermedad.

2) Infecciones Comunitarias

Se considera específicamente bacteriemia adquirida de la comunidad, si la primera muestra de cultivo proveniente de algún tipo de infección, fue tomada antes o dentro de las primeras 48 horas de ingreso al centro hospitalario. (9)

Son infecciones que se adquieren en nuestro entorno social común, solo que algunas personas dependiendo de su estado inmunológico les pueden afectar o no, en mayor o menor grado. (19)

Actualmente las bacteriemias adquiridas en la comunidad, son un problema frecuentemente, aunque presentan una gravedad menor para los pacientes, existen datos que sugieren que tanto su mortalidad, como su frecuencia podrían verse incrementadas en los próximos años.

La incidencia de bacteriemias en pacientes ingresados en algún centro asistencial se sitúa entre 14 y 21 casos por cada 1000 ingresos hospitalarios. La mortalidad de estos pacientes oscila entre el 14 y 85%, en función del foco infeccioso, del patógeno responsable, del lugar de adquisición y de la gravedad del enfermo. (20)

Dentro de las infecciones comunitarias, las bacterias gram negativas juegan un papel muy importante; y la familia *Enterobacteriaceae* constituye un grupo heterogéneo ampliamente distribuido de plantas, tierra, agua e intestino del hombre y animales; se hallan entre los microorganismos más importantes desde el punto de vista médico, ya que debido a su ubicuidad dentro y fuera del cuerpo, causan infecciones oportunistas en pacientes con bajo sistema inmune ubicándose como la tercera causa de bacteriemia en pacientes ambulatorios. (9)

2.1 Epidemiología de Infecciones comunitarias

2.1.1 Sitios de infecciones: la mayoría de los microorganismos aislados provienen de infecciones del tracto urinario, que junto a las infecciones respiratorias, son los procesos infecciosos de mayor incidencia en patología humana.

La prevalencia de las infecciones del tracto urinario es variable según la edad y el sexo; las mujeres jóvenes son especialmente propensas al desarrollo de una infección del tracto urinario, pero en otras poblaciones, incluidos los mayores de 65 años y los pacientes con anomalías del tracto urinario y sometidas a instrumentación, se observa predisposición al desarrollo de una infección. En general, la prevalencia aumenta con la edad: más del 20% de las mujeres mayores de 65 años presentan bacteriuria y en hombres, aumenta, generalmente por causa prostática.

Las infecciones de vías bajas se analizan por su alta frecuencia y por ser uno de los principales motivos de consulta en atención primaria, la mayoría de los aislamientos microbianos en muestras comunitarias provienen de urocultivos.

2.1.2 Microorganismos comúnmente aislados: la mayoría de los aislamientos corresponde a bacilos Gram negativos; de ellos *Escherichia coli* es el principal uropatógeno, seguido de *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y ya en menor cantidad, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. (21)

Los últimos cinco años los patógenos urinarios más comunes han desarrollado y expresado mecanismos de resistencia adquirida o intrínseca; esta frecuencia de aislamientos y la resistencia bacteriana varían en grado amplio según sean las diferentes regiones geográficas del país. (21, 22)

3) Infecciones nosocomiales

Las infecciones nosocomiales son aquellas que no están presentes, ni en periodo de incubación cuando el paciente ingresa al hospital, se presentan posterior a las 72 horas de ingreso al centro asistencial.

Una infección nosocomial prolonga el tiempo de estancia hospitalaria, incrementa la mortalidad, eleva los costos de atención y afecta la calidad de vida del individuo durante la recuperación de su enfermedad de base. (23)

Son situaciones problemáticas que se presentan inesperadamente, se relacionan con la alteración o modificación de los mecanismos de control y/o las normas y procedimientos de cuidados en los pacientes que condicionan el incremento en las tasas de morbilidad y mortalidad. (24)

3.1 Epidemiología de Infecciones Nosocomiales

Las infecciones nosocomiales también pueden considerarse endémicas o epidémicas. Las infecciones endémicas son las más comunes. Las infecciones epidémicas ocurren durante brotes, definidos como un aumento excepcional superior a la tasa básica de incidencia de una infección o un microorganismo infeccioso específico. (3)

3.1.1 Sitios de Infecciones Nosocomiales

La tipología y localización de las enfermedades nosocomiales son muy diversas; los informes más frecuentes se refieren a vías urinarias, heridas quirúrgicas, neumonía, flebitis, gastroenteritis, bacteriemia, tejidos blandos, vías respiratorias altas y enfermedades exantemáticas. Respecto a los gérmenes causales, la mayoría son bacterias (66%), toxinas u otros microorganismos (17%), hongos (9%) y virus (8%). Tal distribución varía no solo entre los hospitales sino incluso en cada uno de ellos durante distintos lapsos. (25)

3.1.1.1 Infecciones urinarias. Esta es la infección nosocomial más común. Las infecciones urinarias causan menos morbilidad que otras infecciones nosocomiales pero, si no son tratadas correctamente, pueden ocasionar bacteriemia y la muerte. Las bacterias causantes provienen de la flora intestinal, ya sea normal (*Escherichia coli*) o contraída en el hospital (*Klebsiella* polifarmacorresistente).

3.1.1.2 Infecciones del sitio de una intervención quirúrgica. La infección suele contraerse durante la propia operación, ya sea en forma exógena (es decir, del aire, el equipo médico, los cirujanos y otro personal médico), endógena (de la flora de la piel o del sitio de la operación). Los microorganismos infecciosos son variables, según el tipo y el sitio de la intervención quirúrgica, y los antimicrobianos que recibe al paciente.

3.1.1.3 Neumonía nosocomial. La neumonía nosocomial ocurre en diferentes grupos de pacientes. Los microorganismos colonizan el estomago, las vías respiratorias superiores, los bronquios y causan infección de los pulmones (neumonía); con frecuencia son endógenos (aparato digestivo o nariz y garganta), pero pueden ser exógenos, a menudo provenientes del equipo respiratorio contaminado. (3)

3.1.1.4 Bacteriemia nosocomial. Estas infecciones representan una pequeña proporción de las infecciones nosocomiales (aproximadamente 5%), pero la tasa de la letalidad es alta. La flora cutánea permanente o transitoria es el foco de infección. En el paciente hospitalizado colonizan tubo digestivo, orofarínge, aparato genitourinario y piel; pueden aislarse del agua, catéteres, sondas, sueros, antisépticos, equipos de respiración mecánica, etc.

3.1.1.5 Otras infecciones nosocomiales. Estas infecciones de igual forma representan un pequeño porcentaje en este tipo de infecciones, pero tienen gran importancia ya que si no son tratadas adecuadamente puede causar problemas mayores; estas son: infecciones de la piel y tejidos blandos, infecciones entéricas, sinusitis, endometritis, infecciones de los ojos y de la conjuntiva, por mencionar algunos. (3)

3.2 Servicios hospitalarios con riesgo de infección nosocomial.

Las infecciones Nosocomiales afectan más las áreas hospitalarias donde se atienden a pacientes en estado crítico, como las salas quirúrgicas y Unidades de Cuidados Intensivos, se presentan casos en menor grado en áreas como Gineco obstetricia, pediatría y medicina interna. (23, 25)

Uno de los factores determinantes es el padecimiento, motivo de la hospitalización así como su gravedad; los de mayor riesgo son los pacientes con quemaduras, traumatismo, neoplasias, enfermedades infecciosas, debilitantes o crónico degenerativas, obesidad e inmunodeficiencia. (25)

4. Factores predisponentes a adquirir una infección

La bacteriemia adquirida en la comunidad supone un problema clínico frecuente en los servicios hospitalarios, que conlleva una mortalidad cruda asociada al 15%, los factores de riesgo se relacionan con la gravedad de la infección, el foco de infección y la situación previa funcional del paciente, tomando en cuenta variables asociadas se agrupan de la siguiente manera:

- a) **Variables dependientes del paciente:** Edad, sexo, enfermedades de base y situación funcional, donde la edad es un factor de predisposición para adquirir una infección, generalmente se presenta con mayor gravedad en pacientes geriátricos del sexo femenino, con edad superior a 75 años, la disminución del sistema inmune junto con la alta carga de enfermedades debilitantes subyacentes (como neoplasias o *diabetes mellitus*) y una actitud diagnóstica y terapéutica cada vez más agresiva e intervencionista, favorece el desarrollo de bacteriemia en este segmento de edad.
- b) **Variables dependientes de la propia infección:** Presentación clínica, gravedad, complicaciones; una bacteriemia puede tener una alta mortalidad, si muchos de sus signos y síntomas están ausentes o enmascarados por enfermedades subyacentes.
- c) **Variables relativas con los microorganismos implicados:** Donde involucre el microorganismo causante de la infección, el foco infeccioso, el inóculo del microorganismo para causar la alteración de la microflora comensal del paciente que lo recibe, la resistencia o sensibilidad de las cepas entre pacientes e individuos sanos.
- d) **Variables dependientes del tratamiento:** Un diagnóstico rápido y el inicio precoz de una terapia antibiótica adecuada permiten minimizar el riesgo de desenlaces adversos, habitualmente el inicio de la terapia se realiza de forma empírica, según la sintomatología presente en el paciente, lo cual puede ser una desventaja, ya que el microorganismo causante de la infección puede ser sensible o crear resistencia ante el antibiótico. (26, 27, 28, 29)

Sin embargo debido a la variabilidad de todos estos factores, la mayor parte de los estudios de bacteriemias se realiza de forma independiente, para tener información más precisa acerca de los orígenes de la infección que se presenta en el paciente.

5. Detección y control de infecciones

5.1 Detección y control de infecciones comunitarias

El adecuado tratamiento de los procesos infecciosos no ha conseguido ser generalizado de manera uniforme, dadas las características de las infecciones extrahospitalarias y su múltiple etiología. (30)

Por esta causa, los laboratorios de microbiología tienen una función importante en la determinación de los patrones de susceptibilidad de las bacterias en un país, región o continente. Por ello es necesario mantener una vigilancia estricta del comportamiento de la resistencia de las bacterias a los antibióticos de elección, utilizando pruebas fidedignas que proporcionen datos comparables, y así la información microbiológica disponible, ayuda al médico de asistencia a seleccionar el agente antimicrobiano más apropiado para tratar cada infección y disminuir la resistencia. (31)

5.2 Detección de Control de Infecciones Nosocomiales

La vigilancia epidemiológica de las infecciones nosocomiales se inscribe dentro de los propósitos para garantizar la calidad de atención médica, para ello es necesario crear un comité de Detección y Control de infecciones Nosocomiales, que tenga como objetivo; Identificar, prevenir y controlar las Infecciones nosocomiales y llevar a cabo la vigilancia epidemiológica de ellas.

El comité debe establecer los mecanismos para evitar que ocurran episodios de infección adquirida en el hospital, conociendo con exactitud cuáles son las principales infecciones, su frecuencia, en qué tipo de pacientes ocurre, que servicios y a que procedimiento está asociado, el personal que participe, así como la detección oportuna de brotes y medidas de control aplicadas. Al crear programas de control de infecciones en la instancia hospitalaria estos serán eficaces siempre y cuando sean integrales y comprendan actividades de vigilancia y prevención, así como capacitación del personal médico involucrado. (3, 19)

El comité debe reunirse cada vez que lo considere necesario para informar las tasas de Infección Nosocomial por área y por servicio, de esta manera se tomarán las medidas pertinentes para prevenir y resolver los casos que se presenten. (19)

6. Mal uso de los antibióticos

La relevancia que los medicamentos tienen para la salud de la población depende de su buena calidad, accesibilidad y uso adecuado. Sin embargo, se estima que, globalmente, la mitad de los medicamentos se prescriben, se dispensan y se consumen de forma inadecuada. El uso inapropiado de medicamentos tiene importantes consecuencias adversas tanto para la salud de los individuos como para la economía de las familias y de los servicios de salud. El uso inadecuado de antibióticos es particularmente importante, pues contribuye al desarrollo de resistencia bacteriana, la cual reduce la efectividad de tratamientos establecidos e incrementa los gastos y la mortalidad por enfermedades infecciosas, por lo

que se considera un grave problema de salud pública que demanda respuestas en los planos local, nacional y global.(32)

6.1 Malas prácticas del uso terapéutico de antibióticos en los hospitales

- Se indican antibióticos sin la toma de cultivos.
- Se indica un antibiótico inicial inadecuado por no considerar el patrón de susceptibilidad en el hospital.
- Se mantienen tratamientos por periodos muy largos.
- Se utilizan espectros que exceden a los requeridos.
- Se utilizan combinaciones innecesarias.
- No se ajustan las dosis por insuficiencia renal o hepática.
- No se hacen ajustes al tratamiento de acuerdo con los cultivos.
- Se utiliza la vía parenteral en muchos casos en que puede usarse la vía oral para alcanzar buenas concentraciones séricas.
- No se considera el precio de las diferentes opciones.

La toma y transporte de las muestras son factores vitales para el aislamiento de los patógenos. La toma de la muestra debe hacerse del sitio adecuado; por ejemplo, si se sospecha meningitis, debe hacerse punción lumbar, y no esperar el resultado de hemocultivos para confirmar infección. Además, el tiempo debe ser el oportuno, así, los hemocultivos deben tomarse en el momento de la fiebre y no después, ya que las bacteriemias suelen ser transitorias o intermitentes en la mayoría de las infecciones. (33)

7. Importancia del laboratorio para seleccionar la terapéutica antimicrobiana

El antibiótico empleado inicialmente para el tratamiento de una infección se selecciona con base en la impresión clínica luego que el médico se convence de que hay infección y se ha hecho un diagnóstico etiológico tentativo sobre bases clínicas. Con base en esta mejor suposición, se puede seleccionar un fármaco tal vez eficaz. Antes de administrar un fármaco, se obtienen muestras para aislamientos del agente causal en el laboratorio. Según los resultados de estos exámenes, a veces es necesario seleccionar un fármaco diferente.

La identificación de ciertos microorganismos uniformemente susceptibles al fármaco elimina la necesidad de pruebas adicionales y permite seleccionar el fármaco eficaz óptimo solo con base en la experiencia. En otras circunstancias pueden ser útiles las pruebas de susceptibilidad a fármacos de los microorganismos aislados.

La selección de los fármacos que deben incluirse en las pruebas de susceptibilidad debe basarse en patrones conocidos de susceptibilidad de los microorganismos aislados en el laboratorio, tipo de infección (contraída en la comunidad o nosocomial) y análisis costo-eficacia para la población de pacientes.

La prueba de difusión en disco mide la capacidad del antimicrobiano para inhibir el crecimiento de la bacteria. Los resultados se correlacionan de manera razonablemente bien con la respuesta terapéutica en pequeños procesos patológicos donde las defensas del cuerpo pueden, con frecuencia, eliminar microorganismos infecciosos. En pocos tipos de infecciones humanas, los resultados de las pruebas en

disco tienen poco valor (y pueden ser erróneas) debido a que se requiere un antimicrobiano con efecto bactericida para el control de la infección.

En lugar de una prueba de difusión en disco se puede utilizar como procedimiento una prueba semicuantitativa para determinar la Concentración Mínima Inhibitoria. Esta determina con mayor exactitud la concentración del antibiótico necesaria para inhibir el crecimiento de un inóculo estandarizado de microorganismos bajo condiciones definidas. Se emplea un método de microdilución semiautomatizado en el cual se disuelven cantidades definidas de un fármaco en un volumen pequeño, medido, de caldo de cultivo y se inocula con un número estandarizado de microorganismos. Se considera como el punto límite, o concentración mínima inhibitoria al último pozo de caldo que permanece transparente, es decir, libre de crecimiento microbiano. La concentración mínima inhibitoria proporciona una mejor estimación de la cantidad probable del fármaco necesaria para inhibir el crecimiento in vivo y, por tanto, ayuda a determinar el régimen de dosis óptimo necesario para el paciente. (33)

8. Justificación del estudio

A pesar del progreso alcanzado en la atención hospitalaria y de salud pública, siguen manifestándose infecciones en pacientes hospitalizados, que también pueden afectar al personal de los hospitales. Muchos factores favorecen la presencia de estos problemas, dentro de los cuales se pueden considerar: la reducción de la inmunidad de los pacientes, la mayor variedad de procedimientos médicos y técnicas invasivas, que crean vías de infección; el hacinamiento en los hospitales y donde las prácticas deficientes de control de infecciones pueden facilitar la transmisión.

La realización de este estudio es de gran importancia, al hacer uso de las herramientas de Epidemiología se obtiene como resultado establecer mecanismos permanentes de vigilancia epidemiológica, entendida como la información necesaria para identificar, medir y analizar los problemas y condicionantes relacionados con la morbilidad y mortalidad que afectan a la población del Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM; y con ello proponer un plan que permita la toma de decisiones orientadas a promocionar la salud, así como también disminuir el riesgo de infección tras la interacción personal de salud-paciente, y servirá como base para estudios posteriores de vigilancia nosocomial, así como también valorar la eficacia de los medicamentos antimicrobianos que se manejan en el Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM para optimizar su uso de acuerdo con el perfil epidemiológico presentado lo cual nos permitirá proponer estrategias para la eliminación y/o racionalizar el uso de los mismos.

CAPITULO 1

NORMATIVIDAD

Todo trabajo de investigación requiere del establecimiento de criterios técnicos para regular la aplicación de los procedimientos relativos a la correcta utilización de los recursos destinados a ella; que sin restringir la libertad de los investigadores, es preciso sujetarse a los principios científicos, éticos y a las normas de seguridad generalmente aceptadas.

Las normas establecen requerimientos mínimos de seguridad que debe cumplir un producto, proceso, instalación, sistema, actividad, servicio u operación. Son elaboradas por un Organismo de Normalización o en su ausencia, las dependencias gubernamentales que proveen para uso común y repetido reglas, especificaciones, atributos, métodos de prueba, directrices, características o prescripciones. (34)

Tienen el propósito de ayudar a mejorar estos procesos, productos o servicios, según los requerimientos específicos.

Su aplicación se vuelve obligatoria, cuando se requiera que los productos, bienes o servicios que adquieran, arrienden o contraten las dependencias o entidades de la administración pública federal, cumplan con la normativa correspondiente. (34)

En el caso de las instituciones de salud, estas deberán cumplir con los requisitos que señalen las normas técnicas que dicten la Secretaría y/o alguna otra entidad relacionada con el beneficio de la salud.

1.1 Normas Oficiales

1.1.1 NORMA Oficial Mexicana NOM-007-SSA3-2011, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.

Esta norma es de observancia obligatoria para los laboratorios clínicos, así como para los profesionales y técnicos del área de la salud de los sectores público, social y privado que intervengan en la organización y funcionamiento de dichos establecimientos. Tiene por objeto establecer las especificaciones que se deben satisfacer para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.

Define a el Laboratorio clínico, como el establecimiento público, social o privado, legalmente establecido, independiente o ligado a otro establecimiento para la atención médica de pacientes hospitalarios o ambulatorios, que tenga como finalidad realizar análisis físicos, químicos o biológicos de diversos componentes y productos del cuerpo humano, cuyos resultados coadyuvan en el estudio, prevención, diagnóstico, resolución y tratamiento de los problemas de salud.

Puede o no contar con el área de microbiología que procese cultivos de bacterias, hongos o virus, por el alto riesgo biológico de infecto-contagiosidad, deberá contar con campana de bioseguridad. Además de contar con todo el demás equipamiento que expide esta norma. (35)

1.1.2 NORMA Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica.

Esta Norma Oficial Mexicana establece los criterios, especificaciones y directrices de operación del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, para la recolección sistemática, continua, oportuna y confiable de información relevante y necesaria sobre las condiciones de salud de la población y sus determinantes.

Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en todo el territorio nacional y su ejecución involucra a los sectores público, social y privado que integran el Sistema Nacional de Salud. Para la vigilancia epidemiológica se debe establecer los padecimientos y riesgos que están sujetos a notificación e investigación, así como la frecuencia con que éstas deben realizarse, de acuerdo con su trascendencia.

En nuestro país, la vigilancia epidemiológica debe ser un sistema que recolecte información sobre los diversos eventos de interés médico epidemiológico, capaz de analizar la información y proporcionar un panorama sólido que permita iniciar, profundizar o rectificar acciones de prevención y control. La información respecto a los daños y riesgos para la salud representa un insumo importante de la vigilancia epidemiológica. (36)

1.1.3 NORMA Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.

Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en todas las instituciones de atención que prestan servicios médicos y prestados por los hospitales que comprende a los sectores público, social y privado del Sistema Nacional de Salud. La vigilancia epidemiológica de infecciones nosocomiales considera los subcomponentes de información, supervisión, evaluación, coordinación, capacitación en servicio e investigación, como base para su funcionamiento operativo adecuado dentro del sistema de vigilancia epidemiológica de las infecciones nosocomiales.

Incluye las enfermedades adquiridas intrahospitalariamente secundarias a procedimientos invasivos, diagnósticos o terapéuticos y, además, establece los lineamientos para la recolección, análisis sistematizado de la información y toma de decisiones para la aplicación de las medidas de prevención y de control pertinentes.

Para un óptimo manejo de los pacientes es indispensable obtener la identificación microbiológica del agente causal de la infección en el menor espacio de tiempo posible. Solo así será posible aplicar un tratamiento antibiótico efectivo o reducir el espectro del tratamiento administrado empíricamente, disminuyendo la aparición de resistencias. (37)

1.1.4 NORMA Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.

Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria para los establecimientos que generen residuos peligrosos biológico-infecciosos y los prestadores de servicios a terceros que tengan relación directa con los mismos. Esta misma establece la clasificación de los residuos peligrosos biológico-infecciosos así como las especificaciones para su manejo. (38)

Para efectos de esta Norma Oficial Mexicana se consideran residuos peligrosos biológico-infecciosos los cultivos y cepas generados en los procedimientos de diagnóstico e investigación, así como los generados en la producción y control de agentes biológico-infecciosos, los utensilios desechables usados para contener, transferir, inocular y mezclar cultivos de agentes biológico-infecciosos, las muestras biológicas para análisis químico, microbiológico, citológico e histológico, excluyendo orina y excremento.

En las áreas de generación de los establecimientos generadores, se deberán separar y envasar todos los residuos peligrosos biológico-infecciosos, de acuerdo con sus características físicas y biológicas infecciosas, conforme a esta Norma Oficial Mexicana. Durante el envasado, los residuos peligrosos biológico-infecciosos no deberán mezclarse con ningún otro tipo de residuos municipales o peligrosos.

