



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad de Pediatría Médica

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE BACTERIAS AISLADAS EN HEMOCULTIVOS DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSP. DE ESP. DEL NIÑO Y LA MUJER DURANTE EL
PERIODO NOV 2007 – NOV 2011

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de la
Especialidad en Pediatría Médica

Presenta:

Med.Cir. y Partero Olimpia Yadely Vargas Galvez

Dirigido por:

Med. Esp. Roselia Ramírez Rivera

SINODALES

Med. Esp. Roselia Ramírez Rivera
Presidente

Med. Esp. Lizzetta Velasquez Solorio
Secretario

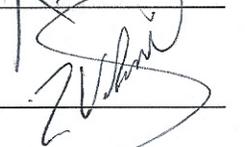
Med. Esp. Leonor Moreno Vázquez
Vocal

Med. Esp. Alejandra Medina Hernández
Suplente

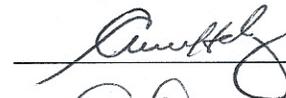
Dr. Nicolás Camacho Calderón
Suplente

Med. Esp. Javier Ávila Morales
Director de la Facultad de Medicina





Leonor E Moreno


_____
_____

Dr. Irineo Torres Pacheco
Director de Investigación y
Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Diciembre, 2012
México.

RESUMEN

La resistencia bacteriana se ha convertido en un reto para las comunidades médicas, ya que la rapidez con que surgen bacterias multiresistentes no es igual a la velocidad con la que surgen nuevos antibióticos. El objetivo de este estudio es conocer la resistencia microbiológica mostrada por las bacterias aisladas en hemocultivos de pacientes pediátricos del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Dr. Felipe Núñez Lara” durante un periodo de 4 años a través de un estudio descriptivo donde se utilizó como fuente de información la bitácora de estudios microbiológicos y la base de datos del sistema *Vitek*®2 del departamento de Bacteriología. Como resultado se encontraron 4,705 hemocultivos positivos, de los cuales 588 (12.5%) presentaron crecimiento bacteriano. Se incluyeron 551 hemocultivos con reporte de desarrollo bacteriano, 352 (63.8%) fueron bacterias Gram positivas y 199 (36.1%) Gram negativas. Dentro de las Gram positivas prevalecieron los *Staphylococcus spp.*, mientras que los Gram negativos prevalentes fueron enterobacterias seguidas por bacterias no fermentadoras. El 68.6% de los aislamientos se hicieron en el área de Neonatología. La mayor resistencia del *Staphylococcus spp.* se encontró para oxaciclina (90.8%) y levofloxacino (60.8%); *Staphylococcus aureus* mostró alta resistencia para oxaciclina (57.1%) y cefazolina (23.8%); la resistencia a rifampicina y vancomicina fue del 4.8%. *Enterococcus faecium* se mostró altamente resistente a betalactámicos y glicopéptidos; 30% fue resistente a vancomicina. En el grupo de Gram negativos, *E. coli* sólo se mostró sensible frente a amikacina y nitrofurantoína mientras que *Klebsiella spp.* y *Enterobacter cloacae* fueron resistentes a aminoglucósidos. *Pseudomonas spp.* mostró resistencia del 29.4% a ceftazidima y cefepime; sólo 3.7% fueron resistentes a carbapenémicos. El presente estudio permitió conocer la frecuencia de microorganismos presentes en hemocultivos de nuestro hospital y sus perfiles de resistencia, con lo que podría aplicarse una terapéutica más específica y efectiva así como establecer políticas para el uso y control de antibióticos.

(Palabras clave: Resistencia bacteriana, infecciones nosocomiales, pediatría, infectología, hemocultivos)

SUMMARY

Bacterial resistance has become a challenge for medical communities, since the speed at which multi-resistant bacteria appear is not equal to the speed in which new antibiotics are developed. The objective of this study is to ascertain the microbiological resistance shown by bacteria isolated in blood cultures of pediatric patients at the Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Dr. Felipe Núñez Lara” during a 4 year period through a descriptive study in which the source of information was the log of microbiological studies and the data base of the *Vitek*®2 system of the Bacteriology Department. As a result, 4,705 positive blood cultures were found, 588 (12.5%) of which presented bacterial growth. 551 blood cultures with a report of bacterial development were included; 352 (63.8%) were Gram positive bacteria and 199 (36.1%) Gram negative. Prevalent among the Gram positive bacteria were the *Staphylococcus spp.* while prevalent among the Gram negatives were enterobacteriaceae followed by non-fermenting bacteria. 68.6% of the isolations were carried out in the area of Neonatology. The greatest resistance of the *Staphylococcus spp.* was to oxacillin (90.8%) and levofloxacin (60.8%); *Staphylococcus aureus* showed high resistance to oxacillin (57.1%) and cefazolin (23.8%); resistance to rifampicin and vancomycin was 4.8%. *Enterococcus faecium* showed high resistance to β -lactams and glycopeptides, 30% were resistant to vancomycin. In the Gram negative group, *E. coli* was only sensitive to amikacin and nitrofurantoin, while *Klebsiella spp.* and *Enterobacter cloacae* were resistant to aminoglycosides. *Pseudomonas spp.* showed 29.4% resistance to ceftazidime and cefepime; only 3.7% were resistant to carbapenems. This study made it possible to ascertain the frequency of microorganisms present in blood cultures in our hospital, as well as resistance profiles. This makes it possible to apply a more specific and effective therapy, as well as to establish policies for the use and control of antibiotics.

(Key words: Bacterial resistance, nosocomial infections, Pediatrics, Infectology, blood cultures)

A mis padres por motivarme a emprender este viaje

A mis maestros por enseñarme a trazar el camino

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento a mis maestros y tutores que con su atención constante y su enérgica instrucción me ayudaron a adoptar las herramientas para engendrar y desarrollar el tema de este trabajo, y al mismo tiempo, me mostraron con sus acciones del día a día la receta para traducirlo en bienestar.

Agradecimiento especial al departamento de Microbiología y Epidemiología del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer por facilitarme la obtención de datos necesarios para este trabajo de investigación.

En particular, un agradecimiento a la Dra. Roselia Ramírez, Dra. Alejandra Medina y Dr. Nicolás Camacho por haber aportado sus conocimientos, tiempo y atención para la mejora de este trabajo.