En el caso de cultivos y cepas de agentes biológico-infecciosos se deberán separar y envasar en bolsas que deberán ser de polietileno de color rojo translúcido de calibre mínimo 200, impermeables y con un contenido de metales pesados de no más de una parte por millón y libres de cloro, además deberán estar marcadas con el símbolo universal de riesgo biológico y la leyenda Residuos Peligrosos Biológico-Infecciosos (Apéndice Normativo), deberán cumplir los valores mínimos de los parámetros indicados en la tabla 3 de esta Norma Oficial Mexicana. (38)

Las bolsas se llenarán al 80 por ciento (80%) de su capacidad, cerrándose antes de ser transportadas al sitio de almacenamiento temporal y no podrán ser abiertas o vaciadas.

1.2 Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI)

El Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI), anteriormente conocido como “El Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS),” es una organización sin fines de lucro con miembros que representan múltiples disciplinas. Su misión es promover el desarrollo y el uso voluntario de estándares y guías consensuados de laboratorio. (39)

1.2.1 Documentos del CLSI sobre las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana

El CLSI produce documentos que abordan varios tópicos de la ciencia de laboratorio clínico, tales como análisis de glucosa en muestras de suero y la protección de los trabajadores de laboratorio ante patógenos transmitidos por sangre, entre otros.

Los documentos para los análisis y reportes de rutina para susceptibilidad antimicrobiana son desarrollados por un subcomité que incluye expertos en enfermedades infecciosas, medicamentos y prácticas de laboratorio clínico.

Otros documentos para pruebas más especializadas de susceptibilidad antimicrobiana son manejados por subcomités separados. (39)

1.2.2 Esquema de numeración CLSI

Todo lo que se necesita saber sobre la realización de pruebas de rutina de susceptibilidad antimicrobiana, desde la selección del medio de cultivo hasta el control de calidad, se puede encontrar en los estándares CLSI. (39)

- M2- Estándares de desempeño para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana por disco
- M6- Protocolos para evaluar el agar Mueller-Hinton deshidratado
- M7- Métodos para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana por dilución para bacterias aeróbicas
- M11- Métodos para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de bacterias anaeróbicas
- M23- Desarrollo de criterios y parámetros de control de calidad para pruebas de susceptibilidad in vitro
- M39- Análisis y presentación de datos acumulativos de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana
- M100- Estándares de desempeño para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana
- M21- Metodología para la prueba bactericida del suero
- M24- Prueba de susceptibilidad de Micobacteria, Nocardia y otros Actinomices aeróbicos
- M26- Métodos para determinar la actividad bactericida de los agentes antimicrobianos
- M27- Método de referencia para pruebas de susceptibilidad antifúngica de levaduras por dilución en caldo
- M31- Estándares de desempeño para pruebas de disco y de dilución de susceptibilidad para bacterias aisladas en animales.
- M37- Desarrollo de criterios y parámetros de control de calidad para pruebas de susceptibilidad in vitro para agentes antimicrobianos veterinarios
- M38- Método de referencia para pruebas de susceptibilidad antifúngica por dilución en caldo de conidios que forman hongos filamentosos

1.2.3 Estándares M2 & M7

El documento M2 describe como realizar la prueba de difusión por disco y el M7 describe como realizar la prueba de concentración inhibitoria mínima (CMI) para bacterias aeróbicas.

Si cualquiera de estos u otros documentos ha sido revisado, los cambios de la edición anterior están listados al comienzo del documento. En los Estados Unidos, cualquier dispositivo comercial de diagnóstico utilizado para examinar pacientes en un laboratorio clínico registrado debe ser aprobado por la FDA. Para que un dispositivo para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana reciba aprobación, el

fabricante debe demostrar que su producto genera resultados comparables con el método de referencia del CLSI. Cuando se use un sistema comercial, las recomendaciones del fabricante deben seguirse con precisión. (39)

El Documento CLSI M100 contiene tablas para interpretar los resultados de las pruebas de difusión por disco y CIM.

- Las tablas 1 y 1A sugieren antimicrobianos para pruebas y reportes
- Las tablas 2A-2J contienen criterios para interpretación de resultados
- Las tablas 3 y 3A definen los límites aceptables para organismos de control de calidad (cepas patrón ATCC)

Los antimicrobianos se dividen en los Grupos A, B y C conforme estos deben ser usados para pruebas y reportes de forma rutinaria o selectiva. Los antimicrobianos del Grupo U son solo para aislamientos de orina. (30)

Los documentos M2 y M7 son revisados cada tres años. Sin embargo, debido a que nuevos antimicrobianos y límites de interpretación podrían ser introducidos frecuentemente, el CLSI actualiza las tablas en M100 cada año.

1.3 Evaluación de la Calidad de los Servicios del Laboratorio de Microbiología Clínica

Los laboratorios clínicos han estado implicados desde hace tiempo en ciertos aspectos de la evaluación de calidad, especialmente los concernientes al control de calidad de los procedimientos del laboratorio.

Aunque a principio de la década de los 80 se dedicó tiempo y esfuerzo considerables a la relación costo-eficacia de la utilización de los recursos del laboratorio, recientemente los esfuerzos se han centrado en el establecimiento del verdadero valor de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico y el tratamiento, y su contribución a la calidad de la atención al paciente y el resultado final de dicha atención.

Los aspectos clave en la evaluación de la calidad de los servicios del laboratorio por su impacto en el proceso y el resultado de la atención médica son:

- El acceso a los servicios del laboratorio
- El proceso en el laboratorio
- El papel de los resultados de las pruebas de laboratorio en el resultado de la atención al paciente

En cada uno de ellos se deben identificar los objetivos, establecer definiciones, y realizar una vigilancia, con el fin de poner de manifiesto los determinantes de calidad. La mayoría de los laboratorios evalúan el proceso mediante controles de calidad internos y externos.

1.3.1 Control de Calidad Interno

El control de calidad interno consiste en aplicar diversos procedimientos periódicos dirigidos a la comprobación de las condiciones operativas de los aparatos e instrumentos y de los medios de cultivo, reactivos y tinciones que se utilizan en trabajo diario, los que deben ser bien seleccionados y tener características óptimas.(49)

1.3.1.1 Control de calidad del equipo: El jefe del laboratorio debe confiar el control del equipo de microbiología a una persona responsable. Este supervisor de calidad registrara en un libro las comprobaciones realizadas y las futuras, y las fechas en que estas se deben repetir. La cooperación de los servicios técnicos de los fabricantes puede ser necesaria para el mantenimiento preventivo. Cuadro No 1 (49)

Cuadro No.1 Mediciones y controles necesarios para el equipo básico del Área de Bacteriología

Equipo	Procedimiento	Periodo	Limites de tolerancia	Precauciones
Refrigerador	Registrar temperatura	Diario	2°C a 8°C	Limpieza mensual
Congelador	Registrar temperatura	Diario	-18°C a -25°C	Limpiar y descongelar cada 6 meses
Incubadora	Registrar temperatura	Diario	35°C a 36°C	Limpieza semanal
Autoclave	Esporas de <i>Geobacillus stearothernophilus</i>	Semanal	No crecimiento	Limpieza y mantenimiento mensual y agregar agua
Microscopio	Limpieza correcta	Cada vez que se use		Mantenimiento general cada 6 meses
Centrifuga	Comprobar r.p.m.	Mensual	$x \pm x 0.05$	Inspección general y mantenimiento cada 6-12 meses
Campana de seguridad	Flujo de aire y luz UV	Cada seis meses		Limpieza diaria, inspección general y mantenimiento anual

1.3.1.2 Control de calidad de medios de cultivo preparados.

Los medios de cultivo son esenciales en el trabajo de laboratorio de microbiología, por lo tanto se tiene que asegurar su calidad. En el caso de los medios de cultivo comerciales no requieren pruebas de control adicionales (el producto esta certificado por el fabricante). Los medios de cultivos preparados en el laboratorio deben ser controlados por el personal a cargo.

En este caso algunas cajas o tubos de cultivo de cada lote hecho se incuban con al menos 2 tipos de especies de microorganismos que crecen en ese medio, uno que revela un grupo de especificaciones medias y otro que revela otro grupo. Por ejemplo, si un medio de cultivo es selectivo uno de los microorganismos deberá crecer y el otro, no. También cada caja de cultivo debe marcarse con el nombre del medio de cultivo y la fecha de su preparación, así se puede saber su fecha de caducidad consultando la tabla de periodos de uso. Por lo general los medios cultivo preparados que se mantienen en el refrigerador a 4° C sin protección duran aproximadamente 15 días y las que se colocan dentro de una bolsa de plástico, alrededor de 2 meses.(49)

1.3.1.3 Control de colorantes y reactivos

Los reactivos químicos y las tinciones se revisan con respecto a las mismas características que los medios de cultivo. No es necesario que los controles de esterilidad sean tan estrictos como para los medios de cultivo, sin embargo, es recomendable que estos materiales también estén libres de bacterias que puedan falsear los resultados con respecto a los microorganismos que se encuentran en la muestra. Los reactivos y tinciones pueden provenir de fábrica o se preparan en el laboratorio a partir de productos puros que ya hayan sido revisados en su lugar de fabricación. Sin embargo, es preferible con microorganismos control (cepa ATCC). La persona responsable debe tener registro de la fecha de arribo de cada producto, de su fecha de preparación y de caducidad, y almacenar los productos como lo indica el fabricante.

1.3.1.4 Control pruebas de identificación y de susceptibilidades automatizadas y no automatizadas.

Los procedimientos apropiados se copian de las recomendaciones más recientes de organizaciones reconocidas que determinan procedimientos nuevos por consenso (CLSI). Los procedimientos que se siguen en el laboratorio de microbiología deben registrarse en un manual general del laboratorio, una copia del cual se conserva en la oficina del jefe y otras, o las subdivisiones pertinentes, en las mesas de trabajo adecuadas. El manual debe revisarse y ponerse al día, con todas las actualizaciones firmadas una vez al año. Como lo marca este p ara el control de calidad de identificación y de susceptibilidad se deben utilizar cepas ATCC o de referencia y definir la periodicidad de los controles. Debe incluir reactivos para pruebas de identificación rápida e identificación convencional (por ejemplo: catalasa, oxidasa, coagulasa etc.). (49)

1.3.2 Control de Calidad Externo

Esta se lleva a cabo en todos los departamentos o servicios especiales del laboratorio clínico, con énfasis en las áreas de microbiología, en donde las conclusiones dependen de la identificación del género y especie de uno o varios microorganismos en una muestra en particular. La Evaluación de Control de Calidad Externo es un complemento necesario aunado al control de calidad interno.

El Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM trabaja en conjunto con la empresa PACAL (programa de aseguramiento de la calidad) y QUALITAT (Control con garantía de calidad en el laboratorio clínico) a

través de un Programa de Evaluación Externa de la Calidad los cuales envían mensualmente cada una de ellas una cepa control para realizar su correspondiente identificación y antibiograma, posteriormente envían los reportes que son almacenados en su carpeta respectiva. (49)

Debido al riesgo de derrames durante el transporte, las muestras microbiológicas control deben enviarse liofilizadas y en un recipiente protegido para asegurar su recepción segura. Las muestras deben contener bacterias de varios orígenes naturales, aunque algunos organizadores de algún esquema de evaluación externa de calidad usan cepas certificadas (ATCC) por que estas tienen características conocidas y estables.

Hay varias formas de iniciar una evaluación externa de calidad en microbiología, pero todas incluyen la identificación de un microorganismo y las pruebas de susceptibilidad contra varios agentes antimicrobianos. El organizador del esquema debe distribuir por lo menos cuatro muestras anuales, especificando fechas de entrega para las respuestas. Cada muestra liofilizada estará acompañada de instrucciones para rehidratarla bajo precauciones estrictas de seguridad. También se acompañara de un caso clínico del paciente y se indicara el lugar de donde se obtuvo la muestra. Estos datos permitirán la identificación del tipo de muestra y de los medios de aislamiento y cultivo apropiados. Cada laboratorio procederá a la identificación por medio de tinciones con el método de Gram e identificación del microorganismo por los medios taxonómicos y bioquímicos convenientes. También se determinara la susceptibilidad a compuestos antimicrobianos. Los laboratorios deberían reportar sus resultados en formas especiales siguiendo una lista de la mayoría de las bacterias patógenas conocidas con una clave de 4 dígitos, para mantener las respuestas ordenadas y procesarlas en computadora. El informe deberá llevar el encabezado de datos de control, fecha de entrega e identificación asignada al laboratorio.

Los informes publicados por la evaluación externa de calidad de microbiología son altamente instructivos para los laboratorios incluidos en el programa, ya que pueden comprobar si utilizan los medios de cultivo o de aislamientos adecuados, si realizan e interpretan correctamente técnicas sencillas pero importantes, por ejemplo, las técnicas de tinción, y se emplean análisis bioquímicos o tablas taxonómicas coherentes sin introducir exámenes inútiles u olvidar los básicos. El programa también permite la comprobación de los análisis de susceptibilidad, y comprobar su conocimiento del tratamiento con antibióticos con el de otros laboratorios. Algunos programas de Evaluación Externa de control Microbiológico, como el de la OMS, califican los resultados; sin embargo la mayoría solo indican los códigos de los laboratorios que tuvieron el mejor desempeño. En los países en que son obligatorios las Evaluaciones Externas de Calidad microbiológica se consideran un reconocimiento importante y estimulan al laboratorio a seguir practicando. Los programas de Evaluación Externa de Calidad Microbiológica frecuentemente publican informes estadísticos anuales. (49)

CAPITULO 2

ANTIMICROBIANOS

2.1 Definición

Un antimicrobiano ha sido definido como una sustancia química, ya sea de una molécula natural (producido por un organismo vivo hongo o bacteria), sintética o semisintética capaz de inducir la muerte o la detención del crecimiento de una población bacteriana. Hoy en día no se utilizan en terapéutica moléculas de origen natural por lo cual no se establece más la diferenciación con quimioterapéuticos, término usado anteriormente para referirse a las moléculas de origen sintético como las sulfas y sus derivados. (50)

2.2 Características de los agentes antimicrobianos

Todos los agentes antimicrobianos ejercen su acción sobre los microorganismos por ser bacteriostáticos o ser bactericidas; son bacteriostáticos los que detienen los procesos metabólicos de los microorganismos e impiden su reproducción, sin que el microorganismo muera, pero poniendo al huésped en condiciones de ventaja para que por sus mecanismos de defensa acabe destruyéndolos. Son bactericidas los que matan a los microorganismos, principalmente por inhibición de la síntesis de la pared celular. (51)

El aislamiento de un agente infeccioso a partir de un paciente, no es suficiente para establecer la terapia adecuada, muchas bacterias y algunos hongos presentan resistencia a los agentes antimicrobianos y algunos virus han desarrollado resistencia a los agentes antivirales más actuales. Los patrones de resistencia cambian constantemente y no importa lo rápido que se introduzca los nuevos agentes terapéuticos por que los microbios parecen siempre dispuestos a superarlos.

Ya que no se puede predecir la susceptibilidad de las bacterias, hongos y virus a los agentes antimicrobianos, con frecuencia es necesario estudiar la susceptibilidad individual de cada patógeno a estas drogas, pudiéndose elegir entonces el agente apropiado (el más activo contra el patógeno, el menos toxico para el huésped, con las características farmacológicas apropiadas y el más económico), que proporcione mayores posibilidades de una evolución favorable. (52)

El medio más útil para comprobar el tratamiento antimicrobiano en muchas infecciones, es la respuesta clínica del paciente al tratamiento, es importante destacar que las pruebas de susceptibilidad antibiótica son una guía importante para el clínico, que no garantiza la eficacia del agente antimicrobiano en donde la variabilidad de cada paciente y cada infección debe ser considerada.(53)

2.3 Farmacocinética y Farmacodinamia de Antimicrobianos

Desde su aparición, los antibióticos han sido y son una importante arma para el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas; algunas de las cuales causaban gran mortalidad, y su uso permitió disminuir en forma importante la morbimortalidad de alguno de estas enfermedades, es por ello que se pensó en algún momento que muchas de esas enfermedades desaparecerían. Sin embargo, un primer problema

con su uso fue la aparición de reacciones adversas y posteriormente se ha sumado la aparición más frecuente de bacterias resistentes y multirresistentes a uno o a varios antibióticos. (54)

El desafío sigue vigente, el uso apropiado de los antimicrobianos adquiere la máxima importancia y requiere de la incorporación de conceptos tales como sus características farmacológicas como la farmacocinética y farmacodinamia, hará conocer el mecanismo que estos antimicrobianos ejercen para eliminar la infección de nuestro organismo, ya que el resultado terapéutico final depende de muchas variables como: la enfermedad subyacente y condición clínica del huésped, las propiedades farmacológicas del agente antimicrobiano, la administración de otros agentes terapéuticos adicionales y otros factores que ejercerán una fuerte influencia sobre el resultado final. (38, 39)

Por lo tanto, el antibiótico ideal es el que resulta más eficaz, es menos tóxico, retarda el surgimiento de cepas resistentes, es de menor costo y de más fácil administración, es muy difícil obtener un antibiótico con estas características, pero la eficacia, toxicidad y costo son consideraciones básicas en la elección de un fármaco. (54)

Generalmente el objetivo del médico clínico y del bacteriólogo, es la curación del paciente infectado, por lo que en sus diagnósticos utilizan con mayor frecuencia exploraciones complementarias mediante el conocimiento de determinados parámetros, por ello es necesario conocer la interacción que se presenta entre paciente-bacteria-antimicrobiano. (52, 55)

El uso apropiado de antimicrobianos debe considerar no solo la susceptibilidad *in Vitro* demostrada o empírica del agente infeccioso al antibacteriano sino también la compleja interacción que ocurre entre el antibacteriano, el paciente y la bacteria mediante la Farmacocinética y Farmacodinamia. (55)

2.3.1 Farmacocinética

Es la relación que se establece entre el antimicrobiano y el paciente, considera el paso de los fármacos a través de las distintas fases que conforman el organismo, se ocupa de estudiar la absorción, distribución, biotransformación (ó metabolismo) y excreción de los fármacos, la evolución temporal de la concentración de los fármacos en estas fases y los mecanismos que pone en juego el organismo para manejar las sustancias que se le han administrado. (55, 56)

La importancia de la farmacocinética en la atención clínica, depende de la mayor eficacia que pueda alcanzarse al cumplir sus principios cuando se eligen y modifican los tratamientos antimicrobianos. El cálculo de la dosis apropiada para cada individuo depende de diversas variabilidades fisiológicas y fisiopatológicas que a menudo están determinadas por parámetros farmacocinéticos.

2.3.1.1 Absorción: Es el paso de un principio activo del sitio de administración a la circulación. La selección de la vía de administración es muy importante ya que es determinante para que el fármaco se absorba y se distribuya a sus sitios de acción. (56)

2.3.1.2 Distribución: Después de su absorción, un fármaco se distribuye en los líquidos intersticial e intracelular, es un proceso reversible por el cual un medicamento o sus metabolitos pasan de la sangre a los sitios en donde ejercen su acción farmacológica; tal fenómeno expresa muy diversos factores fisiológicos y las propiedades fisicoquímicas particulares de cada producto medicamentoso; los

elementos que rigen la rapidez de llegada y la posible cantidad del fármaco que se distribuye en los tejidos son el gasto cardiaco, la corriente sanguínea regional y el volumen tisular.

2.3.1.3 Biotransformación: Es el proceso farmacocinético que comprende los cambios estructurales que sufren los fármacos, por la acción de enzimas en el organismo. El sitio principal de metabolismo de los fármacos es el hígado, aunque también pueden participar otros tejidos. (39) Por ello, el metabolismo de fármacos y otros productos xenobióticos en metabolitos más hidrófilos resulta esencial para la eliminación de tales compuestos del organismo y la terminación de su actividad biológica. (56)

2.3.1.4 Excreción: Un fármaco puede ser eliminado de la sangre por medio de la excreción a través de diferentes vías o por procesos de metabolismo o biotransformación. Por excreción la eliminación de los fármacos se lleva a cabo a través de órganos como: riñones, pulmones, vías biliares, intestino o piel; los fármacos son transportados del plasma hacia el exterior, por la orina, aire expirado, bilis, secreciones intestinales o sudoración. Los riñones son los órganos más importantes para excretar fármacos y sus metabolitos. (56, 57)

2.3.2 Parámetros farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinético más relevantes son la eliminación, volumen de distribución, concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), la vida media del antimicrobiano en el plasma ($t_{1/2}$) y el área bajo la curva (AUC) que da cuenta de la exposición acumulativa del agente al antimicrobiano. (55)

2.3.2.1 Eliminación: Si existe biodisponibilidad completa, el equilibrio dinámico (estado estale) se lograra cuando la velocidad de eliminación sea igual a la de la administración del fármaco.

$$\text{Dosificación} = CL * C_{SS}$$

Donde CL es la depuración desde la circulación sistemática

Donde C_{SS} es la concentración en equilibrio dinámico del fármaco

Si se conoce la concentración en equilibrio dinámico buscada en plasma o sangre, la velocidad de depuración del fármaco será el elemento que rija la frecuencia con que debe administrarse, por lo que la rapidez absoluta de eliminación está en función directa de la concentración del fármaco en plasma. (38)

$$CL = \text{Velocidad de eliminación} / C \text{ (concentración)}$$

2.3.2.2 Volumen de distribución: Relaciona la cantidad de medicamento en el organismo con la concentración que tiene (C) en sangre o plasma, según el líquido que se mida.

$$V = \text{cantidad del fármaco en el cuerpo} / C$$

El volumen de distribución de un medicamento particular puede ser diferente de acuerdo con la edad, el sexo del individuo, las enfermedades y la composición corporal.

2.3.2.3 Vida media: Es el tiempo que necesita la concentración plasmática o la cantidad del medicamento en el cuerpo para disminuir a la mitad. (56)

$$t^{1/2} = \ln 2/k$$

k = Constante de velocidad de eliminación

2.3.2.4 Concentración Máxima: Como su nombre lo indica es la concentración máxima alcanzada en un periodo de tiempo máximo en el organismo. (57)

$$C_{m\acute{a}x} = C^{\circ} (e^{-kt_{m\acute{a}x}})$$

C° = Concentración inicial

k = Constante de velocidad de eliminación

$t_{m\acute{a}x}$ = Tiempo máximo

2.3.2.5 Área bajo la curva: Las características de absorción, distribución y eliminación del antimicrobiano en cada paciente, determinan la curva concentración – tiempo den plasma, que es responsable de la concentración que alcanza el fármaco en el tejido infectado donde, requerimos del mismo en concentraciones adecuadas para el control de la infección. (55)

$$ABC = C^{\circ}/k$$

C° = concentración inicial

k = constante de velocidad de eliminación

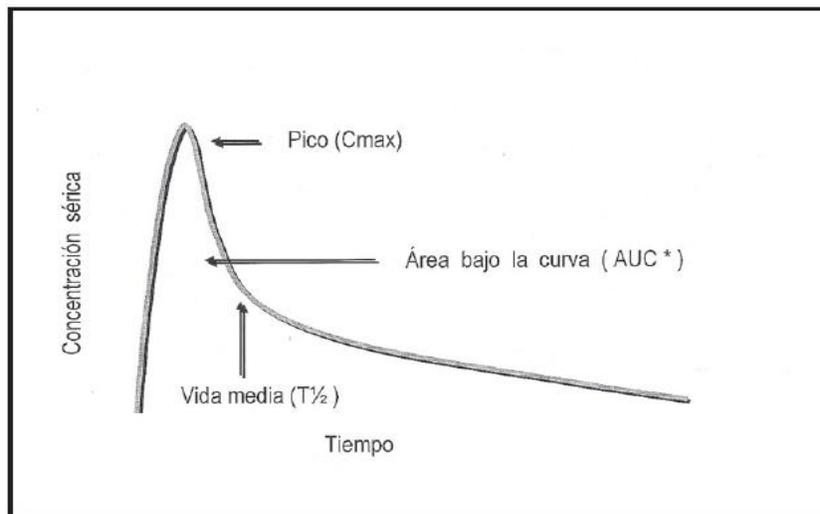


Figura 1. Farmacocinética: Curva concentración - tiempo (Área bajo la curva). (57)

Las características de absorción, distribución y eliminación de los antimicrobianos en cada paciente en particular, determinan la curva Concentración- tiempo en plasma, la que a su vez es responsable de la concentración que alcanza el fármaco en el tejido infectado, donde en definitiva, requerimos del mismo en concentraciones adecuadas para el control de la infección.

2.3.3 Farmacodinamia

La farmacodinamia comprende el estudio de los mecanismos de acción de las drogas y de los efectos bioquímicos, fisiológicos o directamente farmacológicos que desarrollan las drogas.

El mecanismo de acción de las drogas se analiza a nivel molecular y la *Farmacodinamia* comprende el estudio de cómo una molécula de una droga o sus metabolitos interactúan con otras moléculas originando una respuesta (acción farmacológica). (58)

La farmacodinamia describe la compleja interrelación que se establece entre el perfil farmacocinético del antimicrobiano y la susceptibilidad *in Vitro* de la bacteria. La curva concentración – tiempo del antibacteriano se determina en función de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la bacteria, que es la concentración del antimicrobiano a la cual se logra inhibir el crecimiento bacteriano, y de la concentración bactericida mínima (CBM) que es la concentración a la cual se obtiene la lisis de la bacteria. (55)

Los dos determinantes de más peso en la acción antimicrobiana son la concentración del fármaco en la diana y el tiempo que permanece en ella. Hay antibióticos del fármaco en la diana y el tiempo que permanece en ella. Hay antibióticos con predominio dependiente de la concentración y otros dependientes del tiempo, cuya eficacia se mide por determinados parámetros expresados en función de la CMI: $C_{m\acute{a}x}/CMI$, AUC/CMI o $T > CMI$ (tiempo sobre la CMI). (55, 59)

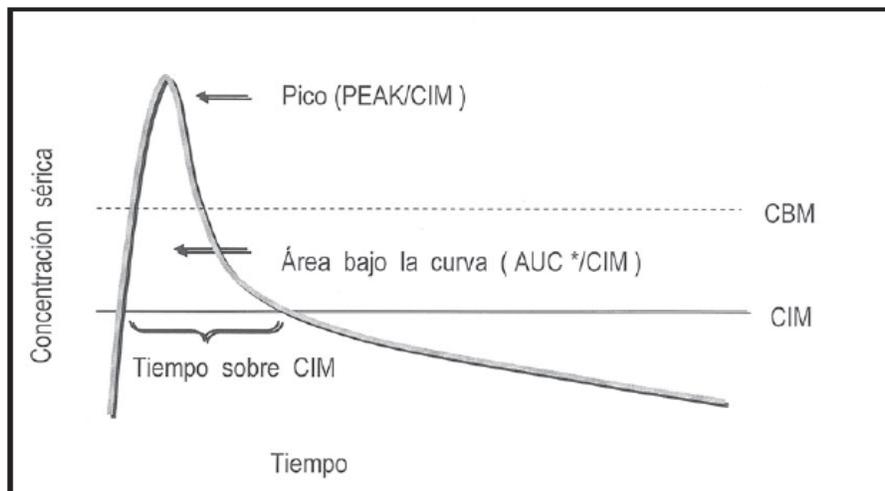


Figura 2. Farmacodinamia: farmacocinética versus CMI

Para que un antibacteriano sea efectivo, debe lograr concentraciones superiores a la CMI o, dicho de otra manera, para que una bacteria se considere susceptible tiene que tener una CMI alcanzable por el antimicrobiano en su perfil farmacocinético en humanos. El éxito clínico depende de una adecuada interacción farmacodinámica entre el antimicrobiano y la bacteria, lo que permite establecer ciertos objetivos farmacodinámicos en el tratamiento anti-infeccioso tales como $C_{m\acute{a}x}/CMI$, AUC/CMI o $T > CMI$ que constituyen demostradamente parámetros predictores de éxito. (55)

Pero también la Farmacodinamia resulta una herramienta imprescindible para conocer el potencial de los antimicrobianos, para evitar la selección de microorganismos resistentes en el medio, si bien se logra

clasificar a los antimicrobianos, en función de su comportamiento bactericida y relacionar su actividad con los valores que adoptan los índices farmacodinámicos (como AUC/CMI), ahora se tiene la disposición de entender la estrecha relación existente entre parámetros farmacodinámicos y el desarrollo de resistencias.

Aunque se ha considerado la CMI como el parámetro farmacodinámico más relevante a la hora de definir la potencial actividad de un antibiótico frente a una bacteria. Es independiente para cada antibiótico y para cada bacteria y marca la susceptibilidad o resistencia de una determinada bacteria para un antibiótico dado. Si bien este concepto farmacodinámico tiene utilidad para predecir la eficacia de un antibiótico, carece de ella a la hora de predecir la aparición de resistencias. Es por ello que recientemente se ha introducido un concepto conocido como la concentración preventiva a los mutantes de resistencia (CPM). Ésta sería la concentración a partir de la cual no se desarrollarían cepas mutantes y que nos orienta acerca de la concentración que es capaz de evitar el desarrollo de resistencias de primer paso. (51)

Es bien conocido que las cepas mutantes resistentes (cepas que han mutado, creando una resistencia a los antimicrobianos) se encuentran de manera natural en las poblaciones bacterianas, cuando se someten a la acción de un antimicrobiano, las cepas mutantes resistentes pueden hacerse dominantes al inhibirse la fracción sensible mayoritaria pero no, la de los mutantes resistentes, este proceso se conoce como selección de mutantes resistentes, en la cual se tiene una ventana de selección donde la concentración inferior esta cercana al valor de la CMI, mientras que la superior se sitúa en el límite para el cual dejan de aparecer cepas mutantes resistentes en placas de selección. (50, 51)

Con los valores obtenidos en estos estudios, se pueden predecir las opciones terapéuticas que ofrecen mayores ventajas, al evitar la aparición de cepas mutantes resistentes y la dosificación más adecuada que debe utilizarse para este propósito, surge así un nuevo concepto microbiológico relacionado con la farmacodinamia que marca diferencias entre los antimicrobianos que deben utilizarse en la elaboración de quías de tratamiento. (51)

2.4 Clasificación de los agentes antimicrobianos

Existen tres formas de clasificar a los agentes antibacterianos:

2.4.1 Acción bactericida o bacteriostática: Algunos agentes antimicrobianos matan a las bacterias (acción bactericida), mientras que otros solo inhiben su crecimiento (acción bacteriostáticas). Los fármacos bacteriostáticos tienen éxito en el tratamiento de las infecciones debido a que evitan el aumento de bacterias y permiten que los mecanismos defensivos del huésped destruyan la población estática. Algunos fármacos son capaces de matar determinadas especies, mientras que se comportan como bacteriostáticos, frente a otras.

2.4.2 Zona diana: Una forma conveniente de clasificar a los antimicrobianos se basa en su lugar de acción. Existen cuatro zonas diana principales para la acción antibacteriana: síntesis de pared celular, síntesis de proteínas, síntesis de ácidos nucleicos y función de la membrana celular. (52)

2.4.3 Según su espectro: Antibióticos de amplio espectro (Actúan sobre una amplia gama de bacterias Gram positivas y Gram negativas, y también contra Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsia, Espiroquetas y Actinomycetos), Antibióticos de espectro limitado (Actúan sólo contra cocos gram positivos y Gram negativos, bacilos Gram positivos y espiroquetas) y Antibióticos de espectro reducido (Actúan sólo contra un sector limitado de gérmenes).

2.5 Mecanismos de acción de los antimicrobianos

2.5.1 Inhibición de la síntesis de pared celular

El peptidoglicano, un componente vital de la pared celular bacteriana, es una sustancia exclusiva de las bacterias y por lo tanto proporciona una diana óptima para la toxicidad selectiva. La síntesis de precursores de peptidoglicano comienza en el citoplasma. Las subunidades de la pared son transportadas a través de la membrana citoplasmática y, finalmente se unen a la molécula del peptidoglicano en crecimiento. Así pues, existen varios estadios distintos que ofrecen dianas potenciales para la inhibición. (52)

2.5.2 Inhibición de las funciones de la membrana celular

El citoplasma de toda célula viviente está limitado por la membrana citoplasmática, que sirve como barrera de permeabilidad selectiva y efectúan funciones de transporte activo y, por tanto, controla la composición interna de la célula. Si la integridad funcional de la membrana citoplasmática se altera, las macromoléculas y los iones escapan de la célula y sobreviene daño celular o muerte. La membrana citoplasmática de las bacterias es más fácil de alterar por ciertos agentes. Por consiguiente, es posible la quimioterapia selectiva. (53)

2.5.3 Inhibición de la síntesis de proteínas

Aunque la síntesis de proteínas se produce de forma muy similar en las células procarióticas y eucarióticas, es posible explotar las diferencias para conseguir toxicidad selectiva. Diversos agentes antimicrobianos actúan como inhibidores de la síntesis proteínica, aunque todavía no se conocen los detalles de su mecanismo de acción. (52)

2.5.4 Inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos

Inhiben la DNA girasa bacteriana y así interfieren en la replicación y la transcripción del DNA. De igual manera, bloquea la síntesis de RNA uniéndose e inhibiendo la RNA polimerasa dependiente de DNA. (54)

3.6 Clases de Agentes antimicrobianos

Existen diferentes tipos de antimicrobianos, pero en este trabajo, solo se mencionaran los grupos a los cuales pertenecen los antibióticos probados en la investigación.

3.6.1 β -lactámicos

3.6.1.1 Cefalosporinas

Las cefalosporinas son una familia de antibióticos que se aislaron originalmente en 1948 del hongo *Cephalosporium*. Son compuestos β -lactámicos con un núcleo de ácido 7-aminocefalosporánico. Las cefalosporinas naturales tienen poca actividad antibacteriana, pero la unión de diferentes grupos laterales R generó muchos medicamentos con propiedades farmacológicas, espectro y actividad antimicrobiana variables. (53)

Las cefalosporinas inhiben la síntesis de la pared celular mediante unión a enzimas conocidas como proteínas ligadoras de penicilina (PLP), estas proteínas son carboxipeptidasas y transpeptidasas, responsables de los estadios finales de entrecruzamiento de la estructura de la pared bacteriana. La inhibición de una o más de tales enzimas esenciales dan lugar a la acumulación de unidades precursoras de la pared celular, lo que activa el sistema auto lítico de la célula e induce finalmente la lisis celular. (52)

3.6.1.1.1 Cefalosporinas de primera generación

Las cefalosporinas de primera generación son muy activas contra cocos Gram positivos, excepto enterococos y estafilococos resistentes a nafcilina, y moderadamente activas contra algunos bacilos Gram negativos, en particular *E. coli*, *Klebsiella* y *Proteus*. Ninguno de los fármacos de la primera línea en la terapia contra infecciones. (53)

3.6.1.1.2 Cefalosporinas de segunda generación

Las cefalosporinas de segunda generación son un grupo heterogéneo. Todas son activas contra microorganismos susceptibles a fármacos de la primera generación, pero tienen mayor cobertura contra bacilos Gram negativos, incluso *Klebsiella* y *Proteus*, aunque no para *P. aeruginosa*. (53)

3.6.1.1.3 Cefalosporinas de tercera generación

Las cefalosporinas de tercera generación muestran menor actividad contra los cocos Gram positivos. La mayor parte de las cefalosporinas de tercera generación son activas contra los estafilococos. Una gran ventaja de los fármacos de tercera generación es su mayor actividad contra los bacilos Gram negativos.

3.6.1.1.4 Cefalosporinas de cuarta generación

El cefepime es la única cefalosporina de cuarta generación con aplicación clínica actual. Muestra una mayor actividad contra *Enterobacter* y *Citrobacter* que son resistentes a cefalosporinas de tercera generación. Muestra buena actividad contra *P. aeruginosa*. (53)

3.6.1.2 Carbapenems

Son fármacos estructuralmente relacionados con los antibióticos β -lactámicos. El imipenem, el primer fármaco de este tipo, muestra buena actividad contra muchos bacilos Gram negativos, microorganismos Gram positivos y anaeróbicos. Se inactiva por las dipeptidasas en los túmulos renales, por consiguiente, se administra junto con un inhibidor de la peptidasa. El imipenem penetra a los tejidos y líquidos del cuerpo, incluso al líquido cefalorraquídeo. Puede estar indicado para infecciones causadas por microorganismos resistentes a otros fármacos. El meropenem es similar al imipenem en su farmacología y actividad antimicrobiana, pero, no se inactiva por las dipeptidasas. (53)

3.6.1.3 Penicilinas

Las penicilinas derivan de hongos del género *Penicillium* y se obtienen por extracción de cultivos en medio espacial. La mayoría de las penicilinas son derivados del ácido 6-aminopenicilánico, y difieren entre sí solo en la cadena lateral unida al grupo amino. (54)

Las penicilinas clínicamente importantes caen en cuatro grupos principales:

- a. Mayor actividad contra microorganismos Gram positivos, espiroquetas y algunos otros, pero susceptibles a hidrólisis por β lactamasas y lábiles a los ácidos (Penicilina G.)
- b. Resistencia relativa a las β lactamasas, pero menor actividad contra microorganismos Gram positivos e inactivas contra Gram negativos (Nafcilina).
- c. Actividad relativamente grande contra microorganismos Gram positivos y Gram negativos pero destruidas por la β lactamasa (Ampicilina, Piperacilina).
- d. Estabilidad relativa al ácido gástrico y adecuadas para administrar por vía oral (Penicilina V, cloxacilina, amoxicilina).(53)

La etapa inicial en la acción de la penicilina es la unión del fármaco a los receptores celulares. Una vez unida la molécula de penicilina a los receptores, se inhibe la síntesis de peptidoglucano conforme se bloquea la transpeptidación. Un evento bactericida final es retirar o inactivar un inhibidor de las enzimas autolíticas y causa lisis de la célula. (53)

3.6.2 Aminoglucósidos

Los Aminoglucósidos son un grupo de fármacos que comparten características químicas, antimicrobianas, farmacológicas y tóxicas. En el momento actual este grupo incluye estreptomina, Neomicina, Kanamicina, Amikacina, Gentamicina, Tobramicina, Sisomicina, Netilmicina y otras. (53)

Los Aminoglucósidos se unen a la subunidad pequeña del ribosoma e interfieren en la síntesis proteica por lo menos de dos formas. Inhiben directamente la síntesis de proteínas y también causan errores de lectura del mensaje genético transportado por el mRNA. (54)

La gentamicina y los aminoglucósidos más nuevos (tobramicina, amikacina y netilmicina) son importantes en el tratamiento de las infecciones graves por Gram negativos, incluyendo las causadas por *P. aeruginosa*. La tobramicina es ligeramente más activa que la gentamicina contra *P. aeruginosa*. La

estreptomycin se reserva ahora casi por completo para el tratamiento de las infecciones micobacterianas. (52)

3.6.3 Quinolonas

Las quinolonas son fármacos sintéticos que contienen el anillo de 4-quinolona. La primera quinolona, el ácido nalidixico se sintetizó en 1962. Más recientemente se ha producido una familia de fluoroquinolonas. Tres de ellas (ciprofloxacino, norfloxacino y ofloxacino), se emplean en la actualidad, y se están sintetizando y probando otras. (54)

Las quinolonas actúan mediante inhibición de la actividad de ADN girasa, lo que impide el súper enrollamiento del cromosoma bacteriano. Como resultado la bacteria no es capaz de empaquetar su ADN dentro de la célula. La inhibición resulta específica para la girasa bacteriana y no afecta a las enzimas topoisomerasas equivalentes de las células de mamífero. (52)

Las fluoroquinolonas inhiben muchos tipos de bacterias, aunque su espectro de actividad varía de una a otra. Estos fármacos son altamente activos contra enterobacterias, incluyendo aquellas resistentes a cefalosporinas de tercera generación, especies *Haemophilus*, *Neisseria*, *Chlamydia* y *P. aeruginosa* se logran inhibir con dosis mayores de estos agentes. Las quinolonas varían su actividad en contra de patógenos Gram positivos. (55)

2.7 Resistencia a los fármacos antimicrobianos

En el transcurso de los años, el uso aumentado y masivo de los antimicrobianos en el hombre, animales y en la agricultura, ha transformado el fenómeno de la resistencia antimicrobiana en un problema creciente, que involucra cada día, mayor número de cepas, nuevas especies y nuevos mecanismos.

Bacterias resistentes son capaces de diseminarse fácilmente entre las personas, y particularmente en ambientes donde el uso elevado de antimicrobianos aunado a la presencia de pacientes debilitados y susceptibles (hospitalizadas), hacen que la diseminación sea un fenómeno común. Como las bacterias tienen múltiples posibilidades de resistir la acción de los antimicrobianos y se han descrito elevados niveles de resistencia en patógenos prevalentes, hoy es difícil elegir el tratamiento empírico adecuado para manejar numerosas enfermedades infecciosas. (56)

Cada antibiótico se caracteriza por un espectro natural de actividad antibacteriana. Este espectro comprende las especies bacterianas que, en su estado natural, sufren una inhibición de su crecimiento por concentraciones de su antibiótico susceptibles de ser alcanzadas in vivo. A estas especies bacterianas se les dice naturalmente sensibles a dicho antibiótico. Las especies bacterianas que no se encuentran incluidas dentro de dicho espectro se denominan naturalmente resistentes.

El antibiótico no crea resistencia, pero selecciona las bacterias resistentes eliminando las sensibles. Es lo que se conoce con el nombre de presión de selección. El aumento de la frecuencia de las cepas resistentes va unido casi siempre al uso intensivo del antibiótico en cuestión. (52)

2.7.1 Origen de la resistencia a los fármacos

2.7.1.1 Resistencia de origen no genético a los fármacos: La mayor parte de los antibióticos requieren bacterias en replicación activa para mostrar sus acciones, por consiguiente los microorganismos metabólicamente inactivos (fuera de su estado de multiplicación) pueden ser fenotípicamente resistentes a los fármacos, sin embargo su descendencia es completamente susceptible.

Los microorganismos pueden perder la estructura “blanco” específica de un fármaco durante varias generaciones y por lo tanto hacerse resistentes, sin embargo cuando estos recuperan su forma bacteriana original y se restablece la producción de la estructura “blanco”, una vez más son susceptibles a dicho fármaco. Los microorganismos pueden causar infección en sitios inaccesibles a los antimicrobianos o donde estos son inactivos. (67)

2.7.1.2 Resistencia de origen genético a los fármacos: La mayor parte de los microorganismos resistentes a los fármacos surge como resultado de cambios genéticos y de los procesos subsecuentes de selección por los antimicrobianos.

2.7.1.3 Resistencia cromosómica: Esta se desarrolla como resultado de una mutación espontánea en un locus, que controla la susceptibilidad a un antimicrobiano determinado. La presencia del antimicrobiano sirve como mecanismo de selección al suprimir los microorganismos susceptibles y favorecer el crecimiento de los mutantes resistentes al fármaco.

2.7.1.4 Resistencia extra cromosómica: Las bacterias casi siempre contienen elementos genéticos extra cromosómicos denominados plásmidos, algunos plásmidos llevan genes para la resistencia a uno o a varios fármacos antimicrobianos

Los genes de plásmidos de resistencia antimicrobiana con frecuencia controlan la síntesis de enzimas capaces de destruir a dichos fármacos. Por tanto los plásmidos generan resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas gracias a los genes que poseen para la síntesis de β -lactamasas.

Los plásmidos codifican enzimas que acetilan, adenilan o fosforilan varios aminoglucósidos; enzimas que determinan el transporte activo a través de la membrana celular u otras estructuras. (67)

2.7.1.5 Resistencia cruzada: Los microorganismos resistentes a un determinado fármaco también pueden ser resistentes a otros fármacos que compartan un mismo mecanismo de acción. Estas interrelaciones existen principalmente entre agentes estrechamente relacionados desde el punto de vista químico o con modos similares de unión o de acción. En ciertos tipos de fármacos el núcleo activo de la sustancia química es tan similar entre muchos congéneres que se puede esperar una amplia resistencia cruzada.

2.7.2 Los microorganismos poseen muchos mecanismos diferentes para desarrollar la resistencia a los fármacos.

2.7.2.1 Producen enzimas que destruyen al fármaco activo (ejemplo: Producción de β -lactamasas).

2.7.2.2 Cambian su permeabilidad al fármaco; la resistencia a la amikacina y a otros aminoglucósidos a veces depende de la ausencia de permeabilidad a estos fármacos, aparentemente por un cambio en la membrana interna que reduce al transporte activo al interior de la célula.

2.7.2.3 Alteran estructuralmente el “blanco” del fármaco. Ejemplo: alteración inhibida por el fármaco.

2.7.2.4 Desarrollan una vida metabólica diferente que pasa por alto la alteración de receptores, pérdida de PBP’s.

2.7.2.5 Desarrollan una enzima diferente que todavía puede ejecutar su función metabólica, pero es mucho menos afectada por el fármaco.

2.7.3 Aparición de resistencia en el hospital

En el hospital, la aparición de cepas resistentes puede deberse a diferentes razones. Cuando un paciente infectado con un patógeno resistente es derivado al hospital desde otro centro de salud, a través de algún mecanismo de transferencia genética entre microorganismos, a través de la transferencia debido a una higiene inadecuada de las manos o a la contaminación ambiental y por selección de las mutantes resistentes seleccionadas por el uso de antimicrobianos. (68, 69)

La transferencia de patógenos resistentes de pacientes provenientes de otro centro de salud a pacientes internados en otro hospital ha sido bien documentada.