ÍNDICE

	Página
Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Índice de cuadros	vii
Índice de figuras	viii
I. INTRODUCCION	1
II. JUSTIFICACIÓN	3
III. REVISIÓN DE LITERATURA	6
III.1 Historia y evolución de la terapia antimicrobiana	6
III.2 Impacto epidemiológico actual de las enfermedades infecciosas	7
III.3 Herramientas de diagnóstico en enfermedades infecciosas	8
III.3.1 El hemocultivo	9
III.3.1.1 Importancia del antibiograma	10
III.4 Resistencia antibacteriana	12
III.5 La resistencia antibacteriana en México	13
III.6 Mecanismos de resistencia antibacteriana y su traducción clínica en la población pediátrica	14
III.6.1. Resistencia Intrínseca	14
III.6.1.1. Multirresistencia mediada por bombas efflux (BE)	18

III.6.1.1.1	Relevancia clínica de bacterias	
Gram negativas Y BE		19
III.6.1.1.2	Relevancia clínica de bacterias	
Gram positivas y BE		21
III.6.2.	Resistencia adaptativa a antibióticos	21
III.6.2.1	Indiferencia al fármaco	22
III.6.2.2	Persistencia	22
III.6.2.3	Biopelículas	23
III.7	Reglamentación en el uso de antibióticos	24
IV.	METODOLOGIA	26
Diseño		26
Variables		27
Mediciones y análisis		27
V.	RESULTADOS	32
VI.	DISCUSION	48
	LITERATURA CITADA	52
	APENDICE	59

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro	Página
V.1 Distribución por frecuencia de las bacterias Gram positivas aisladas.	33
V.2. Distribución por frecuencia de las bacterias Gram negativas aisladas.	34
V.3. Distribución de las bacterias Gram positivas y negativas en las áreas de Neonatología y Pediatría.	37
V.4. Distribución y frecuencia de cada bacteria en los servicios de hospitalización pediátrica y neonatal.	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
V.1 Total de hemocultivos realizados en el Hospital de Especialidades del niño y la mujer durante el periodo noviembre 2007 – noviembre 2011.	32
V.2 Distribución de aislamientos bacterianos en las áreas de Neonatología y Pediatría del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer durante el periodo 2007 – 2011.	35
V.3 Distribución de aislamientos bacterianos por servicios en áreas de Neonatología y Pediatría del Hospital de Especialidades del Niño y la mujer durante el periodo noviembre 2007 – noviembre 2011.	36
V.4. Porcentaje de resistencia antibacteriana de enterobacterias frente a aminoglucósidos, quinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol y nitrofurantoína.	43
V.5. Porcentaje de resistencia antibacteriana de enterobacterias frente a ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefalosporinas.	44
V.6. Porcentaje de resistencia antibacteriana de enterobacterias frente a carbapenémicos y piperacilina/tazobactam.	44
V.7. Porcentaje de resistencia antibacteriana de <i>Serratia marcescens</i> y <i>Pseudomonas spp.</i> frente a aminoglucósidos, cefalosporinas, quinolonas y carbapenémicos.	45
V.8. Porcentaje de resistencia antibacteriana de los <i>Staphylococcus spp.</i> frente a oxaciclina, lincosaminas, quinolonas, cefalosporinas y vancomicina.	46
V.9. Porcentaje de resistencia antibacteriana de <i>Enterococcus spp.</i>	47

I. INTRODUCCIÓN.

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

Conly (2004) hace referencia a lo citado por Dubos en 1942 quien señala que el uso de antibióticos creó un vacío ecológico al reducirse significativamente la población microbiana, lo que causaría un profundo impacto en el equilibrio natural entre el huésped y los microbios. El fenómeno de la resistencia a los antimicrobianos es un aspecto de la ecología microbiana que se desarrolló casi inmediatamente después de los primeros antibióticos que se utilizaron. Este fenómeno representa un medio de supervivencia desarrollado por una población microbiana amenazada.

Los pioneros de la era de la quimioterapia antimicrobiana temprana reconocieron que la resistencia a los antimicrobianos debía ser una preocupación significativa. Fleming, poco después de descubrir la penicilina, informó que los microbios estaban preparados para resistir su efecto, y que una gran cantidad de microorganismos resistentes a la penicilina podrían infectar a otros individuos, llevándoles eventualmente a una neumonía o septicemia para los que la penicilina sería ineficaz (Conly, 2004).

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

Los antibióticos pueden causar cambios genéticos por medio de diferentes vías que implican un aumento de radicales libres dentro de la célula, inducción de polimerasas, desequilibrio en el metabolismo de nucleótidos o actuando directamente sobre el ADN. Además, la acción concertada de ciertas condiciones ambientales con concentraciones sub-terapéuticas de antimicrobianos, pueden contribuir a aumentar aún más el efecto mutagénico de los antibióticos (Blázquez, 2012).

Lo anterior representa un reto considerable para los médicos por la necesidad de equilibrar dos objetivos: 1) proveer una terapia antimicrobiana agresiva apropiada para tratar las infecciones adecuadamente y 2) evitar el uso excesivo de antimicrobianos (Douglas, 2006).

Para desarrollar una estrategia efectiva que permita soslayar la resistencia bacteriana en el manejo de las infecciones nosocomiales, es necesario entender lo que está sucediendo a nivel local en cada hospital, lo que nos proporcionará estimaciones fundamentadas para la elaboración de políticas de prescripción de antibióticos adaptadas a nuestro modelo de población (Chung, 2007).

Actualmente los médicos deben utilizar resultados de pruebas de cultivos y susceptibilidad cuando estén disponibles para re-evaluar y hacer los cambios adecuados en regímenes de medicamentos empíricos. Los regímenes antimicrobianos deben ser seleccionados cuando proporcionan actividad adecuada contra patógenos identificados, utilizando la menor cantidad de fármacos y la reducción del espectro de actividad antimicrobiana tanto como sea posible (Douglas, 2006).

II. JUSTIFICACIÓN.

En la población pediátrica, las enfermedades infecciosas ocupan un lugar preferente debido a su alta morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En México, cifras publicadas por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en el 2010 colocan a patologías infecciosas comunes entre las principales 10 causas de mortalidad infantil (Fernández, 2012).

En nuestro medio, frente a procesos infecciosos prevalentes y emergentes, la decisión de prescribir un antibiótico se basa en sospechas clínicas y epidemiológicas de que el paciente presente una infección bacteriana.

Los cultivos microbiológicos son una herramienta fundamental para la detección de gérmenes patógenos en las muestras biológicas. Los hemocultivos son especialmente importantes en el ámbito hospitalario ya que hacen posible establecer diagnósticos definitivos en patologías infecciosas de alta morbi-mortalidad en la edad pediátrica, permitiendo hacer pruebas de resistencia frente a distintos antimicrobianos y establecer tratamientos a través de políticas específicas de prescripción de antibióticos.

Sin embargo, en el paciente crítico en el que se sospecha de alguna infección bacteriana y no se cuentan con pruebas microbiológicas que lo confirmen, es prudente administrar tratamientos antimicrobianos empíricos eficaces contra los patógenos más probables implicados en el proceso infeccioso acorde con la experiencia clínica y la epidemiología hospitalaria prevalente (Cornejo-Juárez, 2005).