La transferencia de patógenos multirresistentes entre pacientes internados en una misma institución también está bien documentada. Por ejemplo, en un estudio se detectó contaminación del medio ambiente en la unidad de cuidados intensivos y en las manos de una enfermera. (53) En otro brote, se ha documentado a los jabones como fuente de *A. baumannii*, en brotes de hospitalarios, habiéndose demostrado que luego de la desinfección de la unidad, no hubo más casos de infección. (55) Existen varias líneas de evidencia que sugieren una asociación causal entre el uso de antimicrobianos en el hospital y la resistencia bacteriana: (68, 64, 65)

a. Cambios en el uso de antimicrobianos van en paralelo con cambios en la prevalencia de resistencia.

b. La resistencia es más frecuente entre las bacterias aisladas en el hospital que en aquellas de infecciones adquiridas en la comunidad.

c. Durante brotes de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud (IACS), es frecuente que los pacientes infectados con cepas resistentes hayan recibido tratamiento antimicrobiano previo.

d. Dentro del hospital, las áreas que tienen los valores más altos de resistencia, también tienen los valores más elevados de uso de antimicrobianos.

e. Los pacientes que tienen mayor tiempo de exposición a los antimicrobianos tienen un incremento en la probabilidad de estar colonizados con microorganismos resistentes.

2.7.4 Vigilancia de la resistencia bacteriana y el uso de antimicrobianos

No hay evidencias que permitan vislumbrar la disminución de la emergencia de cepas resistentes, por lo que es de esperar, como se comentara previamente, que, en los próximos años, no exista tratamiento adecuado para algunos patógenos.

La resistencia comienza en una institución particular y es influenciada por una variedad de factores locales que, en última instancia, determinan su potencial de expandirse o disminuir. Por consiguiente, el conocimiento de los niveles locales de resistencia es fundamental. Un porcentaje elevado de las infecciones contraídas en los hospitales son causadas por bacterias resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente a la metilcilina o los enterococos resistentes a la Vancomicina. (72) Además, la aparición de cepas resistentes en cualquier parte del mundo representa no sólo una amenaza en el lugar en que surgió, sino también un potencial problema en cualquier otra parte. (76) La globalización incrementa la vulnerabilidad de los países para importar enfermedades, debido a que las enfermedades infecciosas viajan más rápido y más lejos que antes. (79) Los datos de susceptibilidad derivados de programas de vigilancia pueden ser predictores de problemas de resistencia. (76)

La vigilancia de la susceptibilidad a los antimicrobianos de las bacterias aisladas en el hospital, puede servir como una guía para la elección de la terapia empírica en el tratamiento de las infecciones así como un medio inicial para tipificar las cepas de un posible brote. (78) También es importante conocer los patrones de prescripción antibiótica para identificar dónde se deben hacer mejoras en la práctica clínica. (80)

Cuadro No.1 Cuadro básico de antibióticos en el Centro Oncológico del ISSEMYM

GRUPO	NOMBRE GENERICO
AMINOGLUCOSIDOS	- AMIKACINA - GENTAMICINA - TOBRAMICINA
CARBAPENEM	- ERTAPENEM - MEROPENEM
CEFALOSPORINAS (PRIMERA GENERACION)	- CEFALOTINA - CEFALEXINA
CEFALOSPORINAS (SEGUNDA GENERACION)	- CEFUROXIMA
CEFALOSPORINAS (TERCERA GENERACION)	- CEFOTAXIMA - CEFTAZIDIMA - CEFTRIAXONA
GLICOPEPTIDOS	- VANCOMICINA - TEICOPLANINA
IMIDAZOL	- METRONIDAZOL - KETOCONAZOL - FLUCONAZOL - ITRACONAZOL - VORICONAZOL
MACROLIDOS	- AZITROMICINA. - CLARITROMICINA - ERITROMICINA
PENICILINAS	- AMOXICILINA CON ACIDO CLAVULÁNICO, - AMOXICILINA - AMPICILINA - BENCILPENICILINA BENZATÍNICA C - DICLOXACILINA, - PENICILINA CRISTALINA, - PIPERACILINA/TAZOBACTAM.
QUINOLONAS	- CIPROFLOXACINA - LEVOFLOXACINO
SULFONAMIDAS	- TRIMETOPRIMA CON SULFAMETOXAZOL
TETRACICLINAS	- DOXICICLINA, - TIGECICLINA,
OTROS	- AMFOTERICINA B. - CLORAMFENICOL - CLINDAMICINA - NITROFURANTOINA - LINEZOLID - CASPOFUNGINA, - RIFAMPICINA - PIRAZINAMIDA Y ETAMBUTOL,

2.8 Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana

En la práctica médica, los cultivos microbianos se aíslan de los pacientes enfermos para confirmar el diagnóstico y ayudar a tomar una decisión par su terapia. La determinación de la susceptibilidad de los aislados microbianos es una de las tareas más importantes del microbiólogo clínico.

Las regulaciones federales del departamento de alimentos y fármacos (FDA), ahora controlan los procedimientos que se utilizan para probar la susceptibilidad en Estados Unidos y en otros países existen reglamentos similares. (81)

Las pruebas se llevan a cabo de acuerdo con los métodos del *National Committee for Clinical Laboratory Standardss (NCCLS)* (Comité Nacional para los Estándares del Laboratorio Clínico ahora conocido como CLSI (Instituto de Estándares clínicos y de laboratorios).

El antibiograma es un método de laboratorio que tiene como primer objetivo medir la susceptibilidad de una cepa bacteriana que se sospecha es la responsable de una infección a uno o varios antibióticos. En efecto, la susceptibilidad in Vitro es uno de los requisitos previos para la eficacia in vivo de un tratamiento antibiótico. El antibiograma sirve, en primer lugar, para orientar las decisiones terapéuticas individuales.

El segundo objetivo del antibiograma es; el de seguir la evolución de las resistencias bacterianas. Gracias a este seguimiento epidemiológico, a escala de un servicio, un centro de atención medica, una región o un país, es como puede adaptarse la antibioterapia empírica, revisarse regularmente los espectros clínicos de los antibióticos y adoptarse ciertas decisiones sanitarias, como el establecimiento de programas de prevención en los hospitales. Entonces existe un doble interés, el terapéutico y el epidemiológico. (52)

2.8.1 Susceptibilidad bacteriana a los antibióticos

2.8.1.1 Concentración mínima inhibitoria

Cuando hablamos de susceptibilidad bacteriana a los antibióticos tenemos que mencionar a la concentración mínima inhibitoria (CMI) de un agente antimicrobiano que es la concentración mínima concentración del agente antimicrobiano que inhibe la multiplicación y producción de un crecimiento visible de una cepa bacteriana dada en el sistema de prueba. Determinamos la concentración en el laboratorio incubado una cantidad conocida de bacterias con diluciones definidas del agente antimicrobiano.

Las pruebas de la CMI pueden ser realizadas usando medios de cultivo en caldo o agar, pero la microdilucion en caldo es el método más utilizado en los laboratorios clínicos. (82)

Las CMI es el valor fundamental de referencia que permite establecer una escala de actividad del antibiótico frente a diferentes especies bacterianas.

Hay diferentes técnicas de laboratorio que permiten medir o calcular de rutina y de manera semicuantitativa, las CMI (métodos manuales y métodos automatizados o semiautomatizados). Estos diferentes métodos de rutina permiten categorizar una cierta cepa bacteriana en función de su

susceptibilidad frente al antibiótico probado. Esta cepa se denomina Sensible o Susceptible (S), Intermedia (I) o Resistente (R) al antibiótico. (52)

Para un determinado antibiótico, una cepa bacteriana es, según la CLSI puede ser:

- a. **Sensible o Susceptible:** Cuando el microorganismo es inhibido por las concentraciones alcanzadas por el agente antimicrobiano cuando la dosis recomendada es usada para el sitio de la infección.
 - b. **Intermedia:** Cuando el microorganismo presenta una CMI del agente antimicrobiano cercano a los niveles de antibiótico usualmente alcanzados en sangre o tejidos y para los cuales la respuesta puede ser más baja que para los aislamientos susceptibles. La categoría intermedia implica la eficacia clínica en sitios del cuerpo donde el fármaco es concentrado fisiológicamente o cuando se puede utilizar una dosis más alta de lo normal.
 - c. **Resistente:** Cuando el aislamiento no es inhibido por las concentraciones séricas del antimicrobiano normalmente alcanzadas a dosis normales.
 - d. **No susceptibles:** Cuando el microorganismo solamente tiene la categoría de interpretación de susceptible, debido a la ausencia o rara ocurrencia de resistencia. Los aislamientos que tienen CIM por encima o un diámetro de la zona debajo de los valores indicados para el punto de corte como susceptible, puede ser reportado “no susceptible”.
- Un aislamiento que es interpretado como no susceptible no significa que tenga un mecanismo de resistencia. Es posible que los aislamientos con una CIM en el punto de corte de susceptible, carezcan de mecanismo de resistencia y se pueden encontrar dentro de las cepas del tipo salvaje.
 - Para aislamientos que se encuentran en esta categoría de “no susceptible la identificación y susceptibilidad antimicrobiana puede realizarse

2.8.1.2 Selección de antibióticos

Las recomendaciones del Instituto de Estándares del Laboratorio Clínico (CLSI), para cada grupo de microorganismo abarcan los agentes con eficacia probada cuyas pruebas son aceptables in vitro. Se establecen también consideraciones para agentes antimicrobianos en pruebas específicas, eficacia clínica, prevalencia de la resistencia y recomendación para la selección de antimicrobianos de primera elección y agentes alternativos.

La CLSI agrupa la recomendación de los antimicrobianos de la siguiente manera:

Grupo A. Incluye los agentes antimicrobianos apropiados para ser incluidos de manera rutinaria en las pruebas y reportes de susceptibilidad para un grupo específico de microorganismos.

Grupo B. Incluye agentes antimicrobianos que son clínicamente importantes, deben ser probados rutinariamente; sin embargo, su informe debe ser selectivo. Tal es el caso de organismos resistentes a los agentes del grupo A, o cuando su selección depende del origen de la muestra, la presencia de una infección polimicrobiana, en casos de alergia, intolerancia, respuesta clínica inadecuada a agentes del grupo A y para propósitos de vigilancia epidemiológica.

Grupo C. Incluye agentes antimicrobianos alternativos o suplementarios que deben ser probados en instituciones con cepas endémicas o epidémicas resistentes a algunos de los antimicrobianos primarios o en caso de pacientes alérgicos a estos medicamentos, en caso de tratamiento de microorganismos inusuales o para efectos de informarlos al comité de infecciones como ayuda epidemiológica.

Grupo U (urinario). Agentes antimicrobianos (Nitrofurantoina y ciertas quinolonas) que se usan únicamente para el tratamiento de infecciones del tracto urinario, estos agentes pueden no deben ser informados de rutina frente a patógenos reportados de otros sitios de infección-Otros agentes con indicaciones amplias pueden ser incluidos en el Grupo C para patógenos urinarios (Ejemplo Pseudomonas spp y ofloxacino)

Grupo O (otros). Incluye agentes que tienen indicaciones clínicas para el grupo del organismo, pero no son generalmente candidatos a la prueba rutinaria.

Grupo Inv. (Investigación). Incluye agentes que están en investigación para el grupo de microorganismo y aún no han sido aprobados por FDA.

Para CLSI la selección de los antimicrobianos está basada en las tablas de reporte rutinario, de reporte selectivo y en consulta con el comité de Enfermedades infecciosas y la farmacia.

A continuación se presentará la lista de antimicrobianos de mayor importancia para el grupo de bacterias Gram negativas, de acuerdo a la norma CLSI M100-S20 2011.

Cuadro No.1 Selección de antibióticos Enterobacterias, *Acinetobacter* spp y *P. aeruginosa*

	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Acinetobacter</i> spp	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Reporte	Grupo de antimicrobianos		
GRUPO A	Ampicilina	Ampicilina/Sulbactam	Ceftazidima
	Cefazolina	Ceftazidima	Gentamicina Tobramicina
		Ciprofloxacino Levofloxacino	Piperaciclina
	Gentamicina Tobramicina	Imipenem Meropenem Gentamicina Tobramicina	
GRUPO B	Amikacina	Amikacina	Amikacina
	Amoxicilina/ Acido Clavulanico Ampicilina/Sulbactam Piperaciclina/Tazobactam	Piperaciclina/Tazobactam	Aztreonam
		Cefepime	Cefepime
		Cefotaxima Ceftriaxona	Ciprofloxacino Levofloxacino
	Cefuroxima	Doxiciclina Minociclina Tetraciclina	Imipenem Meropenem
	Cefepime	Piperaciclina	Piperaciclina/Tazobactam Ticarciclina
	Cefotetán Cefoxitina	Trimetoprim/Sulfametoxazol	
	Cefotaxima o Ceftriaxona Ciprofloxacino Levofloxacino		
	Imipenem Meropenem Ertapenem		
	Meropenem		
Piperaciclina			
Trimetoprim/Sulfametoxazol			
GRUPO C	Aztreonam Ceftazidima		
	Cloranfenicol		
	Tetraciclina		
	Tobramicina		
GRUPO U	Cefalotina		Lomefloxacina ó ofloxacino Norfloxacino
	Lomefloxacina ó Norfloxacino ofloxacino		
	Nitrofurantoina		
	Sulfisoxazol		
	Trimetoprim		

A continuación se presentará la lista de antimicrobianos de mayor importancia para el grupo de bacterias Gram positivas, de acuerdo a la norma CLSI M100-S20 2011.

Cuadro No.2 Selección de antibióticos *S. aureus* y *Enterococcus* sp.

	<i>S. aureus</i>	<i>Enterococcus</i> sp.
Reporte	Grupo de antimicrobianos	
GRUPO A	Azitromicina Claritromicina Eritromicina	Ampicilina
	Clindamicina	
	Oxacilina	Penicilina
	Penicilina	
	Trimetoprim/Sulfametoxazol	
GRUPO B	Daptomicina	Daptomicina
	Linezolid	Linezolid
		Quinupristina/Dalfopristina
	Telitromicina	Vancomicina
	Doxiciclina Tetraciclina	
	Vancomicina	
Rifampicina		
GRUPO C	Cloranfenicol	Gentamicina de alta carga
	Ciprofloxacino ó Levofloxacino u Ofloxacino Moxifloxacino	
	Gentamicina	
	Quinupristina/Dalfopristina	Estreptomina de alta carga
	GRUPO U	Lomefloxacina Norfloxacino
Nitrofurantoina		Nitrofurantoina
Sulfisoxazol		
Trimetoprim		Tetraciclina

CAPITULO 3

METODOLOGIA

3.1 Planteamiento del problema

Uno de los problemas más importantes que afecta a los pacientes oncológicos son las infecciones por bacterias; aunado esto a la resistencia que puede llegar a presentar algunos microorganismos a los antimicrobianos, se incrementa considerablemente el riesgo de mortalidad en los pacientes.

El realizar estudios de prevalencia y resistencia, en forma comparativa permite conocer si es que los microorganismos están cambiando sus patrones de susceptibilidad ante antimicrobianos prescritos comúnmente por los médicos en los tratamientos.

3.2 Hipótesis

El estudio de microorganismos patógenos, aislados de los pacientes en los servicios médicos, su prevalencia y su susceptibilidad a los antimicrobianos, permite racionalizar el uso de los antibióticos usados en las áreas clínicas.

3.3 Objetivo General

Conocer la flora bacteriana patógena y su susceptibilidad a los antimicrobianos, que predominó en los pacientes del área de Atención Medica continua, Consulta externa, Hospitalización y Unidad de Cuidados Intensivos en el Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM durante el año 2010, 2011 y 2012, para así proponer estrategias para el correcto uso del cuadro básico de medicamentos antimicrobianos empleados en el mismo.

3.3.1 Objetivos Específicos

3.3.1.1 Conocer los microorganismos patógenos mayormente aislados de los pacientes del área de Atención Medica continua, Consulta externa, Hospitalización y Unidad de Cuidados Intensivos en el periodo de los años 2010 al 2012 del Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM

3.3.1.2 Determinar la susceptibilidad que presentan los agentes microbianos aislados en el área de bacteriología del Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM.

3.3.1.3 Analizar y comparar los resultados mediante técnicas estadísticas descriptivas de los cultivos positivos de los servicios médicos de Hospitalización, Atención Medica Continua, Unidad de cuidados intensivos del Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM.

3.3.1.4 Proponer el uso de medicamentos antimicrobianos de acuerdo con el perfil epidemiológico y alineado a la CLSI.

3.4 Criterios de inclusión

-Todos los cultivos positivos que cuenten con el antibiograma, obtenidos en el periodo de los años 2010 a 2012 de los pacientes del Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM.

- Resultados de cultivos, tanto positivos, como negativos, ambos serán tomados en cuenta, para las estadísticas.

3.5 Criterios de Exclusión

-Todos los cultivos realizados en otras unidades del ISSEMYM

-Reportes con información incompleta sobre el paciente así como también el proceso de identificación del agente causal.

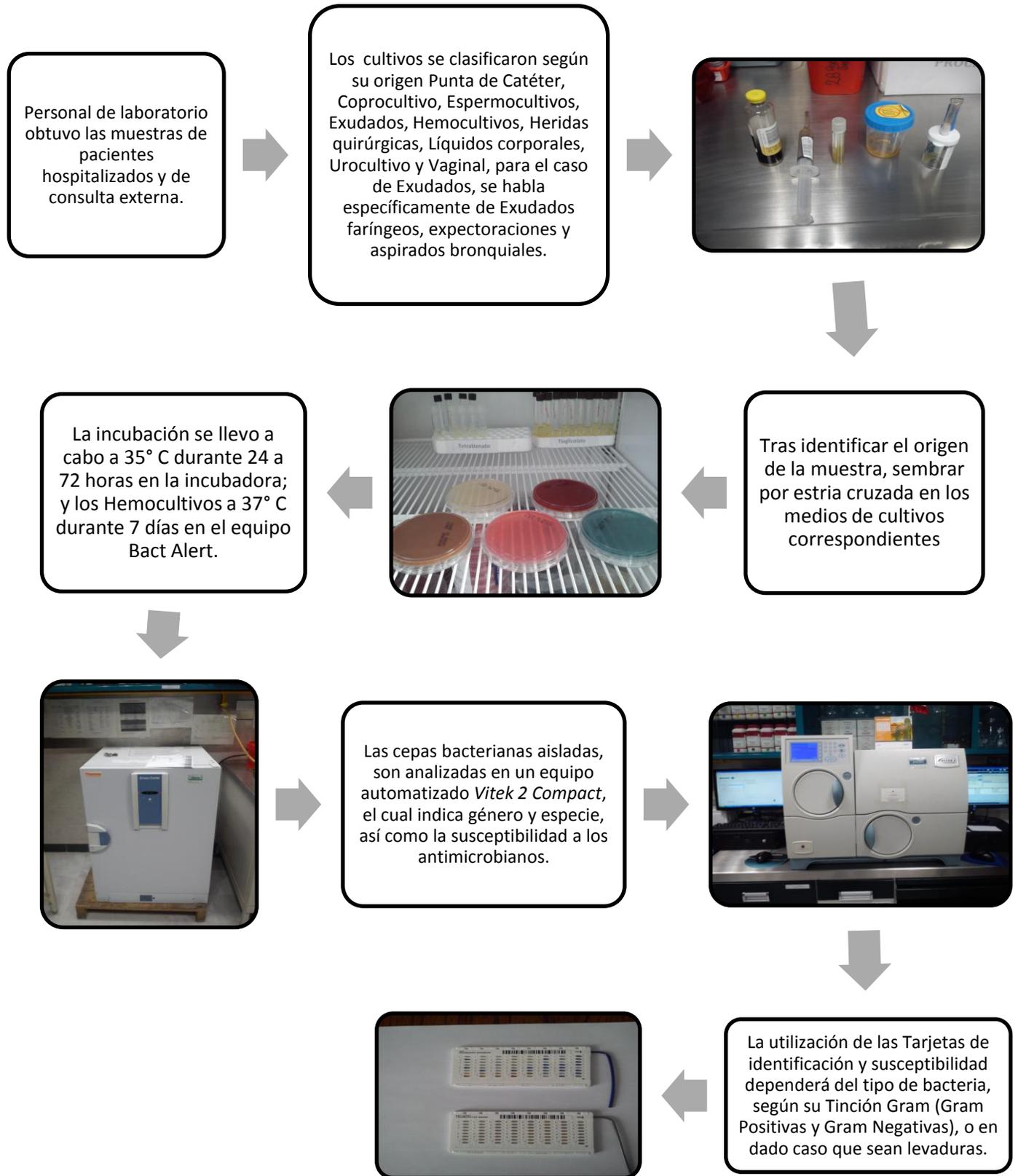
3.7 Material

Para la realización de este trabajo de investigación fueron incluidas todas las cepas procesadas durante el periodo de Enero del 2010 a Diciembre del 2012; de los pacientes en los servicios médicos de Hospitalización, Atención Médica Continua, Unidad de cuidados intensivos del Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM, se realizo el aislamiento y la identificación de las cepas para realizar con confiabilidad las pruebas pertinentes que ayudaron a cumplir con el propósito de esta investigación.