La resistencia a los antibióticos es reconocida como una de las amenazas más graves para el tratamiento de enfermedades infecciosas a nivel mundial. Este problema llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a emitir la advertencia de que la resistencia frente a antibióticos amenaza con disminuir las oportunidades terapéuticas para el manejo de muchas enfermedades infecciosas (Conly, 2004).

Por su parte, la Asamblea Mundial de la Salud (ASM) en 1998 instó a los países miembros a desarrollar acciones dirigidas a mejorar el uso de los antibióticos.

La Conferencia Panamericana de Resistencia Antimicrobiana en las Américas hizo recomendaciones clave para los países de la región sobre el mejoramiento del uso de antibióticos. En el año 2001, la OMS dio a conocer la Estrategia Global para Contener la Resistencia Antimicrobiana (Dresler, 2008).

Los aspectos que influyen en la selección de un tratamiento antimicrobiano son, entre otros, 1) el costo económico; 2) el cumplimiento, que a su vez depende de la duración del tratamiento, la frecuencia de dosificación, los efectos secundarios y el sabor y otras características físico-químicas (si se administra por vía oral), 3) consideraciones farmacocinéticas como la alta biodisponibilidad y absorción intestinal rápida si se administra por vía oral, buena penetración tisular y vida media prolongada y 4) consideraciones farmacodinámicas como son la seguridad del fármaco, que tenga poca capacidad de selección de resistencias y que tenga actividad bactericida intrínseca frente al microorganismo causal de la infección (Bretón, 2004).

La asociación entre el uso masivo de antimicrobianos y la aparición de resistencias es una evidencia de la posibilidad de selección de resistencias con su empleo (Bretón, 2004; Costelloe, 2010).

Conocer el perfil de susceptibilidad a antibióticos de los diferentes agentes bacterianos aislados en los hemocultivos realizados en los hospitales, puede permitir disminuir la frecuencia de multirresistencia bacteriana probada y establecer reglas para el uso empírico de antibióticos.

En este trabajo se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la resistencia a los antibióticos que muestran las bacterias aisladas en hemocultivos de pacientes pediátricos del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer durante el periodo Noviembre 2007 – Noviembre 2011?

II.1. OBJETIVO GENERAL.

Determinar la resistencia microbiológica mostrada por bacterias aisladas en hemocultivos de pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Dr. Felipe Núñez Lara” (SESEQ) durante el periodo 2007 – 2011.

II.1.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar número de hemocultivos positivos realizados en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer durante el periodo comprendido entre noviembre del 2007 y noviembre del 2011.
- Determinar la frecuencia de las bacterias aisladas en hemocultivos positivos.
- Describir la distribución de las bacterias aisladas en hemocultivos en los distintos servicios de hospitalización del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer.
- Determinar el porcentaje de resistencia que cada bacteria muestra frente a distintos antibióticos.

III. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

III.1. Historia y evolución de la terapia antimicrobiana.

El descubrimiento de los antimicrobianos y su aplicación en la práctica médica ha sido uno de los principales avances en la historia de la medicina, permitiendo la curación y control de las enfermedades infecciosas, lo que permitió modificar favorablemente el panorama de la morbilidad y mortalidad en la población.

El empleo de agentes farmacológicos en el tratamiento de infecciones comienza cuando en China hace más de 2,500 años utilizaron la cáscara emmohecida de la soja para el tratamiento de carbuncos, furúnculos e infecciones similares en la piel.

Se cita en diferentes textos que Pasteur y Joubert desde 1877 reconocieron las potencialidades clínicas de los microorganismos como agentes terapéuticos. Ehrlich fue el primero en formular los principios de la toxicidad selectiva y en reconocer las relaciones químicas específicas entre los parásitos y los medicamentos, el desarrollo de resistencia a medicamentos en los parásitos y el papel de la terapéutica combinada para combatir dicha resistencia. Los experimentos de Ehrlich en la primera década de este siglo condujeron al descubrimiento de las arsfenaminas, primer triunfo importante de la quimioterapia planeada (Cordiés, 1998).

El descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928, seguido por el descubrimiento y uso clínico de sulfonamidas en 1934, marcó la era de la quimioterapia antimicrobiana moderna con la generación de nuevos antibióticos. El uso generalizado de la penicilina para diferentes enfermedades inicia en la década de 1940 (Conly, 2004).

III.2. Impacto epidemiológico actual de las enfermedades infecciosas.

A nivel mundial, la OMS informa en su reporte de mortalidad del 2008 que dentro de las 10 principales causas de mortalidad en la población general en los países de medio y bajo desarrollo se encuentran las enfermedades infecciosas de las vías respiratorias, las enfermedades diarreicas agudas, la infección por VIH y la tuberculosis, antecedidas únicamente por enfermedades cardiovasculares (WHO, 2011).

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

En México, las cifras obtenidas por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) durante el periodo comprendido entre 1998 - 2010 muestran que la neumonía de origen no especificado y la bronquitis aguda representan la tercer causa de mortalidad en la edad pediátrica. Así mismo, las enfermedades infecciosas intestinales y la septicemia se ubicaron en el 5º y 7º lugar respectivamente dentro de las principales 20 causas de mortalidad infantil en la población mexicana (Fernández, 2012).

En el ámbito hospitalario, las infecciones nosocomiales (IN) incrementan de forma exponencial la morbilidad y mortalidad ya que propician una estancia hospitalaria prolongada, lo que expone a mayores riesgos y complicaciones en el paciente, además de representar mayor riesgo para otros pacientes ante la exposición a agentes infecciosos (Lombardo, 2011).

Internacionalmente se ha informado que, según el tamaño del hospital y los servicios estudiados, la prevalencia de IN puede variar entre 6 y 13% (Lombardo, 2011). En México, la incidencia oscila entre 3.8 y 26.1% casos por cada 100 egresos y la mortalidad asociada con infecciones intrahospitalarias es en promedio 5%, ocupando el séptimo lugar de muerte en nuestro país en el 2001 (Ruiz, 2007).

La tasa de IN en unidades pediátricas es mayor; se ha señalado que es de 18.3% y que el promedio de infecciones asociadas a uso de catéteres es de 46.1/infecciones/1000 días/catéter. Las infecciones más frecuentes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI's) pediátricas son: neumonía, 31.6%; bacteriemias, 17.3%; infecciones quirúrgicas, 17.3% (Lombardo, 2011).

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) reporta a través de su informe de vigilancia epidemiológica que las neumonías bacterianas y las bronconeumonías no especificadas estuvieron entre las primeras 3 causas de morbilidad hospitalaria durante el primer semestre para el año 2007; asimismo, se menciona a la sepsis como la primer causa de mortalidad hospitalaria en esta institución (González, 2008).

El Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer "Dr. Felipe Núñez Lara" en la ciudad de Querétaro, en su informe anual de vigilancia epidemiológica hospitalaria (SINAVE, 2012) reportó un total de 259 casos de infecciones nosocomiales durante el 2011 en las áreas de hospitalización pediátrica y neonatal, lo que representó 7.2% de los egresos hospitalarios en dichas áreas. El mayor porcentaje de aislamientos microbiológicos en las IN reportadas se encontró en hemocultivos centrales (39%) y cepillados bronquiales (19%).

III.3. Herramientas de diagnóstico en enfermedades infecciosas.

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

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

Debe tenerse especial cuidado en la técnica de la toma de estos cultivos, ya que un manejo inadecuado es la principal causa de falsos positivos (González, 2011).

III.3.1. El hemocultivo.

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

Por lo general, un hemocultivo es insuficiente en la búsqueda del germen, dos o más cultivos son adecuados cuando la bacteriemia se debe a un patógeno no contaminante, tres cultivos son adecuados ante la presencia de bacteriemia persistente, y cuatro cultivos cuando se sospecha un germen comúnmente contaminante como el estafilococo coagulasa negativo (González, 2011).

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

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

Los diferentes métodos tienen distintos rendimientos en cuanto a sensibilidad y rapidez en la detección de las bacterias en el torrente sanguíneo. En general existen 3 tipos de sistemas de hemocultivos: manuales o convencionales, semiautomatizados (lisis-centrifugación) y automatizados.

La implementación de sistemas automatizados de hemocultivos con monitoreo sensible y continuo y con agitación constante, ha llevado a un aumento de la velocidad de detección, con una disminución del tiempo de respuesta, y a un aumento de la sensibilidad de los hemocultivos (García, 1997).

III.3.1.1 Importancia del antibiograma.

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

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

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

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

Desde el punto de vista cuantitativo, la actividad de los antimicrobianos se establecerá midiendo los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI).

Cada patógeno tiene su CMI específica para cada antibiótico y representa la menor concentración de antimicrobiano, expresado en mg/l o µg/ml, capaz de inhibir el crecimiento bacteriano en 10⁵ unidades formadoras de colonias (UFC), esto es, bacterias viables en un mililitro de medio de cultivo. Estos resultados cuantitativos los proporcionarán las técnicas de dilución.

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

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

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

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

Un microorganismo se considerará resistente cuando no alcance los valores de CMI y los efectos tóxicos desaconsejen el aumento de la dosis de dicho antibiótico.

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

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

La adecuada identificación de las resistencias bacterianas a los distintos antibióticos en el laboratorio de microbiología dependerá del conocimiento de los perfiles de resistencia intrínseca (o natural) y adquirida (Quesada, 2010).

III.4. Resistencia antibacteriana.

Para la década de 1950, con la aparición de una gama importante de antimicrobianos, se pensaba que virtualmente todas las infecciones bacterianas eran tratables con éxito. Poco tiempo después el mundo se vio obligado a abandonar esa idea debido a la aparición de resistencias a antibióticos de patógenos tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Mycobacterium tuberculosis* (Becerra, 2009; Bretón, 2004; Fernández, 2006).

De acuerdo con Elliot la rapidez con que surgen los microorganismos multirresistentes no es igual a la velocidad con que surgen nuevos antibióticos, por tanto, se concibe que pronto no habrá nuevos de estos agentes para tratar a pacientes con infecciones graves (Fernández, 2006).

A pesar de la fuerte correlación que se ha observado entre la frecuencia de prescripción de antibióticos y la resistencia de los patógenos a éstos, la relación en realidad es compleja. Los niveles de resistencia dependerán del patrón de uso de los antibióticos, la interacción específica entre la bacteria y las drogas y su potencial de transmisión (Chung, 2004).

La resistencia a los antimicrobianos se ha analizado con gran interés en varios países durante los últimos años, y la prensa mundial se ha encargado de propagar la información sobre la aparición de brotes de gérmenes resistentes, como el generado por el enterococo en Estados Unidos, o el provocado por el estafilococo tolerante a la vancomicina en Japón y Hong Kong (Sifuentes, 2000).

En la atención primaria de la salud, se puede estimar que entre 30 y 60% de los pacientes de países del tercer mundo que acuden a recibir atención médica son tratados con antimicrobianos, situación que está muy por arriba de lo que es realmente necesario (Errecalde, 2004).

La OMS ha sugerido una serie de acciones de tipo educativo, regulatorias y de gestión con la finalidad de que todos los países emprendan acciones estratégicas para mejorar el uso de los antibióticos y contener la resistencia bacteriana.

III.5. La resistencia antibacteriana en México.

Los antibióticos se encuentran entre los medicamentos que más se consumen en México, representando el segundo lugar en ventas de farmacias a nivel nacional. Estudios conducidos en los servicios de salud en México concluyen que alrededor del 70% de los pacientes con infecciones respiratorias y diarreicas agudas reciben recetas de antibióticos, cuando su prescripción se justifica sólo en un 10 a 15%, ya que la mayoría de estas infecciones son causadas por virus en la edad pediátrica (Dresler, 2010).

En un estudio realizado en el sur del Distrito Federal que tuvo como uno de sus objetivos analizar la prescripción médica, se encontró que al 43.58% de los pacientes se le prescribió antibióticos y de éstos, en el 22% de los casos se usaron dos antibióticos (Vázquez, 2010).

En contraste, en un estudio realizado por el Centro de Investigación en Sistemas de Salud del Instituto Nacional de Salud Pública (Dresler, 2008) se concluyó que si bien la indicación de antibióticos fue mayoritariamente justificada, la dosis y duración de los tratamientos tendieron a ser incorrectos, lo cual significó un alto riesgo para el desarrollo de resistencia bacteriana.

La creciente resistencia bacteriana en patógenos causantes de infecciones comunitarias y hospitalarias está ampliamente documentada en la literatura científica de México. Por ejemplo, redes regionales de vigilancia epidemiológica estiman que la tasa nacional de resistencia a penicilina del *Streptococcus pneumoniae* es de alrededor de 60%, cifra superior a otros países de Latinoamérica como Argentina y Brasil.

Respecto a las infecciones hospitalarias, se ha reportado la creciente resistencia en bacterias que se relacionan con una elevada morbi-mortalidad. Es importante señalar que, a nivel mundial, México presenta una de las tasas más elevadas de resistencia en bacterias causantes de infecciones hospitalarias (Dresler, 2010).

III.6. Mecanismos de resistencia bacteriana y su traducción clínica en la población pediátrica.