Para ello, también se necesito de los siguientes materiales, reactivos y equipos:

Materiales	Reactivos	Equipos
<ul style="list-style-type: none"> • Tubos de ensayo de 13 x 100 • Aplicadores estériles • Micropipetas • Charola de aluminio • Puente de tinción • Portaobjetos • Cubreobjetos • Mechero Fisher • Asas bacteriológicas • Pinzas de disección punta roma • Hisopos de algodón estériles • Gradillas • Cajas petri bacteriológicas • Tarjetas GP, GN y Y (identificación de género y especie) del equipo <i>Vitek 2 Compact</i> • Tarjetas AST-GP y AST-GN (Susceptibilidad) del equipo <i>Vitek 2 Compact</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Agar Sangre • Agar Mac Conkey • Agar Cled • Agar Chocolate • Agar Sal Manitol • Agar Candida • Agar Salmonella-Shigella • Agar Verde Brillante • Reactivos para Tinción Gram <ul style="list-style-type: none"> ○ Cristal violeta ○ Lugol ○ Alcohol-Acetona ○ Safranina • Agua destilada • Aceite de inmersión • Cepas de referencia <ul style="list-style-type: none"> ○ Escherichia coli ATCC 25922 ○ Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 ○ Enterococcus faecalis ATCC 29212 ○ Staphylococcus aureus ATCC 29213 ○ Candida Glabrata ATCC MYA 2950. 	<ul style="list-style-type: none"> • Campana de Seguridad • Equipo Bact Alert • Sistema <i>Vitek 2 Compact</i> • Microscopio • Incubadora • Refrigerador • Densitómetro • Autoclave

3.8 Procedimiento



7.8.1 BioMérieux ha diseñado tarjetas exclusivas para el sistema *Vitek 2 Compact*. El grupo Gram Positivo fue analizado en tarjetas de identificación para género y especie, y en otra tarjeta para susceptibilidad a los siguientes antibióticos:

Bencilpenicilina	Nitrofurantoina
Ciprofloxacino	Oxacilina
Clindamicina	Quinupristina / Dalfopristina
Eritromicina	Rifampicina
Gentamicina	Tetraciclina
Levofloxacino	Tigeciclina
Linezolid	Trimetoprima/Sulfametoxazol
Moxifloxacino	Vancomicina

7.8.2 El grupo Gram Negativo fue analizado en tarjetas de identificación para género y especie, y en otra tarjeta para susceptibilidad a los siguientes antibióticos:

Amicacina	Gentamicina
Ampicilina/A. Clavulanico	Imipenem
Ampicilina	Meropenem
Aztreonam	Moxifloxacino
Cefalotina	Nitrofurantoina
Cefazolina	Norfloxacino
Cefepime	Piperaciclina / Tazobactam
Ceftazidima	Tetraciclina
Ceftriaxona	Tigeciclina
Cefuroxima	Tobramicina
Ciprofloxacino	Trimetoprima/Sulfametoxazol
Ertapenem	

7.8.3 El grupo de Levaduras fue analizado en tarjetas de identificación para género y especie, y en otra tarjeta para susceptibilidad a los siguientes antibióticos:

Fluconazol
Anfotericina B
Flucitocina
Voriconazol

CAPITULO 4

RESULTADOS

Se trato de un estudio transversal descriptivo de una serie de casos. Fueron incluidos todos los cultivos bacterianos procesados durante el periodo de Enero del 2010 a Diciembre del 2012 en los servicios médicos de Hospitalización, Atención Medica Continua, Unidad de cuidados intensivos del Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM.

Durante este periodo comprendido se analizaron, un total de 4652 cultivos en total, provenientes de las diferentes áreas de servicio, de los cuales se documento que 2462 muestras que fueron pertenecientes a hombres, mientras que 2190 fueron de mujeres, entre un rango de edad de 17 a 90 años, del total de cultivos realizados 1313 cultivos (28.22%) fueron positivos. Tabla 4.1

Tabla 4.1. Tabla de cultivos realizados en las diferentes áreas de servicio durante del COE.

Área	Muestras	Porcentaje del total de muestras	No. de Cultivos positivos	Porcentaje de cultivos positivos
Hospitalización	927	19.92%	273	20.85%
Atención Medica Continua	635	13.65%	223	16.97%
Unidad de Cuidados Intensivos	662	14.23%	190	14.45%
Consulta Externa	2428	52.19%	626	47.64%
Total	4652	100%	1313	28.22%

Como se puede observar en la tabla 4.1 solo el 28.22% de los cultivos realizados fueron positivos, la mayor parte de las muestras recibidas provienen del área de Consulta externa, así mismo la mayor cantidad de cultivos positivos. También se resalta que la mayor cantidad de cultivos realizados fue durante el periodo del 2012, con 1683 cultivos teniendo la menor cantidad de cultivos positivos (410), y en cambio, el año en el que se realizaron la menor cantidad de cultivos fue durante el periodo del 2010, con 1406 teniendo la mayor cantidad de cultivos positivos (475), esto nos refiere que los procedimientos implementados en el COE para la prevención de las infecciones nosocomiales han tenido resultados favorables ya que a pesar de haber incrementado el número de cultivos realizados por año, ha disminuido los casos por infecciones.

Los cultivos se clasificaron según su origen Punta de Catéter, Coprocultivo, Espermocultivos, Exudados, Hemocultivos, Heridas quirúrgicas, Líquidos corporales, Urocultivo y Vaginal, se reportaron número de cultivos totales, así como número de cultivos positivos y negativos. Tabla 4.2

Tabla 4.2 Frecuencia de cultivos realizados según el sito de muestra.

Cultivos	Total de Muestras	No. de Cultivos Positivos	Porcentaje	No. de Cultivos Negativos	Porcentaje
Urocultivo	2024	459	22.68%	1565	77.32%
Hemocultivos	1331	221	16.60%	1110	83.40%
Heridas Quirúrgicas	470	339	72.13%	131	27.87%
Exudados	418	186	44.50%	232	55.50%
Punta de Catéter	223	45	20.18%	178	79.82%
Líquidos Corporales	114	51	44.74%	63	55.26%
Coprocultivo	53	1	1.88%	48	90.57%
Vaginal	13	7	53.85%	6	46.15%
Espermocultivos	6	0	0.00%	6	100.00%
Total	4652	1313	28.22%	3339	71.78%

El mayor numero de cultivos que se procesaron fueron urocultivos, con un total de 2024, de los cuales solo un 22.68% fueron positivos; Hemocultivos se procesaron 1131 cultivos y positivos solo fueron 16.60% de los mismos; Heridas quirúrgicas se procesaron 470 cultivos teniendo la mayor frecuencia de cultivos positivos con un 72.13%, Exudados fueron 418 cultivos en los cuales también tienen una alta frecuencia de positivos con respecto a los demás sitios de origen con un 44.50%.

También es importante destacar los resultados por año de estudio como se observa en el Grafico 1.

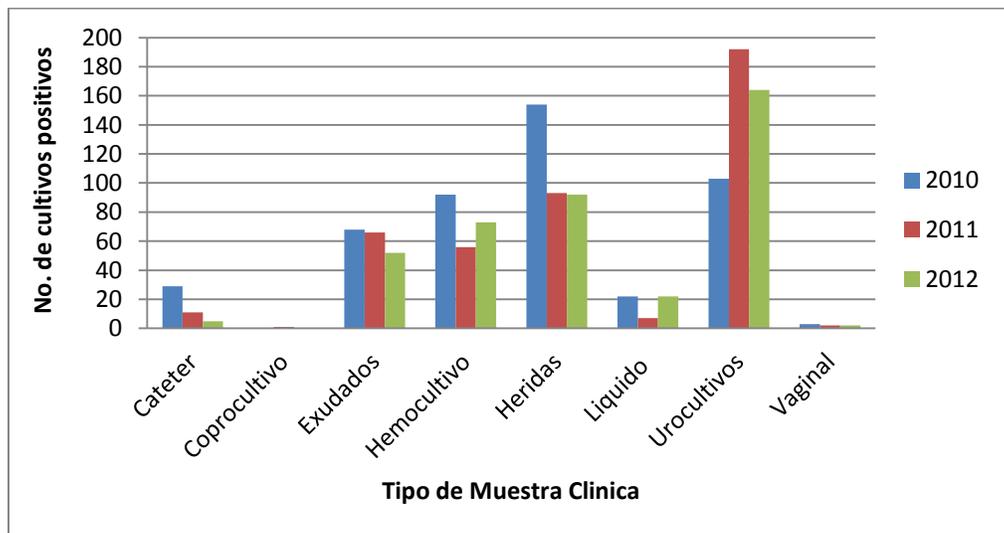


Grafico 1. Cultivos positivos en cada tipo de muestra clínica por año de estudio

Como se puede observar en este grafico no ha existido una tendencia con respecto a los cultivos positivos, ya que en cada tipo de muestra clínica ha variado la frecuencia con respecto al año, se puede destacar que en el caso de Heridas quirúrgicas a partir del año 2010 hubo una disminución de aislamientos considerable con respecto a los siguientes 2 años, el mismo caso ocurre para cultivos de exudados y punta de catéter sin embargo este ha sido menor.

Para la identificación de cepas se usaron las Tarjetas del sistema *Vitek 2 Compact* el cual, las clasifica en Bacterias Gram positivas, Bacterias Gram negativas y Levaduras, de los 1 313 cultivos positivos, 787 (59.94%) fueron cultivos positivos de Bacterias Gram negativas, 401 (30.54%) fueron cultivos positivos de Bacterias Gram positivas, y 125 (9.52%) fueron cultivos de Levaduras. Tabla 4.3

Tabla 4.3 Frecuencia de episodios y principales microorganismos aislados según su tinción.

Año del Estudio	2010	2011	2012	Total
Total de cultivos	1406	1563	1683	4652
Cultivos positivos	475	428	410	1313
%	33.78%	27.38%	24.36%	28.22%
Gram Negativos	256	258	273	787
%	53.89%	60.28%	66.59%	59.94%
Gram Positivos	175	128	98	401
%	36.84%	29.91%	23.90%	30.54%
Levaduras	44	42	39	125
%	9.26%	9.81%	9.51%	9.52%

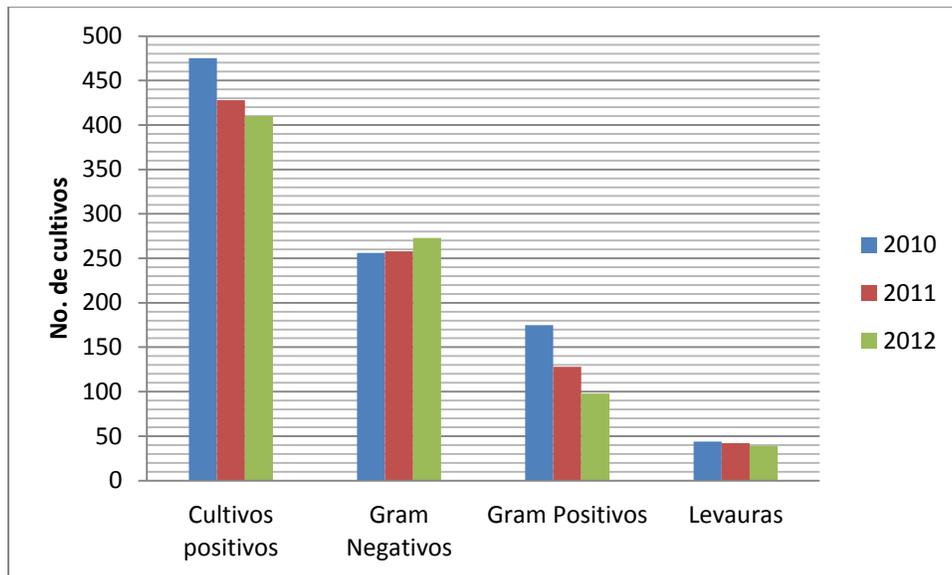


Grafico 2. Frecuencia de episodios y principales microorganismos aislados

Como se observa en el Grafico 2 durante el estudio ha habido un decremento significativo en los cultivos positivos, lo mismo ocurre en los aislamientos de Bacterias Gram Positivas, mientras que los aislamientos de Bacterias Gram Negativas y Levaduras su frecuencia no varió tanto durante los 3 años de estudio.

Como se observa en la grafica 3, los microorganismos que predominaron en los cultivos procesados fueron los siguientes: *Escherichia coli* con 571 cultivos (43.49%), *Staphylococcus epidermidis* con 147 cultivos (11.20%), *Staphylococcus aureus* con 109 cultivos (8.30%), *Candida albicans* con 65 cultivos (4.95%), *Enterococcus faecalis* con 64 cultivos (4.87%), y *Pseudomonas aeruginosa* con 40 cultivos (3.05%).

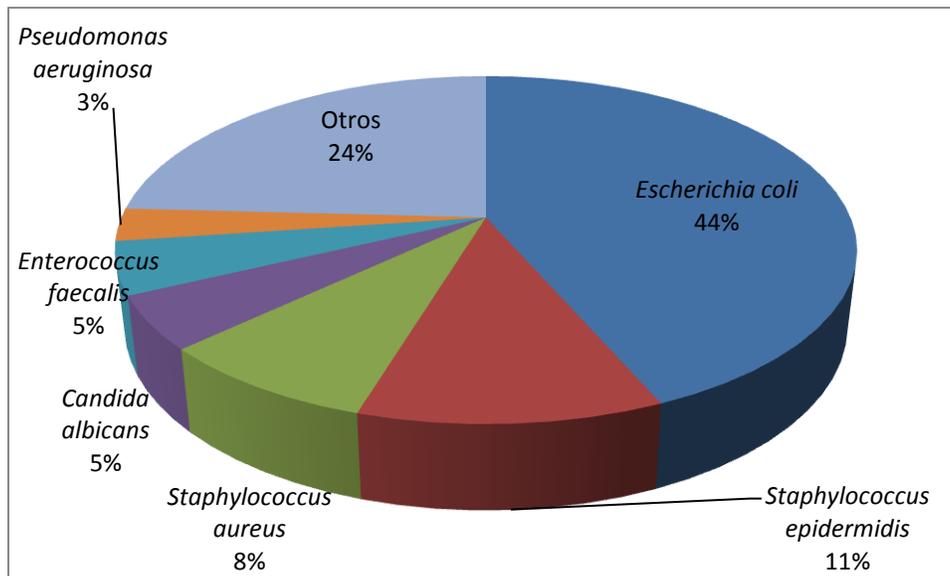


Gráfico 3. Distribución de bacterias aisladas de muestras clínicas de los pacientes procedentes del COE.

Si bien *Escherichia coli* es en su mayoría el microorganismo más aislado, esto debe a que es un uropatógeno, y como ya se mencionó anteriormente, la mayor parte de cultivos realizados en esta institución son urocultivos, para diagnóstico y monitoreo de los pacientes, sobre todo a pacientes con cáncer de próstata lo cual provoca un compromiso en su sistema inmune y los hace susceptibles en su mayoría a este microorganismo, *Staphylococcus epidermidis* es el segundo microorganismo más frecuentemente aislado en el COE, a pesar de ser parte de la flora normal, es común encontrar infecciones de esta bacteria en pacientes inmunosuprimidas aun más cuando se les realizan procedimientos invasivos, en el caso de *Staphylococcus aureus* se destaca como un importante patógeno humano, produce infecciones tanto en la comunidad como a nivel hospitalario, también hay que destacar la presencia de *Candida albicans* y *Pseudomonas aeruginosa* ya que son microorganismos oportunistas, lo cual es un problema grave para la población de esta institución.

En el Gráfico 4 se puede observar claramente la frecuencia por año para cada microorganismo, *E. coli* ha tenido un incremento considerable en su frecuencia de un 10% por año, mientras que *S. epidermidis* ha tenido una disminución considerable de aislamientos en el 2012 en comparación con respecto a los demás años, *S. aureus* durante el 2011 disminuyó considerablemente su frecuencia, sin embargo durante el 2012 volvió a incidir con la misma frecuencia que el 2010, año en el que se encontraron más aislamientos, *Candida albicans* no tuvo una frecuencia tan variable, *E. faecalis* tuvo un decremento por año de estudio y *P. aeruginosa* tuvo su mayor incidencia en el año 2010 mientras que en los siguientes años mantuvo una misma frecuencia, esto permite no solo observar la frecuencia de aislamientos por años, si no así mismo aporta información valiosa para tomar y reforzar las medidas para la prevención de infecciones nosocomiales.

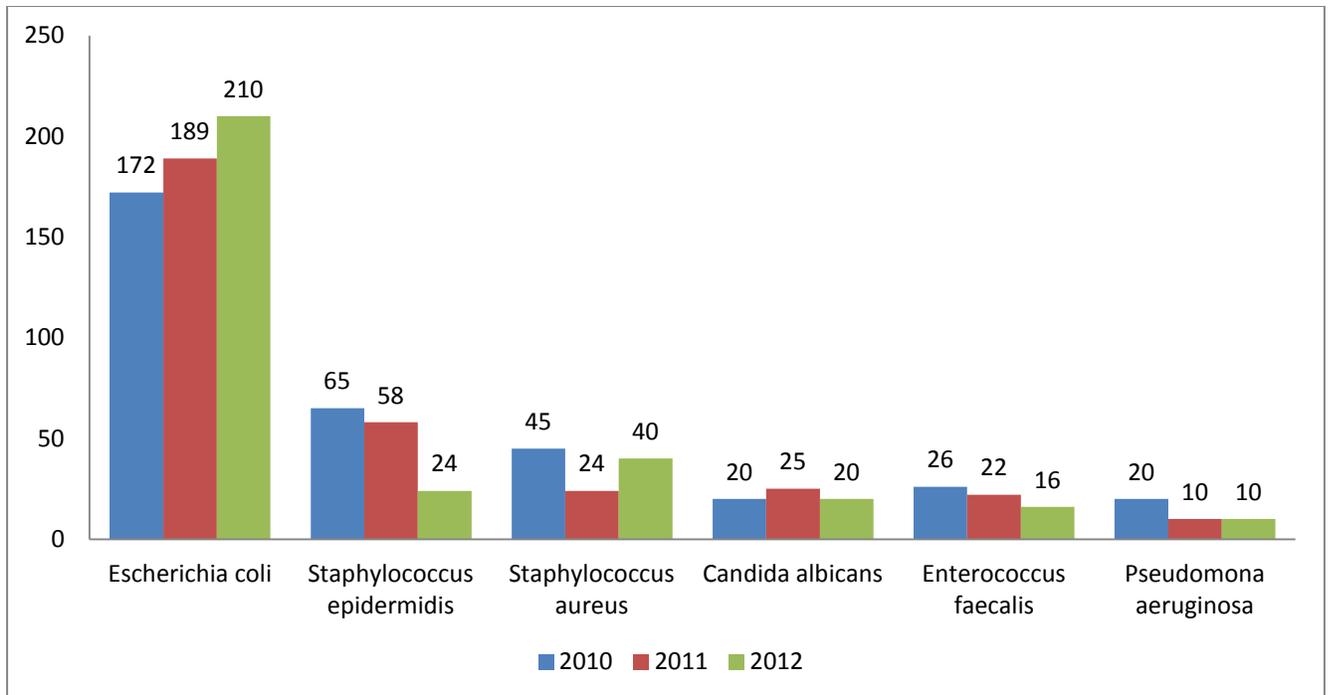


Grafico 4. Frecuencia de aislamientos de los principales microorganismos por año de estudio

ANALISIS DE RESULTADOS DE ACUERDO AL TIPO DE MUESTRA CLINICA

1) Cultivos punta de catéter

De acuerdo con la tabla 4.4 para los cultivos de punta de catéter los microorganismos con mayor frecuencia fueron los siguientes: *Staphylococcus epidermidis* con 20 cepas (44.44%), *Escherichia coli* con 8 cepas aisladas (17.78%), *Staphylococcus aureus* con 5 cepas aisladas (11.11%), *Staphylococcus hominis* con 2 cepas aisladas (4.44%)

Los principales agentes causales de infección por catéter son microorganismos del genero *Staphylococcus*, es por ello que no es de extrañarse que *Staphylococcus epidermidis* durante los tres años de estudio predominando en cada uno de ellos, incluso hubo un crecimiento considerable durante el 2011, esto debido a que forma parte de la flora cutánea, tienen pocos requerimientos nutritivos y gran capacidad de adherencia y colonización de las superficies plásticas, los mismo sucede con *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus hominis* que solo se aislaron en ciertos años, también se resalta que *E. coli* tuvo una frecuencia considerable de aislamientos para este tipo de cultivo solo durante el año 2010 a pesar de no ser un microorganismo común en este tipo de infecciones.

Tabla 4.4 Porcentaje de las principales bacterias aisladas en los cultivos de punta de catéter por año.

CULTIVOS DE PUNTA DE CATETER				
	S. epidermidis	E. coli	S. aureus	S. hominis
2010	37.93%	27.59%	13.79%	0.00%
2011	63.64%	0.00%	0.00%	9.09%
2012	40.00%	0.00%	20.00%	20.00%

2) Cultivos de Exudados faríngeos, expectoraciones y aspirados bronquiales

De acuerdo con la tabla 4.5 para los cultivos de exudados los microorganismos con mayor frecuencia fueron los siguientes: *Candida albicans* con 43 cepas aisladas (23.12%), *Escherichia coli* con 29 cepas aisladas (15.59%), *Staphylococcus aureus* con 28 cepas aisladas (15.05%), *Staphylococcus epidermidis* con 21 cepas aisladas (11.29%), *Candida glabrata* con 9 cepas aisladas (4.84%), *Candida tropicalis* con 6 cepas aisladas (3.23%) y *Staphylococcus haemolyticus* con 6 cepas aisladas (3.23%).

Candida albicans fue el microorganismo más aislado para este sitio de muestra y estuvo presente con un alto porcentaje de frecuencia durante los tres años, forma parte de la flora bucal, sin embargo al ser un microorganismo oportunista produce infecciones en este tipo de pacientes, *Escherichia coli* también estuvo presente con un alto porcentaje de aislamientos, esto probablemente debido a una mala higiene en el caso de los infectados, incluso en el 2012 tuvo un incremento considerable por el cual durante solo este año fue la cepa más aislada, en tanto *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Candida glabrata* se presentaron durante los tres años de estudio con una frecuencia no tan variable.

Tabla 4.5 Porcentaje de las principales bacterias aisladas en los cultivos de exudados por año.

CULTIVOS DE EXUDADOS					
	C. albicans	E. coli	S. aureus	S. epidermidis	C. glabrata
2010	20.59%	13.24%	16.18%	14.71%	5.88%
2011	30.30%	10.61%	13.64%	13.64%	4.55%
2012	17.31%	25.00%	15.36%	3.85%	3.85%

3) Hemocultivos

En el caso de los hemocultivos los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron los siguientes: *Escherichia coli* con 85 cepas aisladas (38.46%), *Staphylococcus epidermidis* con 42 cepas aisladas (19%), *Staphylococcus hominis* con 9 cepas aisladas (4.07%), *Acinetobacter haemolyticus* con 8 cepas aisladas (3.62%), *Candida tropicalis* con 7 cepas aisladas (3.17%) y *Pseudomonas aeruginosa* con 7 cepas aisladas (3.17%).

Escherichia coli fue la cepa más aislada para hemocultivos, comparando el año 2010 con respecto a los 2 años siguientes hubo un decremento significativo en su frecuencia, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Candida tropicalis* y *Pseudomonas aeruginosa* estuvieron presentes durante los 3 años de estudio con una frecuencia no tan variable, *Acinetobacter haemolyticus* estuvo presente solo 2 años del estudio sin embargo es de alarmarse ya que como se sabe es una de las bacterias que causan infecciones graves sobretodo en el ámbito hospitalario y que ponen en peligro la vida de los pacientes inmunocomprometidos siendo esta una de las bacterias frecuentemente aisladas en infecciones nosocomiales. Tabla 4.6

Tabla 4.6 Porcentaje de las principales bacterias aisladas en los hemocultivos por año.