Al aumentar las bacterias resistentes, también lo ha hecho el conocimiento de los mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana, por lo que se detectan nuevos blancos terapéuticos; paradójicamente, se generan pocos fármacos nuevos (Becerra, 2009).

Los cuatro principales mecanismos por los cuales los microorganismos adquieren resistencia a los antibióticos son: Inactivación o modificación de los medicamentos, alteración del punto de acción, alteración de la vía metabólica y reducción de la acumulación del medicamento (González, 2011).

Las bacterias pueden ser resistentes a uno o más agentes antimicrobianos. Muchos de los genes que codifican las resistencias se encontraban en la naturaleza antes de la aparición de los antimicrobianos y se han seleccionado con su uso cuando éstos han eliminado a los competidores más sensibles. Estos genes se sitúan junto a otros determinantes altamente conservados por las bacterias a lo largo del tiempo, permitiendo su adaptación y supervivencia a las nuevas condiciones ambientales (Becerra, 2009; Bretón, 2004).

III.6.1. Resistencia intrínseca.

En este tipo de resistencia, la adquisición de material genético por las bacterias ocurre a través de conjugación, transformación o transducción con transposones que a menudo facilitan la incorporación de genes de resistencia múltiple al genoma o plásmido. El uso de agentes antimicrobianos también crea una presión selectiva para el surgimiento de cepas resistentes (Kaye, 2004).

Staphylococcus aureus es un ejemplo claro de esta situación. En la era previa a los antibióticos, la mortalidad de pacientes era del 70% al 80%, y para la década de 1940, con la llegada de la penicilina, el pronóstico de los pacientes con infecciones estafilocócicas era muy alentador. Sin embargo, ya desde 1942 se identificaron cepas resistentes, primero en los hospitales y después en la comunidad.

La resistencia a la penicilina está mediada por el gen blaZ, cuyo producto es una β -lactamasa que hidroliza el anillo β -lactámico de la penicilina y lo inactiva (Becerra, 2009).

En un estudio realizado en la Universidad de Valencia del periodo 1996 – 2002 en 7 hospitales pediátricos se observó una resistencia del estafilococo coagulasa-negativo (SCN) frente a la penicilina en el 92.1% de los aislamientos, mientras que el *Staphylococcus aureus* mostró una resistencia de 87.3% frente a 3.7% de resistencia mostrada por el *Streptococcus pneumoniae* (Becerra, 2009).

En otro estudio realizado en el Hospital Cubano “Mariana Grajales”, al analizar 235 hemocultivos positivos obtenidos de la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en un periodo de 2 años, se aisló SCN en el 50% y en el 100% de éstos se comprobó resistencia a la penicilina (Herrera, 2010).

Para contrarrestar este fenómeno de resistencia surgió la meticilina, la primer penicilina semisintética resistente a la β -lactamasa, aunque rápidamente se reportaron cepas resistentes. Tal es el caso del *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA) que se caracteriza por ser portador del gen mecA que codifica una proteína denominada leucocidina de Panton-Valentine (LPV) (Becerra, 2009; Cobos-Trigueros, 2010).

En un estudio realizado por la Universidad de Denver, Colorado durante el periodo 1998–2003 se encontró que en unidades de cuidados intensivos de hospitales en Estados Unidos, el SCN mostró una resistencia a la meticilina de 88.2% y el *S. aureus* de 53.6% (Douglas, 2006).

La vancomicina comenzó a utilizarse para tratar con éxito infecciones estafilocócicas resistentes a la meticilina, *Clostridium difficile* y enterococos.

La revista *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* publicó en las guías de manejo antimicrobiano para el MRSA del 2006, que la resistencia de esta bacteria aislada en hemocultivos realizados en Gran Bretaña durante el periodo 1998-2003 fue del 77% para el ciprofloxacino, 67% para la eritromicina, 35% para el trimetoprim, 4% para tetraciclina y 1% para la rifampicina, por lo que se recomienda el uso de la vancomicina como antibiótico de primera línea para la infección por este patógeno (Gemmell, 2006).

En 1997 se reportaron las primeras cepas con una resistencia intermedia a vancomicina; y para 2002, cepas con resistencia completa a la vancomicina. La resistencia del MRSA se debe al producto del operon *vanA* adquirido por conjugación con *Enterococcus faecalis*.

Con este panorama, *S. aureus* representa un riesgo grave, tanto hospitalario como comunitario, ya que la mortalidad por una bacteriemia causada por *S. aureus* va del 20% al 40%, a pesar de la gran disponibilidad actual de antibióticos y se incrementa proporcionalmente con su patrón de resistencia.

S. aureus no es la única bacteria con este comportamiento, sino sólo el modelo para otras bacterias que tienen el mismo patrón. Los microorganismos *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* han mostrado adaptaciones a muchos de los antibióticos actualmente disponibles, incluyendo antibióticos de tercera generación (por ejemplo: ceftriaxona, ceftazidima) y de cuarta generación (cefepime), aminoglucósidos y fluoroquinolonas (Becerra, 2009; Douglas, 2006).

Se han identificado los genes responsables en cada adaptación. En estos casos, podemos mencionar al grupo de genes *Bla*, que produce resistencia mediante la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEES) y a cefalosporinas, los *erm A*, *B* y *C* para macrólidos, *mecA* metilina, etc. (Becerra, 2009; Hernández, 2006).

La aparición de enterobacterias multirresistentes debida a la producción de β -lactamasas de espectro extendido se ha incrementado en los últimos años, y se registra, además, una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con infecciones por estas bacterias. Se estima que estos microorganismos causan más del 60% de las infecciones hospitalarias y un porcentaje considerable de las comunitarias (Becerra, 2009; Cruz, 2005).

Gran parte de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos en quienes se detecta colonización por BLEE, son portadores de otros microorganismos multirresistentes, como cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina (Hernández, 2006).

En Marruecos se analizaron 286 aislamientos en hemocultivos de pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos del Hospital Militar Mohammed-V; se encontró la presencia de bacilos Gram negativos en 49.3% de los casos y 46.85% de cocos Gram positivos. La mayor frecuencia de especies identificadas fueron *Acinetobacter baumannii* (13.63%), *S. epidermidis* (12.6%), *S. aureus* (11.9%) y *P. aeruginosa* (7%). Las enterobacterias representaron el 25.54% y de éstas, *K. pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* el 14%. Se observó una resistencia de enterobacterias a cefalosporinas de tercera generación en el 42.6%. La tasa de resistencia de *A. baumannii* fue de 68.7% para ceftazidima y 31.4% para imipenem. La tasa de resistencia de *P. aeruginosa* a cefalosporinas de tercera generación e imipenem fueron respectivamente 16.6% y 10.5% (Elouennass, 2008).

El panorama en México no es distinto, tal como lo demuestra un estudio observacional realizado en el Hospital General de México en el 2004 donde se revisó la sensibilidad y resistencia frente a cefalosporinas de gérmenes aislados en cultivos de diferentes sitios sospechosos de infección durante un periodo de 7 meses. Se aislaron 4,431 microorganismos, de los cuales 85% fueron Gram negativos y 15% Gram positivos. Entre los microorganismos Gram negativos aislados el principal fue *Escherichia coli* (24%), seguido de *K. pneumoniae* y *S. epidermidis* (23%), encontrándose una resistencia para la cefuroxima en 54% de los Gram negativos (Elizondo, 2004).

Por otra parte, en el Instituto Nacional de Cancerología en México se realizó un estudio observacional de 1998 a 2003 donde se analizó la resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas en 2,071 hemocultivos. Se recuperaron Gram negativos en 59.7% de las muestras, Gram positivos en 35.7% y levaduras en 4.6%. *Escherichia coli* fue el principal germen identificado (18.6%), seguido de *S. epidermidis* (12.7%) y *Klebsiella spp.* (9%). La sensibilidad de ciprofloxacino para *E. coli* se encontró alrededor de 50% y amikacina presentó mayor sensibilidad que gentamicina. *Staphylococcus aureus* presentó una sensibilidad a oxacilina de 96% y a vancomicina de 100%. *S. epidermidis* de 14% a oxacilina y de 98.6% a vancomicina. No se encontraron cepas de enterococo resistente a vancomicina. Todas las cepas de *S. pneumoniae* fueron sensibles a penicilina (Cornejo-Juárez, 2005).

III.6.1.1 Multirresistencia (MR) mediada por bombas de excreción efflux.

Otro mecanismo de resistencia importante es evitar que el antibiótico se incorpore a la célula bacteriana y lo exporte activamente al medio extracelular, sin permitir el alcance de la molécula diana por el fármaco (bombeo de excreción efflux [BE]).

Los genes y proteínas de las BE están presentes en todos los organismos. En las bacterias, los genes que codifican las bombas efflux se localizan en el cromosoma o los plásmidos. Existen cinco superfamilias de proteínas de BE: 1) familia de casete de unión al ATP (ABC, por sus siglas en inglés, ATP binding cassette); 2) superfamilia del facilitador mayor (MFS, major facilitator superfamily); 3) familia de extrusión de multifármacos y tóxicos (MATE, multidrug and toxic-compound extrusion); 4) familia de resistencia pequeña a multifármacos (SMR, small multidrug resistance); y 5) familia de resistencia a división por nodulación (RND, resistance nodulation division).

Un solo organismo puede expresar más de una familia de BE. En el caso de *P. aeruginosa* y *E. coli*, pueden expresar más de un tipo de BE de la familia RND, las cuales se expresan por bacterias Gram negativas y se relacionan con multirresistencias clínicamente significativas.

Algunos agentes antibacterianos no son útiles para el tratamiento de infecciones por bacterias Gram negativas, pues éstas tienen resistencia intrínseca a estos agentes. Tal resistencia se atribuyó al principio a la deficiente permeabilidad de la membrana bacteriana a la droga, lo cual ya se ha reportado e indica que la resistencia intrínseca de *Pseudomonas aeruginosa* a varios antibióticos como las tetraciclinas, el cloranfenicol y los macrólidos se debe a BE.

La BE es el mecanismo de sospecha de la resistencia antimicrobiana cuando se incrementa la concentración mínima inhibitoria (CMI) de tres o más antibióticos para una bacteria en particular, en comparación con la CMI de estos antibióticos frente a la cepa nativa.

III.6.1.1.1. Relevancia clínica de bacterias Gram negativas y BE.

Para las bacterias Gram negativas se expresan sobre todo BE del tipo RND. En los seres humanos, *P. aeruginosa* causa varias infecciones oportunistas en la piel y tejido blando en pacientes con quemaduras, y neumonía en individuos con fibrosis quística. La *P. aeruginosa* posee bombas de la familia RND (MexAB-OprM, MexXY-OprM, MexCD-OprJ y MexEF-OprN), cada una de las cuales puede exportar varios tipos de antibióticos, como cloranfenicol, fluoroquinolonas y tetraciclinas (Becerra, 2009).

En un estudio prospectivo realizado en una unidad de cuidados intensivos en Toulouse, Francia, se comprobó la emergencia de resistencia antibacteriana de *P. aeruginosa* a antibióticos β -lactámicos durante el tratamiento con cefotaxima, imipenem y piperacilina, observándose que de las 42 cepas de *Pseudomonas* aisladas, 30 fueron resistentes a un antibiótico, 9 cepas a dos antibióticos y 3 cepas a 3 antibióticos (Georges, 2006).

Por otra parte, los perfiles de fármacos sustrato de las BE de *E. coli* AcrAB-TolC (familia RND) son los antibióticos cloranfenicol, fluoroquinolonas, antibióticos lipofílicos, β -lactámicos, ácido nalidíxico, novobiocina, rifampicina y tetraciclina, así como acriflavina, bromuro de etidio, sales biliares, ácidos carboxílicos de cadena corta, SDS, tritón X-100 y triclosán. A pesar de haber aislado otras BE, sólo AcrAB-TolC se ha encontrado sobreexpresado en aislados clínicos (Becerra, 2009).

Un estudio donde se analizó la prevalencia de resistencia bacteriana en cepas de *E-coli* aislada en materia fecal de poblaciones asintomáticas en Europa y América Latina, la prevalencia de resistencia a la ampicilina varió entre 13 y 100%, observándose una alta prevalencia de resistencia a la ampicilina (más del 50%) en México, España y Turquía, mientras que en Alemania y Holanda fue menor. La prevalencia de resistencia al Trimetoprim oscilaba entre 7.5 y 100%, mostrándose una tasa de resistencia en México por encima del 50%. La prevalencia de resistencia al ciprofloxacino se encontró entre 0.7 y 26% (Erb, 2007).

El sistema ACrAB-Tolc encontrado en *Salmonella* es muy similar a *E. coli*, y su sustrato incluye los antibióticos cloranfenicol, quinolonas y tetraciclinas, así como acriflavina, bromuro de etidio, sales biliares, SDS, tritón X, ceftrimida y triclosán.

En el caso de *Neisseria gonorrhoeae*, el sustrato de su BE, MtrCDE (familia RND), incluye penicilinas. La expresión de esta BE es insuficiente para conferir niveles de resistencia clínicamente relevantes. En líneas celulares resistentes a la penicilina de *N. gonorrhoeae*, la sobreexpresión de MtrCDE ocurre concomitantemente con otros mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos, como la restricción de proteínas formadoras de poros de membrana externa (como las codificadas por penB) y alteraciones en la proteínas de unión a penicilina.