HEMOCULTIVO						
	E. coli	S. epidermidis	S. hominis	A. haemolyticus	C. tropicalis	P. aeruginosa
2010	48.91%	19.57%	4.35%	3.26%	1.09%	4.35%
2011	30.36%	21.43%	3.57%	0.00%	8.93%	3.57%
2012	31.51%	16.44%	4.11%	6.85%	1.37%	1.37%

4) Cultivos de Heridas Quirúrgicas

De acuerdo a la tabla 4.7 para los cultivos de heridas quirúrgicas los microorganismos con mayor frecuencia fueron los siguientes: *Escherichia coli* con 125 cepas aisladas (36.87%), *Staphylococcus aureus* con 59 cepas aisladas (17.40%), *Staphylococcus epidermidis* con 46 cepas aisladas (13.57%), *Pseudomonas aeruginosa* con 15 cepas aisladas (4.42%), *Proteus mirabilis* con 13 cepas aisladas (3.83%), y *Enterococcus faecalis* con 11 cepas aisladas (3.24%).

Escherichia coli fue la cepa más aislada en los cultivos de herida quirúrgica, prevaleció durante los 3 años del estudio, cabe resaltar que a partir del primer año tuvo un incremento en su frecuencia considerable, esto puede deberse a un mal manejo del paciente o factores físicos, como mala higiene o un mal lavado de manos. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis* mantuvieron una frecuencia no tan variable durante el tiempo de estudio, *Staphylococcus epidermidis* prevaleció durante los tres años de estudio, es común al ser parte de la flora cutánea, sin embargo cabe mencionar que durante el 2012 tuvo un decremento considerable, sobre todo con respecto al año 2011 que fue el año con más aislamientos. Tabla 4.7

Tabla 4.7 Porcentaje de las principales bacterias aisladas en los cultivos de heridas quirúrgicas por año.

CULTIVOS DE HERIDAS QUIRURGICAS						
	E. coli	S. aureus	S. epidermidis	P. aeruginosa	P. mirabilis	E. faecalis
2010	29.87%	17.53%	12.34%	5.84%	4.55%	1.95%
2011	43.01%	11.83%	23.66%	1.09%	1.08%	7.53%
2012	42.33%	22.83%	5.43%	5.43%	5.43%	1.03%

5) Cultivos de líquidos corporales

En la tabla 4.8 se puede observar los microorganismos más frecuentemente aislados en los cultivos de líquidos corporales, *Escherichia coli* fue la cepa más frecuentemente aislada con 21 aislamientos (41.2%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* con 5 cepas aisladas (9.8%), *Staphylococcus aureus* con 5 cepas aisladas (9.8%), y *Staphylococcus epidermidis* con 4 cepas aisladas (7.8%).

Escherichia coli estudio tuvo un decrecimiento notable en su frecuencia sobre todo respecto al siguiente año de estudio que fue casi la mitad de este, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, aunque forman parte las cepas con mayor frecuencia para este sitio de muestra, solo estuvieron presentes en uno o dos años del estudio, *Enterococcus faecalis* aunque prevaleció durante los 3 años de estudio esto solo fue con 1 cepa aislada por año. Tabla 4.8

Tabla 4.8 Porcentaje de las principales bacterias aisladas en los cultivos de líquidos corporales por año.

CULTIVOS DE LIQUIDOS CORPORALES					
	E. coli	K. pneumoniae	S. aureus	S. epidermidis	E. faecalis
2010	31.80%	22.70%	4.50%	13.60%	4.50%
2011	14.29%	0.00%	0.00%	0.00%	14.29%
2012	24.07%	0.00%	18.18%	4.55%	4.55%

6) Urocultivos

Para los urocultivos los microorganismos con mayor frecuencia fueron los siguientes: *Escherichia coli* con 301 cepas aisladas (65.58%), *Enterococcus faecalis* con 41 cepas aisladas (8.93%), *Staphylococcus epidermidis* con 14 cepas aisladas (3.05%), *Pseudomonas aeruginosa* con 13 cepas aisladas (2.83%), y *Klebsiella pneumoniae* con 9 cepas aisladas (1.96%)

Como se menciona antes la mayor cantidad de cultivos realizados en esta institución, son urocultivos, no es de extrañarse que *Escherichia coli* fuera la cepa más aislada y que prevaleciera durante todo el estudio, ya que es un uropatógeno y al igual que en otros reportes de infecciones en vías urinarias las enterobacterias son los patógenos más aislados sin embargo es de considerarse que ha tenido un incremento considerable del 10% por año de estudio para esta especie, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, y *Pseudomonas aeruginosa* fueron las otras cepas aisladas que prevalecieron es este tipo de cultivo durante todo el tiempo de estudio. Tabla 4.9

Tabla 4.9 P Porcentaje de las principales bacterias aisladas en los urocultivos por año.

UROCULTIVOS					
	E. coli	E. faecalis	S. epidermidis	P. aeruginosa	K. pneumoniae
2010	54.37%	19.42%	3.88%	1.94%	0.00%
2011	64.06%	6.77%	4.17%	3.65%	3.65%
2012	74.39%	4.88%	1.22%	2.44%	1.22%

Cultivos de Exudados Vaginales

Para los cultivos de exudados vaginales las únicas 2 cepas aisladas fueron *Candida albicans* con un total de 5 aislamientos (71.43%) y *Escherichia coli* con un total de 2 aislamientos (28.57%), ambas especies son consideradas como flora común de la vagina sin embargo son monitoreadas por presentarse en pacientes inmunocomprometidos. Tabla 4.12

Tabla 4.10 Porcentaje de las principales bacterias aisladas en cultivos vaginales

CULTIVOS DE EXUDADOS VAGINALES		
	C. albicans	E. coli
2010	66.67%	33.33%
2011	50.00%	50.00%
2012	50.00%	0.00%

Para el caso de los coprocultivos la única cepa que se aisló fue *Salmonella entérica* en el año 2010, en el caso de espermocultivos no hubo crecimiento en ninguno de los cultivos realizados durante el tiempo que se realizó el estudio.

Cabe mencionar que estos microorganismos, son los de mayor frecuencia de aislamiento de los pacientes del COE, y que los porcentajes presentados, son los resultados más representativos, en que estos microorganismos aparecieron; aislándose según el tipo de cultivo ya referido, aunque en la mayoría de estos aparezcan los mismos o incluso algunos otros; solo se están reportando los de mayor frecuencia según su porcentaje. *E. coli* se aisló de 7 tipos de cultivos diferentes, *S. epidermidis*, *S. aureus* y *C. albicans* se aislaron de 6 cultivos diferentes, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* y *C. tropicalis* se aislaron de 5 cultivos diferentes.

ANÁLISIS DE LA RESISTENCIA DE LOS MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTEMENTE AISLADOS

La resistencia a los antibióticos se ha convertido en un gran problema de salud pública mundial, es por ello que conocer y evaluar la resistencia que presentan algunos microorganismos a ciertos antibióticos también es relevante.

Los microorganismos más frecuentemente aislados, presentaron resistencia hacia varios antibióticos, algunos en común y otros distintos.

Para *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis* y *Pseudomonas aeruginosa* como los microorganismos que aparecieron en la mayoría de los cultivos se puede relacionar su resistencia a algunos antibióticos, de acuerdo con las recomendaciones que propone el CLSI y el cuadro de agentes antimicrobianos que maneja el Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM, en la tabla 4.11 se mencionan dichos antibióticos.

Tabla 4.11 Resistencia que presentan los microorganismos más aislados en el COE

MICROORGANISMO AISLADO	PRESENTAN RESISTENCIA EN COMUN HACIA
<i>Escherichia coli</i> n= 571	Ampicilina (86.7%), Cefazolina (63.3%), Cefepime (57.7%), Ciprofloxacino (86.1%), Ceftriaxona (52.7%), Levofloxacino (85.3%), Trombamicina (53.3%), Amoxicilina/A. Clavulanico (59.3%), Trimetoprima/Sulfametoxazol (70.1%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> n= 147	Bencilpenicilina (100%), Oxacilina (91.4%), Clindamicina (74.3%), Eritromicina (65.2%), Ciprofloxacino (92.9%), Levofloxacino (52.3%)
<i>Staphylococcus aureus</i> n=109	Bencilpenicilina (92.2%), Oxacilina (58.5%), Clindamicina (62.4%), Eritromicina (62.9%), Ciprofloxacino (55%), Levofloxacino (51%)
<i>Candida albicans</i> n= 65	Sin resistencia a los antimicóticos probados
<i>Enterococcus faecalis</i> n= 64	Ciprofloxacino (53.2%), Eritromicina (71.4%), Clindamicina (100%), Levofloxacino (56.1%), Quinupristina/Dalfopristina (92.5%), Tetraciclina (81.3%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=40	Ampicilina (100%), Cefalotina (100%), Cefazolina (100%), Cefuroxima (100%), Ceftriaxona (90.3%), Amoxicilina/A. Clavulanico (100%), Trimetoprim/Sulfametoxazol (93.8%), Tetraciclina (80%), Piperaciclina/Tazobactam (80%)

1) *Escherichia coli*

Mostro con una elevada resistencia a Ampicilina no así a la Amoxicilina con acido Clavulanico en el caso de las penicilinas, la resistencia a Tobramicina es considerable y debe tomarse en cuenta ya que es uno de los antimicrobianos de primera elección que sugiere la CLSI, con respecto a Ciprofloxacino y Levofloxacino (quinolonas) es de preocuparse ya que mostraron una alta resistencia lo que nos indica que este microorganismo está cambiando sus patrones de resistencia y elevándose sus mecanismos de resistencia ante este tipo de fármacos, y aunque presento una resistencia que llama la atención a las cefalosporinas, sobre todo a Cefazolina (primera generación de cefalosporinas) y a Cefuroxima (segunda generación de cefalosporinas), no así para Ceftriaxona (tercera generación de cefalosporinas) y Cefepime (cuarta generación de cefalosporinas) que mostraron una resistencia del 52 y 57% respectivamente, con esto se deduce que estos antimicrobianos aun son efectivos, pero se debe estar monitoreando su uso para determinar el comportamiento de la resistencia.

Tabla 4.12 Frecuencia y Porcentaje de Susceptibilidad de *E. coli*.

ANTIMICROBIANO	CMI (≤)	CMI (≥)	TOTAL	S	S (%)	R	R (%)
Amicacina	2	64	305	294	96.40%	11	3.60%
Ampicilina /A. Clavulanico	2	32	423	172	40.70%	251	59.30%
Ampicilina	2	32	547	73	13.30%	474	86.70%
Aztreonam	1	64	264	109	41.30%	155	58.70%
Cefalotina	2	64	143	26	18.20%	117	81.80%
Cefazolina	4	64	507	166	32.70%	341	67.30%
Cefepime	1	64	529	224	42.30%	305	57.70%
Ceftazidima	1	64	250	145	58.00%	105	42.00%
Ceftriaxona	1	64	495	234	47.30%	261	52.70%
Cefuroxima axetil	1	64	199	65	32.70%	134	67.30%
Ciprofloxacino	0.25	4	546	76	13.90%	470	86.10%
Ertapenem	0.5	8	275	263	95.60%	12	4.40%
Gentamicina	1	16	530	306	57.70%	224	42.30%
Imipenem	1	16	313	298	95.20%	15	4.80%
Levofloxacino	0.25	4	251	37	14.70%	214	85.30%
Meropenem	0.25	16	284	268	94.40%	16	5.60%
Moxifloxacino	0.25	8	252	31	12.30%	221	87.70%
Nitrofurantoina	16	512	394	351	89.10%	43	10.90%
Norfloxacino			196	31	15.80%	165	84.20%
Piperaciclina / Tazobactam	4	128	352	245	69.60%	107	30.40%
Tetraciclina	0.5	8	221	74	33.50%	147	66.50%
Tigeciclina	0.5	8	246	236	95.90%	10	4.10%
Tobramicina	1	16	340	152	44.70%	188	55.30%
Trimetoprima/Sulfametoxazol	20	320	492	147	29.90%	345	70.10%

*Los valores numéricos de CMI se expresan en µg/ml

En el Grafico 5 se observa la comparación por año de los antibióticos a los cuales presenta resistencia *E. coli*, la mayoría de los antimicrobianos no presentan cambios estadísticamente significativos, sin embargo es de preocuparse que para el caso de Ampicilina, Ciprofloxacino y Levofloxacino presenten un porcentaje de resistencia alto en los tres años de estudio, por lo cual es importante hacer un ajuste en su uso y en el cuadro básico de antimicrobianos, para Trimetoprim/Sulfametoxazol se debe estar monitoreando su uso sobre todo en el caso de infecciones urinarias para determinar el comportamiento de la resistencia, a pesar de haber tenido una disminución del porcentaje de resistencia por año.

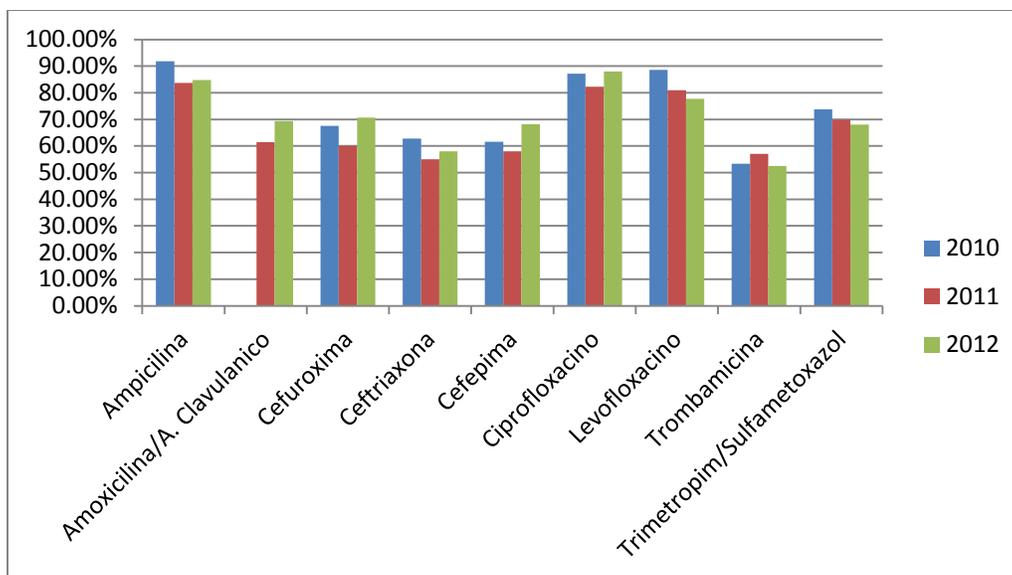


Grafico 5. Comparación del porcentaje de resistencia que presentó *E. coli* por año

2) *Staphylococcus epidermidis*

Staphylococcus epidermidis es integrante de la flora normal de piel pero produce infecciones crecientes de piel y está comprendido dentro de los patógenos emergentes responsables de sepsis hospitalarias; su incidencia es mayor en las relaciones con dispositivos intravasculares, heridas y también es causa de infecciones profundas en huéspedes inmunocomprometidos; es por ello la importancia de su estudio.

Staphylococcus epidermidis mostro un 100% de resistencia a Bencilpenicilina, cabe resaltar que como se puede observar en la tabla 4.13 no a todas las cepas de *S. epidermidis* se les probó contra la Bencilpenicilina, sin embargo su resistencia se relaciona con la resistencia a Oxacilina, lo cual sugiere que posee baja afinidad por los betalactámicos, esto implica una resistencia a todos los betalactámicos incluyendo penicilinas, esto refiere también se debe considerar la paulatina resistencia presentada a Eritromicina (Macrolido) y Clindamicina, en el caso de Ciprofloxacino y Levofloxacino (quinolonas) es de preocuparse ya que presentan una resistencia considerable de 74.3% y de 64.8% respectivamente.

Tabla 4.13 Frecuencia y Porcentaje de Susceptibilidad de *S. epidermidis*.

ANTIMICROBIANO	CMI (\leq)	CMI (\geq)	TOTAL	S	S (%)	R	R (%)
Bencilpenicilina	0.03	0.5	118	0	0.00%	118	100.00%
Ciprofloxacino	0.5	8	140	10	7.10%	130	92.90%
Clindamicina	0.25	8	113	29	25.70%	84	74.30%
Eritromicina	0.25	8	138	48	34.80%	90	65.20%
Gentamicina	0.5	16	91	32	35.20%	59	64.80%
Levofloxacino	0.12	8	111	53	47.70%	58	52.30%
Linezolid	0.5	8	140	89	63.60%	51	36.40%
Moxifloxacino	0.25	8	142	94	66.20%	48	33.80%
Nitrofurantoina	16	512	118	98	83.10%	20	16.90%
Oxacilina	0.25	4	140	12	8.60%	128	91.40%
Quinupristina/Dalfop	0.25	16	137	134	97.80%	3	2.20%
Rifampicina	0.5	32	143	141	98.60%	2	1.40%
Tetraciclina	1	16	113	113	100.00%	0	0.00%
Tigeciclina	0.12	2	111	111	100.00%	0	0.00%
Trimetoprim/Sulfametoxazol	10	320	121	121	100.00%	0	0.00%
Vancomicina	0.5	32	143	143	100.00%	0	0.00%

En el grafico 6 se puede observar la comparación del porcentaje de resistencia a los antibióticos de *S. epidermidis* por años, en el cual se destaca la persistente resistencia en los tres años ante Bencilpenicilina del 100%, como ya se menciona anteriormente esto se debe a la baja afinidad que posee por los betalactámicos, esto se relaciona con la alta resistencia a Oxacilina, que ha mostrado sobre todo en los dos primeros años de estudio ya que para el 2012 ha tenido una disminución considerable pero sigue siendo un problema el cual debe ser monitoreado constantemente, en el caso de Eritromicina (Macrolido) y Clindamicina se debe considerar la paulatina resistencia presentada a ya que ha aumentado durante cada año de estudio, en el caso de Ciprofloxacino y Levofloxacino (quinolonas) es de preocuparse ya que presentan una resistencia considerable de 74.3% y de 64.8% respectivamente

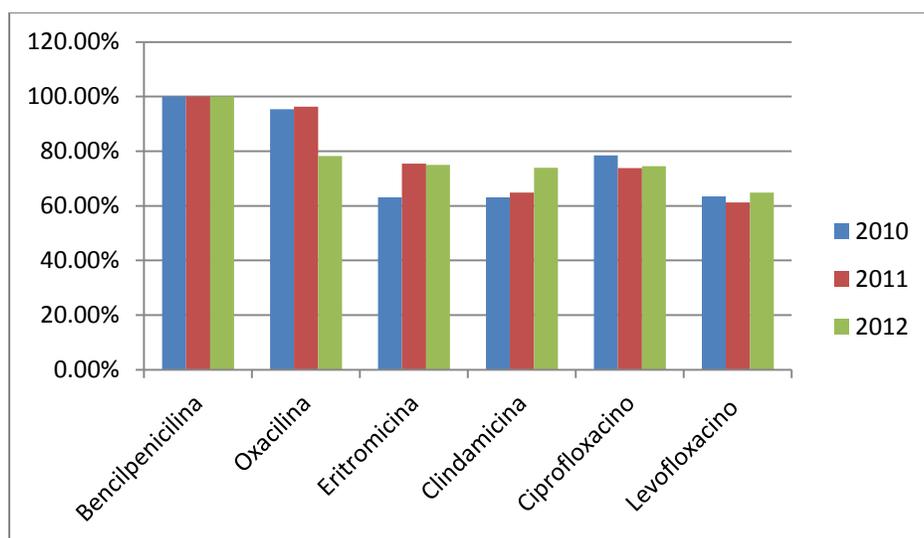


Grafico 6. Comparación del porcentaje de resistencia que presenta *S. epidermidis* por año.

3) *Staphylococcus aureus*

En el caso de *Staphylococcus aureus*, al igual que *Staphylococcus epidermidis* presentan una alta resistencia contra Bencilpenicilina, y también a Oxacilina aunque esta es mucho menor a la observada en *S. epidermidis*, sin embargo es de mayor importancia clínica ya que *S. aureus* a diferencia de *S. epidermidis* se destaca como un importante patógeno humano, la resistencia a Oxacilina confiere que es una cepa *Staphylococcus aureus* resistente a la metilcilina o SARM, la infección de este microorganismo puede amenazar la vida de pacientes y está asociada sobretodo con infecciones nosocomiales; la resistencia a este antimicrobiano, implica una resistencia a todos los betalactámicos, probablemente debido a la adquisición del gen *macA* que codifica la proteína fijadora de penicilina (PBP) PBP2a. También presenta resistencia a Ciprofloxacino y Levofloxacino (quinolonas), sin embargo de acuerdo a los resultados de 55% por parte de Ciprofloxacino y del 51% a Levofloxacino de resistencia se considera que aun son efectivos en este caso, pero se debe estar monitoreando su uso y su eficacia, también se ha observado una paulatina resistencia a Eritromicina (Macrolido) y Clindamicina.

Tabla 4.14 Frecuencia y Porcentaje de Susceptibilidad de *S. aureus*.

ANTIMICROBIANO	CMI (\leq)	CMI (\geq)	TOTAL	S	S (%)	R	R (%)
Bencilpenicilina	0.03	0.5	77	6	7.80%	71	92.20%
Ciprofloxacino	0.5	8	100	45	45.00%	55	55.00%
Clindamicina	0.25	8	101	38	37.60%	63	62.40%
Eritromicina	0.25	8	97	36	37.10%	61	62.90%
Gentamicina	0.5	16	95	89	93.70%	6	6.30%
Levofloxacino	0.12	8	98	48	49.00%	50	51.00%
Linezolid	0.5	8	96	93	96.90%	3	3.10%
Moxifloxacino	0.25	8	53	45	84.90%	8	15.10%
Nitrofurantoina	16	512	76	75	98.70%	1	1.30%
Oxacilina	0.25	4	97	40	41.20%	57	58.80%
Quinupristina/Dalfop	0.25	16	76	76	100.00%	0	0.00%
Rifampicina	0.5	32	95	91	95.80%	4	4.20%
Tetraciclina	1	16	101	90	89.10%	11	10.90%
Tigeciclina	0.12	2	75	75	100.00%	0	0.00%
Trimetoprim/Sulfametoxazol	10	320	104	99	95.20%	5	4.80%
Vancomicina	0.5	32	100	99	99.00%	1	1.00%

En el Grafico 7 se muestra la comparación de resultados de resistencia por año para *S. aureus*, como anteriormente se menciona presenta una alta resistencia contra Bencilpenicilina pero esta presenta una disminución por año, no así para la Oxacilina que ha ido en aumento esto sugiere que está teniendo cambios en sus patrones de resistencia, lo cual es un problema grave ya que confiere el aumento de cepas SARM lo cual implica una dificultad de tratamiento, también se ha observado una paulatina resistencia a Eritromicina (Macrolido) y Clindamicina ya que para ambos casos ha tenido un aumento considerable sobretodo con respecto al primer año de estudio.