III.6.1.1.2. Relevancia clínica de bacterias Gram positivas y BE.

Entre las bacterias Gram positivas que expresan BE clínicamente relevantes se encuentran *S. aureus* y *S. pneumoniae*. La sobreexpresión de BE NorA (familia MFS) en *S. aureus* confiere resistencia a cloranfenicol y fluoroquinolonas, así como pigmentos y biocidas, como cetrimida. De los antibióticos utilizados para el tratamiento de *S. aureus* susceptibles y resistentes a meticilina, sólo fluoroquinolonas y ciprofloxacino son sustratos de Nor A. Varios estudios han encontrado cepas aisladas resistentes a la fluoroquinolona y norfloxacino sobreexpresada NorA.

S. pneumoniae causa neumonía, bronquitis y meningitis, y algunas infecciones pueden ser fatales en la población joven. El tratamiento implica la administración de antibióticos β -lactámicos, fluoroquinolonas o macrólidos. La BE PmrA (familia MFS) de *S. pneumoniae* exporta fluoroquinolonas (ciprofloxacino y norfloxacino), así como también pigmento-acriflavina y bromuro de etidio. Además de las BE MFS, *S. pneumoniae* expresa otras de la familia ABC, como Mel, y ambos pueden conferir resistencia a macrólidos, problema de preocupación mundial (Becerra, 2009).

Desde las primeras cepas de *S. pneumoniae* con baja sensibilidad a la penicilina descritas en 1977, y con multirresistencia en 1986, actualmente hemos llegado a un 40% de cepas no sensibles; hecho acompañado además, de resistencia en mayor o menor grado a macrólidos, cefalosporinas y quinolonas, y la presencia de cepas tolerantes a la vancomicina, con el impacto que supone para el tratamiento empírico de la meningitis (Gobernado, 2003).

III.6.2 Resistencia adaptativa a antibióticos.

En contraste con la resistencia intrínseca que resulta de mutaciones de genes propios de la bacteria o adquiridos de manera externa, la adaptativa es sobre todo fenotípica, aunque algunos factores genéticos predisponen al microorganismo a activar este mecanismo.

III.5.2.1. Indiferencia al fármaco.

Las bacterias que no se están dividiendo no son eliminadas por los fármacos. Este fenómeno, que Walsh McDermott denominó “indiferencia al fármaco”, no se limita a la familia de antibióticos β -lactámicos. Las bacterias que no se dividen, y/o no tienen suficientes nutrientes para un metabolismo activo, son parcial o completamente resistentes a antibióticos bactericidas.

Este efecto resistente no-replicante, en subpoblaciones genéticamente susceptibles de bacterias a tratamiento con antibióticos, es particularmente bien conocido para el tratamiento de infecciones con *Mycobacterium tuberculosis*.

Esta “latencia” es la razón primaria para la larga duración de la quimioterapia contra tuberculosis, lo que se conoce como “curso corto”. Las poblaciones residuales y “latentes” de bacterias sin división pueden contribuir a recaídas tras la suspensión del tratamiento antibiótico para infecciones micobacterianas, estafilocócicas y otras.

III.6.2.2 Persistencia.

Es conocido que los antibióticos bactericidas no eliminan todas las bacterias aun en crecimiento activo. Conforme pasa el tiempo, el rango de eliminación declina en fracción sustancial de la población bacteriana que sobrevive al encuentro con ese fármaco.

Este fenómeno se denomina persistencia bacteriana, resistencia adaptativa o tolerancia fenotípica.

La razón por la cual la subpoblación persistente puede sobrevivir a la exposición de antibióticos parece la misma condición que la población a la cual le es indiferente el fármaco: las células bacterianas no estaban en replicación al momento de su exposición al fármaco.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar por qué deja de replicarse un subconjunto de bacterias (SOS systems) y así adopta el fenotipo de resistencia.

Otro mecanismo sería que, durante el curso de crecimiento, las poblaciones bacterianas incluyesen células en proceso de reparación de su ADN y no se estuviesen dividiendo, lo que generaría un fenotipo resistente.

III.6.2.3. Biopelículas.

Aunque los genes de resistencia y sus productos son los principales mecanismos de resistencia a antibióticos, existen otros menos explorados, como el relacionado con la producción de biopelículas. Estas biopelículas son agregados adherentes que se forman en superficies bióticas o abióticas. Se ha demostrado que las cepas que producen biopelículas son significativamente más resistentes a antibióticos y agresores antimicrobianos, incluso con respuesta del hospedero.

Esta forma de crecimiento bacteriano contiene células genéticamente sensibles, refractarias a muchos antibióticos pero no a todos. Se han propuesto tres mecanismos por los cuales las biopelículas contribuyen a la resistencia.

El primero, se ha postulado que las células bacterianas encajadas en matrices de polisacáridos que constituyen la biopelícula son menos accesibles a la difusión del antibiótico. El segundo es por la razón de se trata de una forma de indiferencia al fármaco a causa de los nutrientes y otros limitantes, pues muchas células bacterianas dentro de la biopelícula no se replican ni metabolizan lo suficiente para que el antibiótico funcione de manera eficaz. Y el tercero, es bajo la hipótesis, y actualmente la más apoyada, de que las bacterias dentro de las biopelículas se diferencian a estados refractarios a los antibióticos; es decir, una combinación de indiferencia y persistencia, factores ya comentados (Becerra, 2009).

Las bacterias forman frecuentemente biopelículas cuando están produciendo infecciones crónicas y también en el caso de infecciones asociadas a cuerpos extraños, como prótesis o catéteres. Se ha descrito que las biopelículas bacterianas son más resistentes a los antimicrobianos que las bacterias planctónicas (Linares, 2005).

Esto debe considerarse en el tratamiento antimicrobiano. Por ejemplo, *P. aeruginosa* produce biopelículas donde los antibióticos, como las fluoroquinolonas, penetran más fácil en comparación con los aminoglucósidos, pues éstos se unen a polímeros como el alginato, además de considerar interacciones muy importantes, como la de los aminoglucósidos como inductores de la formación de biopelículas en cepas de *P. aeruginosa* y *E. coli*, lo que exacerba la resistencia (Becerra, 2009).

III.7. Reglamentación en el uso de antibióticos.

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

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

Los resultados de estas pruebas de sensibilidad antimicrobiana son guías para el manejo médico de un paciente y no una garantía de que un agente antimicrobiano será efectivo en la terapia (Sánchez, 2008).