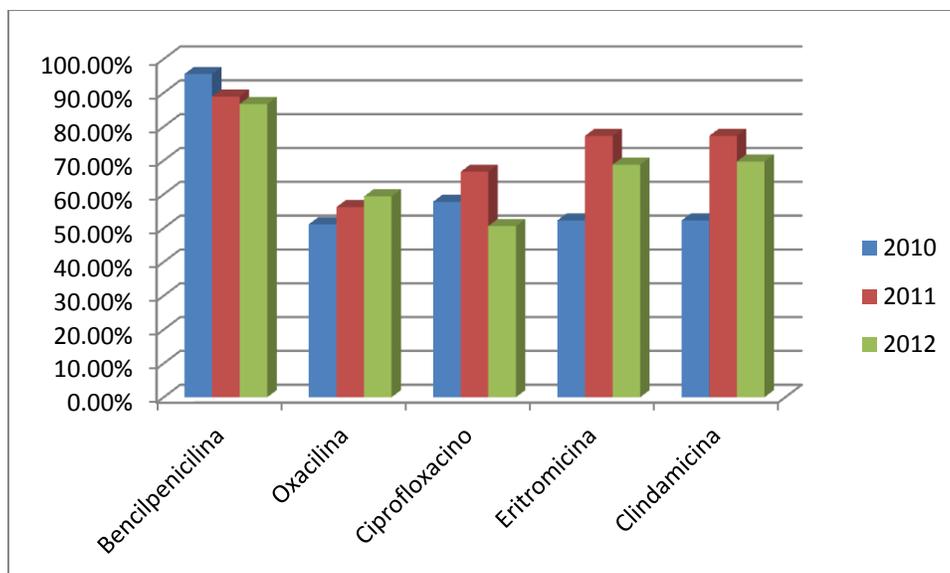


Grafico 7. Comparación del porcentaje de resistencia que presentó *S. aureus* por año.

4) *Candida albicans*

Si bien el género *Candida*, forma parte de la flora normal del ser humano, se caracteriza por tener la capacidad de causar infecciones oportunistas, muy frecuentes en individuos con sistema inmune comprometido, como son los pacientes oncológicos.

Si bien la susceptibilidad de *Candida* a los agentes antifúngicos actualmente disponibles suele ser predecible si se conoce la especie de la cepa aislada que causa la infección, las cepas aisladas individuales no necesariamente siguen este patrón general. Por este motivo, cada vez se está usando más la prueba de susceptibilidad para guiar el manejo de la candidiasis, especialmente en situaciones en las que falla la respuesta a la terapia antifúngica inicial. Actualmente, la resistencia antifúngica en *C. albicans* es poco frecuente, sin embargo siempre es importante hacer las pruebas de rutina de susceptibilidad antifúngica contra esta especie.

En la tabla 4.15 se puede observar que *Candida albicans* no mostro resistencia ante Fluconazol, Anfotericina B, Flucitocina y Variconazol, incluso mostro una alta susceptibilidad ante ellos.

Tabla 4.15 Frecuencia y Porcentaje de Susceptibilidad de *Candida albicans*

ANTIMICOTICO	TOTAL	S	S (%)	R	R (%)
Fluconazol	61	57	93.4%	4	6.6%
Variconazol	62	60	96.7%	2	3.3%
Flucitocina	64	64	100%	0	0%
Anfotericina B	64	64	100%	0	0%

5) *Enterococcus faecalis*

Como se puede observar en la tabla 4.16 *Enterococcus faecalis*, presenta una resistencia estadísticamente significativa a Ciprofloxacino 65% y Levofloxacino 71%, los mismo ocurre con la tetraciclina al tener un 81.3% y con Eritromicina 71.4% de resistencia lo cual puede deberse al consumo inapropiado de estos fármacos, coincidiendo con lo reportado en la literatura todas las cepas de *E. faecalis* fueron resistentes a Clindamicina, con respecto a Quinupristina/Dalfopristina se ha reportado que su actividad es pobre en contra de este microorganismo, lo cual se comprueba al encontrarse pocas cepas que son sensibles al mismo sin embargo se debe reportar su eficacia antes de usar otro antibiótico.

Tabla 4.16 Frecuencia y Porcentaje de Susceptibilidad de *E. faecalis*.

ANTIMICROBIANO	CMI (\leq)	CMI (\geq)	TOTAL	S	S (%)	R	R (%)
Bencilpenicilina	0.03	0.5	54	31	57.40%	23	42.60%
Ciprofloxacino	0.5	8	62	24	34.80%	38	65.20%
Clindamicina	0.25	8	55	0	0.00%	55	100.00%
Eritromicina	0.25	8	56	16	28.60%	40	71.40%
Gentamicina	0.5	16	56	28	50.00%	28	50.00%
Levofloxacino	0.12	8	57	17	28.90%	39	71.10%
Linezolid	0.5	8	66	63	95.50%	3	4.50%
Moxifloxacino	0.25	8	53	27	50.90%	26	49.10%
Nitrofurantoina	16	512	51	46	90.20%	5	9.80%
Quinupristina/Dalfop	0.25	16	40	3	7.50%	37	92.50%
Rifampicina	0.5	32	8	8	100.00%	0	0.00%
Tetraciclina	1	16	64	12	18.80%	52	81.30%
Tigeciclina	0.12	2	50	48	96.00%	2	4.00%
Trimetoprim/Sulfametoxazol	10	320	3	3	100.00%	0	0.00%
Vancomicina	0.5	32	63	58	92.10%	5	7.90%

En el grafico 8 se puede observar la comparación de porcentaje de resistencia que presenta *Enterococcus faecalis*, en el caso de Ciprofloxacino y Levofloxacino (quinolonas) ha ido en acenso cada año, sobretodo en el 2012 que a comparación de los dos años anteriores tiene un incremento del 10% para Ciprofloxacino y un 25% para Levofloxacino, lo que nos indica que ha tenido un cambio en sus patrones, no así para Quinupristina/Dalfopristina que ha tenido una disminución en su porcentaje de resistencia por año, la resistencia a Eritromicina no ha tenido cambios estadísticamente considerables, no así para tetraciclina que a tenido un incremento considerable en el 2012 con respecto a los 2 años anteriores.

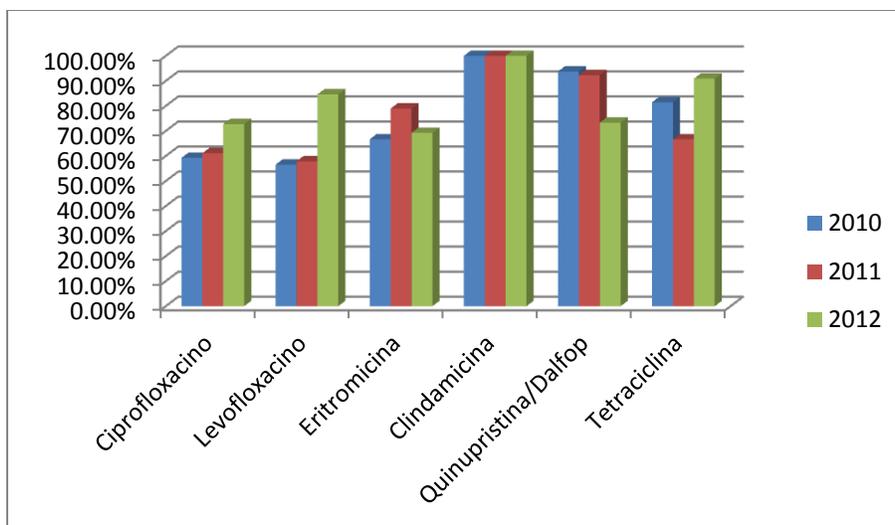


Grafico 8. Comparación del porcentaje de resistencia que presento *E. faecalis* por año.

6) *Pseudomonas aeruginosa*

Para el caso de *P. aeruginosa* se sabe es naturalmente resistente a una gran cantidad de antimicrobianos de los cuales ya se ha reportado en la literatura, es por ello que estos antimicrobianos no forman parte de los agentes de primera elección ni son viables para el tratamiento de los pacientes, en la tabla 4.17 se muestran la frecuencia y el porcentaje de susceptibilidad de *P. aeruginosa*, se puede observar que presenta resistencia contra Ampicilina, Ampicilina/A. Clavulanico, Cefalotina, Cefuroxima, Ceftriaxona, Nitrofurantoina, Tigeciclina, Tetraciclina y Trimetoprim/Sulfametoxazol, sin embargo estos antimicrobianos no son recomendados para el tratamiento y uso contra infecciones causada por *P. aeruginosa*, los antibióticos que han mostrado actividad contra *P. aeruginosa* incluyen a Gentamicina, Amicacina, Tobramicina, Ciprofloxacino, Levofloxacino, Ceftazidima, Cefepime, Piperaciclina, Meropenem, Imipenem, Aztreonam, entre otros; como se puede observar, el comportamiento de *P. aeruginosa* para los antimicrobianos recomendados para su tratamiento, aun presentan susceptibilidad siendo el Ciprofloxacino el agente antimicrobiano menos susceptible con un 60% por lo cual se debe monitorear su uso para evitar el aumento continuo de su resistencia.

Tabla 4.17 Frecuencia y Porcentaje de Susceptibilidad de *P. aeruginosa*.

ANTIMICROBIANO	CMI (\leq)	CMI (\geq)	TOTAL	S	S (%)	R	R (%)
Amicacina	2	64	15	13	86.7%	2	13.3%
Ampicilina /A. Clavulanico	2	32	21	0	0.0%	21	100.0%
Ampicilina	2	32	31	0	0.0%	31	100.0%
Aztreonam	1	64	22	14	63.6%	8	36.4%
Cefalotina	2	64	18	0	0.0%	18	100.0%
Cefazolina	4	64	31	0	0.0%	31	100.0%
Cefepime	1	64	37	25	67.6%	12	32.4%
Ceftazidima	1	64	25	17	68.0%	8	32.0%
Ceftriaxona	1	64	31	3	9.7%	28	90.3%
Cefuroxima axetil	1	64	19	0	0.0%	19	100.0%
Ciprofloxacino	0.25	4	35	21	60.0%	14	40.0%
Ertapenem	0.5	8	30	20	66.7%	10	33.3%
Gentamicina	1	16	27	21	77.8%	6	22.2%
Imipenem	1	16	34	26	86.7%	8	13.3%
Levofloxacino	0.25	4	21	15	71.4%	6	28.6%
Meropenem	0.25	16	21	18	85.7%	3	14.3%
Moxifloxacino	0.25	8	10	5	50.0%	5	50.0%
Nitrofurantoina	16	512	30	2	6.7%	28	93.3%
Norfloxacino			17	13	76.5%	4	23.5%
Piperacilina / Tazobactam	4	128	28	18	64.3%	10	35.7%
Tetraciclina	0.5	8	25	0	0.0%	25	100.0%
Tigeciclina	0.5	8	20	4	20.0%	16	80.0%
Tobramicina	1	16	29	25	86.2%	4	13.8%
Trimetoprima/Sulfametoxazol	20	320	32	2	6.3%	30	93.8%

Como se menciona antes esta comparación es con respecto a los antibióticos a los cuales los microorganismos con más incidencia fueron comúnmente resistentes, la mayoría de estas especies son oportunistas, pero algunas son alta y específicamente patógenas y causan alguna enfermedad entérica, urinaria o sistémica, es por ello que se debe tener en cuenta que cada microorganismo aunque sea el mismo, puede llegar a diferir dependiendo el sitio de infección, aun mas cuando el microorganismo está presente en el tracto urinario ya que su serotipo es diferente y por lo tanto su actividad, sensibilidad y resistencia será diferente.

CAPITULO 5

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El conocer la incidencia de agentes causales de infecciones en los pacientes de un hospital, nos ayuda a sugerir pautas para el diseño de un programa de control de infecciones, además cabe mencionar que la mayoría de los hospitales en México tienen un programa de vigilancia y control de infecciones; y la información epidemiológica provenientes de instituciones de tercer nivel como lo es el Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM es muy importante, del cual podemos destacar que en los servicios en donde se manifestaron mayor cantidad de microorganismos prevalentes fueron en Consulta Externa (627 microorganismos aislados) y Hospitalización (275 microorganismos aislados) presentando como microorganismos más frecuentes a *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis* y *Pseudomonas aeruginosa*, estos microorganismos prevalecieron en la mayoría de los cultivos, principalmente en Urocultivos, cultivos de Heridas Quirúrgicas y cultivos de punta de catéter en donde se encontraron con mayor frecuencia a comparación de los demás, hay que tomar en cuenta que estos resultados son específicos del Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM, si los comparamos con datos de otros estudios realizados veremos que sus prevalencias bacterianas pueden cambiar, se puede suponer que esto se deba a la ubicación geográfica, a la clase de pacientes, sus enfermedades e incluso a el tiempo en que se haya realizado dicho estudio, ya que en la literatura podemos encontrar que algunos microorganismos pueden presentarse más, que en otras condiciones.

Un claro ejemplo es el estudio que se realizo en pacientes oncológicos pediátricos en el Hospital de de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina en un periodo comprendido de un año en cual, al igual que el Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM, la mayoría de los microorganismos que prevalece son Gram negativos, sin embargo, los microorganismos de mayor frecuencia son en primer lugar e *Klebsiella spp.*, seguido de *Escherichia coli* y de *Pseudomonas aeruginosa*, en el caso de Gran positivos *Staphylococcus aureus* fue el principal microorganismo recuperado, seguido de estafilococos coagulasa negativos y, en menor porcentaje, *Streptococcus grupo viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.* y *Micrococcus spp.*, en cuanto a levaduras la *Candida parapsilosis* fue la levadura más comúnmente aislada, esto comparación nos demuestra que a pesar de ser un estudio similar y dirigido a una población oncológica si existen diferencias por las variables que existen en cada centro de salud.

Escherichia coli, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*, se ha encontrado que son algunos de los microorganismos más frecuentemente encontrados tanto en infecciones normales, como en infecciones nosocomiales, no solo en esta población si no en diferentes partes ya que estos microorganismos son universales, y que actualmente son los que más han prevalecido en los hospitales del país, pues la mayoría de ellos, pertenecen a la flora normal del ser humano (en escaso porcentaje). Solo algunos pueden encontrarse transitoriamente en la piel (especialmente perianal), el tracto genital femenino y, muy ocasionalmente, el tracto respiratorio superior de los individuos sanos, mientras que otros aparecen por ser agentes oportunistas.

El uso de antibióticos en los pacientes de cualquier hospital y más cuando se trata de un hospital de tercer nivel como el Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM, se condiciona conociendo cual se administra, su forma farmacéutica, vía de administración, dosis, tiempo de medicación, cambios de dosis, medicamentos anexos entre otras variables, esta información combinada según la patología presentada y procurando que se cumpla efectivamente su periodo de medicación, es importantes para todo el personal médico que está a cargo de un paciente, resulta que algunas veces por la escasez de

fármacos o por el hecho de que los médicos cambien constantemente los tratamientos sin haber esperado a cumplir el tiempo requerido para determinar si es eficaz o no; da como resultado que las infecciones no desaparecen totalmente del paciente y llega a provocar que el microorganismo causal de las misma, tienda a hacerse resistente a varios antibióticos; es por ello que no hay de extrañarse que muchas veces los hospitales apliquen ciertas combinaciones medicamentosas para acabar con el microorganismo y no crear la multirresistencia, es por eso, que se restablecen continuamente los esquemas básicos para la terapéutica con antibióticos y así saber, según las manifestaciones y el agente causal, que presente el paciente, poder recetarlos con los fármacos de primera línea e inclusive tomar en cuenta algunos de los sinergismos que ocurren entre varios antibióticos, para dar la mejor sugerencia para un tratamiento óptimo contra el agente patógeno como lo sugiere Dreser A, Wirtz VJ y col. en el “Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas” y siempre tomando en cuenta el desarrollo principalmente de intervenciones educativas y gerenciales dirigidas a médicos en servicios públicos de salud, así como programas de vigilancia epidemiológica.

La resistencia antimicrobiana es un problema creciente en todo el mundo, provoca dificultades en el tratamiento de infecciones generadas por organismos resistentes, ya que necesitan antibióticos más potentes y de mayor cobertura. Además la misma resistencia puede relacionarse en ciertas circunstancias con fenómenos de mayor virulencia en los organismos infectantes. Todos estos esquemas los sugieren en el comité de vigilancia epidemiológica de cada hospital, como lo hace el Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM, al igual que lo hace Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, y en cada institución de salud, es por ello la importancia de la realización continua de este tipo de estudios para así crear una racionalización de antibióticos, ya que aunque anteriormente se han realizado este tipo de estudios se ha reportado que al igual que la susceptibilidad de unos microorganismos ante algunos antimicrobianos cambia constantemente, también cambia su resistencia, es por ello que la evaluación de esta es primordial en este tipo de estudios; la inexistencia de un Comité de vigilancia epidemiológica en los hospitales ni política de antibióticos, contribuyen a la falta de control y a la difusión de enfermedades nosocomiales; también la escasa formación higiénica del personal sanitario, los fallos en la disciplina del quirófano.

Conocer la susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos causantes de infecciones, es muy importante para todos los hospitales, pues los antibióticos, solo deben de usarse si existen signos clínicos y microbiológicos de sospecha o confirmación de infección bacteriana; la eficacia del tratamiento debe ser monitoreada y la duración del mismo debe ajustada respecto a la respuesta clínica y microbiológica del agente causal.

Para *Escherichia coli* tiene una amplia gama de agentes antibacterianos potencialmente eficaces, pero con una incidencia de resistencia variable, según la bibliografía frecuentemente esta medida por plásmidos; en general los antibióticos para *Escherichia coli* muestran un aumento de incidencia a la resistencia de Enero del 2010 a diciembre del 2012, como se puede observar en las tabla 4.12 y el gráfico 5, en los cuales se observa claramente una pequeña tendencia que va en aumento con respecto al tiempo, en algunos de los antibióticos, estudiados en este trabajo para bacterias Gram negativas.

El perfil de resistencia para *Escherichia coli* en este estudio está compuesto principalmente por 9 antibióticos los cuales son: Ampicilina, Ampicilina/Sulbactam, Cefazolina, Cefepime, Ciprofloxacino, Ceftriaxona, Levofloxacino, Tobramicina y Trimetoprima/Sulfametoxazol.

Se puede observar que *Escherichia coli* presenta un comportamiento similar con respecto a su resistencia antimicrobiana al ordenar su perfil de resistencia por cultivos, a pesar de no ser la misma

cepa, es por ello que cabe la pena resaltar que para cada tipo de cultivo, aun mas cuando se trata de urocultivos de los cuales proviene la mayor cantidad de esta cepa, se debe observar su perfil de resistencia para esta clase de cultivos, como se hizo en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología el cual realizo un estudio retrospectivo en urocultivos para determinar su susceptibilidad en el cual al igual que este estudio *E. coli* presento una alta resistencia para Ciprofloxacino, Tobramicina y Trimetoprima/Sulfametoxazol.

Para *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* tienen una gran gama de opciones de antibióticos para su tratamiento, por presentar rangos de baja incidencia en la resistencia en el periodo de Enero del 2010 a diciembre del 2012. En general solo algunos pocos de los antibióticos para *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* muestran un aumento de incidencia a la resistencia, como se puede observar en las tablas y graficas, en las cuales se observa claramente una pequeña tendencia que va en aumento con respecto al tiempo, en algunos pocos de los antibióticos, estudiados en este trabajo para bacterias Gram Positivas.

El perfil de resistencia para *Staphylococcus epidermidis* está compuesto principalmente de 6 antibióticos los cuales son: Bencilpenicilina, Oxacilina, Clindamicina, Eritromicina, Ciprofloxacino y Levofloxacino. Y para el caso de *Staphylococcus aureus* pasa lo mismo.

Se puede observar que *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* presentan la misma incidencia similar con respecto a su resistencia, lo mismo reporta la Organización Panamericana de Salud en países como Chile y Perú en donde presentan una resistencia alta a las penicilinas, Oxacilina y Eritromicina, es por ello que cabe la pena resaltar que para cada tipo de cultivo se debe observar su perfil de resistencia, para identificar en que caso se debe o no usar cada uno de los antibióticos. También es importante resaltar que para este estudio se encontró que todas las cepas de *Staphylococcus epidermidis* fueron 100% resistentes a Bencilpenicilina, y aunque no fue lo mismo para *Staphylococcus aureus* también tuvo un alta resistencia a este antibiótico, lo cual nos refiere que la resistencia a Bencilpenicilina ya es un problema general. También que solo se encontró una cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a Vancomicina.

Para *Enterococcus faecalis* tiene una amplia gama de agentes antibacterianos potencialmente eficaces, pero con una incidencia de resistencia variable, según la bibliografía la existencia de enterococos se potencia porque ha tenido la habilidad de adquirir resistencia a virtualmente todos los antibióticos en uso aun mas cuando se habla de este tipo de pacientes con alguna enfermedad oncológica ya que tienen numerosos factores de riesgo de desarrollar infecciones por enterococos. Sin embargo al igual que se reporto en el estudio del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, es importante tomar a la penicilina como una alternativa previa al uso de cualquier otro medicamento. En general los antibióticos para *Enterococcus faecalis* muestran un aumento de incidencia a la resistencia de Enero del 2010 a diciembre del 2012. Como se puede observar en la grafica 9, en las cuales se observa claramente una pequeña tendencia que va en aumento con respecto al tiempo, en algunos de los antibióticos, estudiados en este trabajo para bacterias Gram positivas.

El perfil de resistencia para *Enterococcus faecalis* está compuesto principalmente de 6 antibióticos los cuales son: Ciprofloxacino, Eritromicina, Clindamicina, Levofloxacino, Quinupristina/Dalfopristina y Tetraciclina.

Se puede observar que *Enterococcus faecalis* presenta un comportamiento similar con respecto a su resistencia antimicrobiana al ordenar su perfil de resistencia por cultivos, a pesar de no ser la misma

cepa, es por ello que cabe la pena resaltar que para cada tipo de cultivo, aun mas cuando se trata de urocultivos de los cuales proviene la mayor cantidad de esta cepa, se debe observar su perfil de resistencia para esta clase de cultivos, como se hizo en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología, en el cual a diferencia de este estudio se encontró una mayor susceptibilidad a las penicilinas sin embargo, también presento una alta resistencia a Ciprofloxacino.

Cabe resaltar que para *Enterococcus faecalis* solo se encontraron 3 cepas resistentes a Vancomicina, esto es de preocuparse ya que nos indica que están cambiando sus patrones de resistencia, un caso similar sucede en Uruguay que a partir del año 2000 donde se reportan en los últimos años varios casos por *Enterococcus* resistentes a la Vancomicina lo cual documentan como un problema emergente y de emergencia por la dificultad de tratamiento.

Para *Pseudomonas aeruginosa* la multirresistencia es común, como se evidencio en este trabajo de tesis, sin embargo para los antibióticos de elección que marca la CLSI, para este estudio aun no ha llegado a ser preocupante, no obstante se debe monitorear la frecuencia y su resistencia para evitar su aumento y llegue a ser un problema mayor.

Dentro del Centro oncológico estatal del ISSEMYM, se observa que para *Escherichia coli* el tratamiento de elección de acuerdo con las sugerencias que marca la CLSI es la Amicacina que tiene una susceptibilidad del 96.4 % y la Gentamicina que tiene una susceptibilidad de 57.7%, y como segunda instancia Piperacilina/Tazobactam con una susceptibilidad del 70% y los Carbapenems que están en un rango de porcentaje entre 90 y 95 %, ya que de acuerdo con lo marcado para la CLSI y el cuadro de antimicrobianos que maneja el hospital estos se encuentran dentro de los antimicrobianos con mayor susceptibilidad, en el caso de *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* mantienen un perfil de resistencia similar, sin en cambio su perfil de susceptibilidad es diferente ya que para *Staphylococcus epidermidis* Gentamicina con un 52.3% de susceptibilidad Trimetoprim/Sulfametoxazol 63.6% y Tetraciclina con 66.2% son los antibióticos que presentan menor susceptibilidad y deben ser monitoreados para evitar el aumento de su resistencia, no obstante *Staphylococcus aureus* presenta un alta susceptibilidad a los demás antibióticos a los que fue sometido siendo Moxifloxacino el de menor susceptibilidad con un 85% ya que los demás están en un rango de 90 a 100% de susceptibilidad, en el caso de *Enterococcus faecalis*, se recomienda el uso de penicilinas como tratamiento de primera elección antes de cambiar a otro antimicrobiano en este estudio se estudio la susceptibilidad de la Bencilpenicilina dando un 57 % de susceptibilidad lo cual es de preocuparse ya que está próximo a ser resistente es por ello que se debe estar monitoreando su uso, con respecto a los demás antimicrobianos su susceptibilidad estuvo en un rango de 90 a 100% pero antes de su uso se debe valorar al paciente y su antibiograma, para *Candida albicans* se recomienda usar cualquiera de los antimicóticos estudiados ya que todas las cepas presentaron una susceptibilidad mayor del 90% aunque se sugiere un previa evaluación de la etiología del paciente antes de su aplicación, y para *Pseudomonas aeruginosa*, su tratamiento de primera elección es la Ceftazidima 68% sensible , Gentamicina 77% y Tobramicina 86%, ya que son los sugeridos por la CLSI y que tienen una susceptibilidad considerable, Amicacina y los Carbapenems en el presente trabajo se encuentran como los antimicrobianos con mayor incidencia de susceptibilidad pero se recomienda la evaluación de la etiología del paciente antes de su aplicación.

CAPITULO 6

CONCLUSIONES

La hipótesis planteada para el desarrollo de este trabajo, se cumple ya que el estudio de los microorganismos patógenos, aislados de los pacientes en los servicios médicos, su prevalencia y su susceptibilidad a los antimicrobianos, permite racionalizar y sugerir el uso de los antibióticos usados en las áreas clínicas; por lo tanto antes de iniciar el tratamiento empírico para infecciones de origen comunitario o nosocomial, se sugiere solicitar cultivo y antibiograma, para así poder modificarlo en función del resultado de las pruebas y se recomienda utilizar racionalmente los antimicrobianos en el fin de evitar la aparición de nuevas resistencias.

De los 1313 cultivos que se realizaron durante el periodo de enero del 2010 a diciembre del 2012 los microorganismos que prevalecieron con mayor frecuencia en cada año fueron: *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Para infecciones causadas por *Escherichia coli* se recomienda disminuir o eliminar el uso de: Ampicilina, Ampicilina/Sulbactam, Cefazolina, Cefuroxima, Cefepime, Ciprofloxacino, Ceftriaxona, Levofloxacino, Trimetoprim/Sulfametoxazol y Tobramicina como fármacos de primera elección para esta institución, debido a que presentan porcentajes de resistencia elevados.

Para las infecciones causadas por *Staphylococcus epidermidis* o *Staphylococcus aureus* se recomienda eliminar el uso de Bencilpenicilina por la alta resistencia que presentan estos microorganismos ante este antimicrobiano, así mismo se recomienda racionalizar el uso de Clindamicina, Eritromicina, Ciprofloxacino y Levofloxacino como fármacos de primera elección, ya que presentaron porcentajes de resistencia elevados para estos fármacos, los cuales forman parte del cuadro básico de antibióticos.

En el caso de infecciones causadas por *Candida albicans*, se observó que los porcentajes de susceptibilidad de Fluconazol, Flucitocina, Anfotericina B y Voriconazol son elevados, por lo que la elección de estos dependerá de la etiología del paciente y tomando en cuenta las recomendaciones del CLSI.

Para infecciones de *Enterococcus faecalis* se recomienda disminuir o eliminar el uso de: Ciprofloxacino, Eritromicina, Clindamicina, Levofloxacino y Tetraciclina como fármacos de primera elección, para esta institución ya que dentro del presente trabajo sus porcentajes de resistencia son elevados para estos fármacos, los cuales forman parte del cuadro básico de antibióticos dentro del COE.

Para el caso de infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*; evitar el uso indiscriminado de Amikacina, Ciprofloxacino, Aztreonam, Piperaciclina/Tazobactam, Cefepime y Ceftazidima para que no aumente su resistencia, ya que su porcentaje de susceptibilidad está en el rango medio - alto; se recomienda hacer uso de la información que nos ofrece el CLSI, para seleccionar adecuadamente el uso de antimicrobianos de primera elección.

CAPITULO 7

SUGERENCIAS

En relación a las cepas aisladas y de sus patrones de resistencia mostrados se propone llevar a cabo un control de uso para los antibióticos con mayor resistencia que se manejan en el hospital de acuerdo con el cuadro básico de medicamentos.

Es importante que los miembros del Comité de Infecciones de cada hospital lleven un estrecho seguimiento de la flora de microorganismos patógenos que predomina en el mismo, así como del estado de resistencia a los antibióticos, también es importante tener un control sobre el lavado de manos, equipos estériles, el rol en el uso de desinfectantes, limpieza de áreas físicas, prevención de infecciones en trabajadores de la salud, así como la vigilancia permanente de los niveles de resistencia de cada especie bacteriana, para poder realizar una selección antibiótica racional constante, programas de desecho de material infecto-contagioso, etcétera.

En el COE para las infecciones causadas por *Escherichia coli* se utilizan fármacos como Ertapenem y Meropenem (Carbapenems), ya que su porcentaje de susceptibilidad esta en el rango alto, como se demostró en este trabajo, se sugiere utilizar como fármacos de primera elección a: Amicacina, Gentamicina, y Piperaciclina/Tazobactam, como lo sugiere la CLSI, sin llegar a un uso indiscriminado para evitar aumentar su resistencia.

Cuando se habla de infecciones causadas por el *Staphylococcus* se recomienda hacer uso de la información publicada por la CLSI, aun mas cuando se habla de SARM, no obstante se sugiere el uso de Gentamicina, Moxifloxacino, Trimetoprima con Sulfametoxazol, Linezolid y Rifampicina como fármacos de primera elección, ya que su porcentaje de susceptibilidad esta en el rango medio- alto, sin llegar a un uso indiscriminado para evitar aumentar su resistencia, se recomienda utilizar a la Quinupristina/Dalfopristina, Tigeciclina, Nitrofurantoina, y sobretodo Vancomicina como fármaco de última elección, por presentar un alto porcentaje de susceptibilidad.

Las infecciones causadas por *Candida albicans* no presentaron resistencia estadísticamente significativa, sin embargo, se recomienda que Anfotericina B y Voriconazol se utilicen como fármacos de última elección, ya que son fármacos altamente agresivos para los pacientes inmunocomprometidos, así mismo también para evitar el aumento de resistencia.

Para tratar infecciones causadas por *Enterococcus faecalis* se sugiere utilizar Ampicilina, Moxifloxacino, Tigeciclina, y Nitrofurantoina como fármacos de primera elección, ya que su porcentaje de resistencia de algunos esta en el rango medio-alto, en el caso de los fármacos que presentan un rango alto Linezolid, Rifampicina y Trimetoprim/Sulfametoxazol y Vancomicina se debe usar adecuadamente como fármacos de última elección, por presentar un alto porcentaje de susceptibilidad.

Cabe resaltar que estas sugerencias están más dirigidas al Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM, ya que de acuerdo con los resultados obtenidos se hizo una comparación con el cuadro básico de antibióticos manejado en este, al igual que con las recomendaciones que marca la CLSI, destacando así los antibióticos aplicables para la mejor tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Castañeda AP., Yáñez AV., López TV., "Bacterias multirresistentes más comunes en un hospital oncológico" Rev. Med IMSS 2004; 42 (3): 217-226
2. Promoción de la Calidad Guía de Buenas Prácticas "Prevención y Control de la Infección Nosocomial" Ed. Comunidad de Madrid, 2008 Pág. 14,15
3. OMS, "Guía práctica: Prevención de las infecciones Nosocomiales", 2º ed., 2008 pág. 4-7
4. Terrés A. 2002. "Perspectivas en el Diagnostico Microbiológico". Revista Mexicana de Patología Clínica. Ed. Asociación Farmacéutica Mexicana de Patología Clínica. Vol. 49 (3): 153-164. México
5. Brooks G. 1999 "Bacilos Entéricos Gram Negativos". Microbiología Médica. 16ª ed. Ed. Manual Moderno. Pág. 272-280. México
6. Solórzano F. "Los Cocos Gram Positivos, amenaza creciente en los Hospitales". Revista Mexicana de Patología Clínica. Ed. Asociación Farmacéutica Mexicana de Patología Clínica. 2002. Vol. 22(2): 45-50. México.
7. Sosa J. 2006. "Infectología". Programa de Actualización Continua. Ed. Pfizer de México Fascículo 1-C1: 55- 60
8. Balcells. 2002. "La Clínica y el Laboratorio". 19ª ed., Ed. Masson. Pág. 51-55, 263, 274, 286. Barcelona
9. Carrizo AVO, Rocchi M y col. "Bacteriemia por Enterobacterias en adultos en hospital universitario: Análisis de cinco años". Revista argentina de Microbiología, 2008. 39: 38-43,
10. Cortez D, Rodríguez N, Benadof D, *et al.* "Bacteriemia en pacientes oncológicos. Experiencia en un hospital pediátrico". Rev. Chil. Infect 2012; 29 (2): 164-168.
11. Santos SLV, Sousab TK, Costa DM, Lopes, LKO, *et al.* (2012), Infecciones asociadas a la atención de salud en un Hospital de Oncología Brasileño: análisis de cinco años. Enferm. glob. Vol. 11 (25): pag 17.
12. Talavera G, Rodríguez M, Castro H, Melgarejo M, *et al.* Colonización intestinal por enterococo resistente a la vancomicina en pacientes oncológicos con factores de riesgo. Pediatr. (Asunción), 2011. Vol. 38 (2). pág. 123-125
13. Cataneo C, Marin S, Da Silva P, De Tarso C, *et al.* Evaluación de la sensibilidad y especificidad de los criterios para aislamiento de pacientes admitidos en un hospital especializado en oncología. Rev. Latino-Am. Enfermagem Artículo Originales 2011. 19(5): pag 1-8
14. Chegurián ML, Carvajal LR, Ledesma EM, Enrico MC, *et al.* Prevalencia de microorganismos causantes de bacteriemias y fungemias en pacientes oncológicos pediátricos. Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos. Revista Argentina de Microbiología. 2008. 40: 111-115.
15. Ortiz FJ, Morales I, Gil A, Reyna J, Benítez A, *et al.* El reto de la resistencia bacteriana en México: los beneficios de contar con una nueva alternativa de manejo antimicrobiano eficaz. Med Int Mex; 2009. 25(5):361-71.
16. Arbesú M; Ramos MF; Fernández R; Planché L. Información sobre antimicrobianos en una muestra de profesionales de la salud en el Instituto de Oncología. Revista Cubana de Farmacia, 2009. 43(2):1-9

17. Laspina F, Samudio M, Sosa S *et al.* "Perfil de resistencia de Staphylococcus spp aislados de hemocultivos en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social". *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, dic. 2008, vol.6, no.2, p.18-24. ISSN 1812-9528
18. Wade KC, Wu D, Kaufman DA, *et al.* "Population pharmacokinetics of fluconazole in young infants". *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:4043-9.
19. Embid A. "Resistencia de las bacterias a los antibióticos", *Revista de medicinas complementarias: Medicina holística*.2008 53.
20. Carabaña PS, *et. al.* "Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por bacteriemia adquirida en la comunidad", *An Med Interna (MADRID)* 23(2): 66-72, 2006.
21. Laurerio Lb, Moure CS, Fernandez MM. "Infecciones del tracto urinario. Pautas de tratamiento empírico de la infección no complicada según los datos de sensibilidad antimicrobiana de un área de salud". *Farmacéutica de atención primaria (SERGAS)* 2008.
22. Juárez PC, Acosta CV y col. "Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos en un hospital oncológico". *Salud pública de México*, 2007. 49(5) : 23-26.
23. Alpuche CM, Daza CA. "Infecciones nosocomiales por bacterias Gram negativas resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de dos peligrosos enemigos", *Enf Infec y Micro*, 22(4): 192-199, 2002.
24. Chen I, Lai YL, Wu CL, Chang YF, Chu CC, *et al.* Immune impairment in patients with terminal cancers: influence of cancer treatments and cytomegalovirus infection. *Cancer Immunol Immunother.* 2010; 59: 323-34.
25. Navarro SN, Arangure JMM y col. "¿Cómo estudiar brotes de infección nosocomial?", *Enf Infec y Micro*, 23(1); 17-22, 2003.
26. Holguin HS, Huerta MCM y col. "Infecciones nosocomiales en un hospital de segundo nivel". *Rev Med IMSS*, 40(1): 43-51, 2012.
27. Palacios EL, Macias AG y col. "Pronóstico de bacteriemias adquiridas en la comunidad ingresadas en un Servicio de Medicina Interna". *An Med Interna (MADRID)* 22(3): 106-113, 2005.
28. Ordoñez MG, Benedicto RM y col. "Características epidemiológicas de la bacteria de origen comunitario y nosocomial en pacientes hospitalizados mayores de 65 años", *An Med Interna (MADRID)* 23(2): 62-65, 2008.
29. López JB, Mir MSM. "Repercusión ecológica de la utilización de los antibióticos". *Emergencias*. 16:105-108, 2005
30. Díaz MC, Ojeda A y Grupo PRONARES "Resistencia de los antimicrobianos en agentes causantes de infección del tracto urinario en 11 hospitales chilenos: Proyecto PRONARES". *Rev Med Chile* 127(9), 2009
31. Rodríguez LC, Rigau LD y col. "Susceptibilidad antimicrobiana de aislamientos bacterianos causantes de infecciones comunitarias". *Rev Cubana Med Gen Integr*, 23(1), 2007.
32. Dreser A, Wirtz VJ y col. "Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas". *Salud Pública Méx.* Vol. 50(sup 4):480-487, 2008.
33. Bartlett J. 1994. "Terapéutica de Elección y Alternativas para patógenos específicos". 5ª ed. Ed. Medica Hispanoamericana. Pág. 19-35. Argentina
34. Congreso de los Estados Unidos Mexicanos: "Ley federal sobre Metrología y Normalización" 2009 pag 2-4

35. NORMA Oficial Mexicana NOM-007-SSA3-2011, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.
36. NORMA Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica.
37. NORMA Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.
38. NORMA Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.
39. Cavalieri SJ, Rankin ID, Herbeck RJ y col. "Manual de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana". Departments of Laboratory Medicine and Microbiology University of Washington Seattle, Washington, 2011
40. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).3rd. ed. Wayne, PA: CLSI; 2011. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: Approved standard.
41. Ombrella AM, Racca L, Ramos L. Actividades proteinasa y fosfolipasa de aislamientos de *Candida albicans* provenientes de secreciones vaginales con distintos valores de pH. *Revista Iberoam Micol.* 2008;25(1):12-16.
42. Morgan DJ, Day HR, Furuno JP, Young A, Johnson JK, Bradham DD et al. Improving efficiency in active surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant *Enterococcus* at hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(12):1230-5.
43. Oliveira AC, Kovner CT, Silva RS. Infección hospitalaria en unidades de tratamiento intensivo de un hospital universitario brasileño. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2010;18(2):233-9.
44. Superti S V, Augusti G, Zavascki AP. Factores de riesgo y mortalidad de infecciones de corriente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productores de beta-lactamasas de espectro extendido. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2009;51(4):211-6
45. Askarian M, Afkhamzadeh R, Monabbati A, Daxboeck F, Assadian O. Risk factors for rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci in Shiraz, Iran. *Int Journal Infect Dis.* 2008;12(2):171-5.
46. Fani S, Beltrán B, et al. Prevalencia de Resistencia primaria en pacientes con infección reciente por VIH-1 en Chile. *Rev. méd. Chile*[online]. 2010, vol.138, n.6 [citado 2013-09-12], pp. 669-676.
47. Quiñones PD, Abreu CM, Marrero D, et al. Susceptibilidad antimicrobiana y bases genéticas de la resistencia de cepas de *Enterococcus* causantes de infecciones en Cuba. *Rev Panam Salud Publica.* 2011;30(6):549-54.
48. Pinilla RG, et al. Impacto de un programa de control en los consumos de antibióticos en pacientes quirúrgicos. *Rev Cubana Cir.* 2013, vol.52 (1)
49. Boquet EJ, Dybkaer R, Escutia V. 1998. "Mejoría Continua de la Calidad: Guía para Laboratorios Clínicos de América Latina" 2ª ed. Ed. Panamericana. Pag: 75-84
50. Quintana A. 1998. "Bases microbiológicas del uso de Antimicrobianos" pag 2
51. Capella A. et. Al. "Nociones elementales de Microbiología medica". Editorial Méndez Cervantes, 1980. Pp 94-104.
- 52.

53. Koneman EW y col. "Diagnostico microbiológico". Editorial medica panamericana, 3| ed., 1998, pp 192-197, 204-234, 565-587.
54. Vargas CM. Y col. "Uso adecuado y racional de los antibióticos" Acta Med. Per. 23(I) 2006
55. Beltran C. "Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica". Rev Chil Infect, 21(Supl 1): 535-544,2004
56. Goodman & Gilman, "Las bases farmacológicas de la terapéutica". Editorial panamericana, 9° ed. 1990 pp 5-15, 21-27, 35-36.
57. Villafaña S. Apuntes de Farmacología I, Quinto semestre, Facultad de Química, UAEM, 2005
58. Malgor, Valsecia. "Farmacología general: Farmacodinamica", Capítulo 3, pp 33-39.
59. Barberan J. "Farmacodinamica como predictor de eficacia: la visión del clínico". Rev Esp Quimioterap, 18(1): 63-64, 2005.
60. Sevillano D. Jiménez MJ y col. "¿Es la farmacodinamica una herramienta útil para la prevención de las resistencias?". Rev Esp Quimioterap, 18(1): 77-79, 2005.
61. Cantion R. "Concentración preventiva de mutantes: ¿un nuevo parámetro de actividad antimicrobiana con valor clínico?" Enferm Infecc Microbiol Clio, 24(10): 599-602, 2006.
62. Mims C., Playfair J., Rott I., et al. "Microbiología Medica " 1ª ed, España: Editorial Mosby/Doyma Libros; 1995. Pag 32-35
63. Brooks G., Butel J., Morse S. "Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg." 18 a ed, DF, México: Editorial Manual Moderno; 2005. Pag. 159-189, 285-287
64. Prescott L., Harley J., Klein D. "Microbiología" 5ª ed, España: Ed. Mc Graw Hill Interamericana; 2004. Pag. 548-549, 870-886
65. <http://virtual.unipar.br/courses/CL/document/inhibidores4.pdf?cidReq=CL>
66. Trucco O, Prado V y Grupo PRONARES, "Red de vigilancia de Resistencia antimicrobiana PRONARES, Informe primer semestre 2001", Rev Chil Infect, 19(supl, 2): S140-148,2002.
67. Brooks GF y col. "Microbiología medica de Jawetz, Meinick y Adelberg", Editorial Manual moderno, 18° ed., 2005, pp 159-188, 246-255.
68. Gould IM. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother. 1999;43(4):459-65.
69. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. Clin Infect Dis. 2006;42 Suppl 2:S90-5.
70. Amoroso A, Di Conza J, Massa R, Power P, Radice M, Gutkind G. Mecanismos de acción y resistencia a drogas antibacterianas. En: Basualdo J, Coto C, de Torres R, editors. Microbiología biomédica. Segunda ed. Buenos Aires: Atlante; 2006. p. 163-82.
71. Christiansen K, Mccullough C, Coombs G. Multi Resistant Organisms (MROs) Isolated from Victims of the Bali Terrorist Bombing. En: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago: 2003.
72. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/index.html>.
73. Zanetti G, Blanc DS, Federli I, Raffoul W, Petignat C, Maravic P, et al. Importation of Acinetobacter baumannii into a burn unit: a recurrent outbreak of infection associated with widespread environmental contamination. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28(6):723-5.

74. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(4):250-78; quiz 79-80.
75. D'Agata EM, Dupont-Rouzeyrol M, Magal P, Olivier D, Ruan S. The impact of different antibiotic regimens on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria. *PLoS One.* 2008;3(12):e4036.
76. Levy SB, O'Brien TF. Global antimicrobial resistance alerts and implications. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 4:S219-20.
77. Jarvis WR. Benchmarking for prevention: the Centers for Disease Control and Prevention's National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system experience. *Infection.* 2003;31 Suppl 2:44-8.
78. Zelenitsky SA, Ariano RE, Harding GK, Silverman RE. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(9):3026-30.
79. Smith RD, Coast J. Antimicrobial resistance: a global response. *Bull World Health Organ.* 2002;80(2):126-33.
80. Binyon D, Cooke RPD. Restrictive antibiotic policies - how effective are they? *Hospital Pharmacist [revista en Internet].* 2000 [acceso 25 de marzo de 2010]; 7(7):
81. Brock TD, Madigan, "Microbiología". Editorial Prentice Hall Hispanoamericana, 6° ed., 1993, pp 823-828
82. CLSI (formerly NCCLS). "Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Seventeenth informational supplement". 27(1): 32-36, 2011.
83. Famiglietti A, Quinteros M y col. "Consenso sobre pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en Enterobacteriaceae" *Revista argentina de Microbiología*, 37: 57-66, 2005
84. Zinsser, "Microbiología". Editorial Medica Panamericana, 20° ed, 1998, pp 736-769.