En respuesta a los factores de resistencia bacteriana asociados al uso indiscriminado de antibióticos surgieron iniciativas con el objetivo de optimizar el uso de éstos, sin embargo existen muchas barreras frente a la reducción del uso inadecuado de los antimicrobianos, que incluyen: las expectativas del paciente y el profesional, falta de sensibilización de los pacientes frente a los problemas causados por la resistencia a los antimicrobianos, y la percepción de médicos y pacientes de que la resistencia a los antibióticos es sólo una teoría o el riesgo es mínimo (Costelloe, 2010).

Con el fin de optimizar el uso de antibióticos, en el 2005 se publicó en la revista *Pediatric Clinics of North America* una serie de lineamientos para seleccionar la mejor terapia antimicrobiana, en los que se recomienda tomar en cuenta cuáles son los organismos más comunes causantes de cada infección y cuáles son los patrones de resistencia y sensibilidad locales de dichos organismos (Pong, 2005).

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

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

1. Desarrollo de protocolos guía para promover la optimización del uso de antibióticos que evitan la utilización innecesaria de antibióticos e incrementan su efectividad temprana.
2. Restricción de formularios hospitalarios para limitar el uso de ciertos antibióticos (carbapenémicos, cefalosporinas de tercera generación, quinolonas).
3. Cambios en los esquemas antibióticos en forma rotatoria programada.
4. Combinación de terapias antimicrobianas para reducir la emergencia de bacterias multirresistentes.
5. Evitar la transmisión horizontal mediante el apego a las medidas para el control de las infecciones nosocomiales en los pacientes hospitalizados (Cruz, 2005).

IV. METODOLOGÍA

DISEÑO: Transversal descriptivo.

IV.1 UNIVERSO:

Hemocultivos con reporte positivo de crecimiento bacteriano realizados en pacientes pediátricos del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer (H.E.N.M.) “Dr. Felipe Núñez Lara” de la ciudad de Santiago de Querétaro, Querétaro.

El H.E.N.M. es una unidad hospitalaria de segundo nivel que pertenece a la Secretaría de Salud de Querétaro y cuenta con servicios de atención médica ginecológica y pediátrica.

El área de atención pediátrica cuenta con 145 camas, de las cuales 37 corresponden a los servicios de terapia intensiva.

Los servicios de hospitalización en que se distribuyen los pacientes pediátricos son: Urgencias pediátricas, Medicina Interna (MI), Infecciones Respiratorias Agudas (IRA's), Cirugía y Diálisis; los servicios de hospitalización neonatal son Cunero Patológico Interno (CPI), Cunero Patológico Externo (CPE) e Incremento de Peso (IP). El área de terapia intensiva consta de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y la Unidad de Cuidados Intermedios de Recuperación Neonatal (UCIREN).

En cuanto al impacto en la atención médica de pacientes pediátricos en la región, de enero de 2007 a diciembre de 2011 se registraron un total de 24,205 egresos de pacientes pediátricos, en promedio 4,841 egresos/año.

IV.2 MUESTRA:

Hemocultivos con reporte positivo y antibiograma realizados durante el periodo de Noviembre de 2007 a Noviembre de 2011 en pacientes pediátricos del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer.

IV.3 DEFINICION DE LAS UNIDADES DE MEDICION:

- *Bacteria*: Nombre del microorganismo que presenta crecimiento en los hemocultivos reportados como positivos.
- *Resistencia bacteriana*: Nombre del antibiótico que en presencia de cada una de las bacterias presentó una concentración mínima inhibitoria menor a 4 veces, permitiendo el crecimiento de la misma.

IV.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Hemocultivos positivos con antibiograma realizados en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer durante el periodo Noviembre 2007 a Noviembre de 2011.

IV.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Reportes de hemocultivo con crecimiento de hongos.

IV.6 CRITERIOS DE ELIMINACION.

- Reportes de hemocultivo positivo sin realización de antibiograma.
- Reportes de hemocultivo positivo con antibiograma incompleto.

IV.7 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicadores
Hemocultivo positivo	Presencia de una bacteria en cultivo microbiológico de una muestra de sangre obtenida por una punción independiente	Reportes de crecimiento de bacterias en sangre de pacientes pediátricos registrados en la bitácora del departamento de Bacteriología.	Cualitativa Nominal	Nombre de la bacteria
Resistencia	Mecanismos intrínsecos o adaptativos desarrollados por los microorganismos patógenos para resistir la acción de antimicrobianos.	Reporte de resistencia almacenado en la base de datos del sistema Vitek®2 por cada uno de los patógenos aislados en hemocultivos frente a cada antibiótico en relación a su concentración mínima inhibitoria.	Cualitativa Nominal	Presencia de resistencia Ausencia de resistencia

IV.8 SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

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

La identificación de microorganismos que se realiza en el departamento de Bacteriología se hace mediante las tarjetas colorimétricas del sistema Vitek®2, las cuales presentan una colección de pruebas estandarizadas y miniaturizadas en una tarjeta cerrada de 64 micropocillos. Cada pocillo contiene diluciones cambiantes de agentes antimicrobianos específicos, que varían en función de la tarjeta de identificación empleada.

Las tarjetas de identificación Vitek®2 se emplearon en la identificación automática de las bacterias y su sensibilidad antibiótica. Estas tarjetas están basadas en métodos bioquímicos establecidos y en sustratos que miden la utilización de la fuente de carbono, actividades enzimáticas, y resistencia. Cuenta con 40 pruebas bioquímicas y un pocillo de control negativo.

Los reportes de aislamientos bacterianos y las pruebas de resistencia antimicrobiana se concentran en una base de datos del mismo sistema de identificación microbiológica. Cada reporte cuenta con un folio registrado en una bitácora de cultivos.

De la bitácora se recopilaron los folios correspondientes a los hemocultivos con reporte de crecimiento bacteriano realizados en pacientes pediátricos del H.E.N.M. durante el periodo noviembre de 2007 a noviembre de 2011, así como el servicio de hospitalización de donde se obtuvo la muestra microbiológica correspondiente a cada reporte.

Mediante la base de datos de Vitek®2 se obtuvieron los nombres de las bacterias identificadas en cada hemocultivo positivo así como el nombre de los antibióticos frente a los cuales mostró resistencia cada bacteria.

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

Para bacterias Gram positivas se observó la resistencia principalmente frente a Ampicilina, Ampicilina/Sulbactam, Bencilpenicilina, Cefazolina, Ciprofloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino, Clindamicina, Linezolid, Oxaciclina, Rifampicina y Vancomicina; para bacterias Gram negativas se observó resistencia a Amikacina, Gentamicina, Tobramicina, Ciprofloxacino, Levofloxacino, Nitrofurantoína, Trimetoprim/Sulfametoxazol, Cefepime, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefazolina, Ampicilina, Ampicilina/Sulbactam, Imipenem, Meropenem y Piperacilina/Tazobactam.

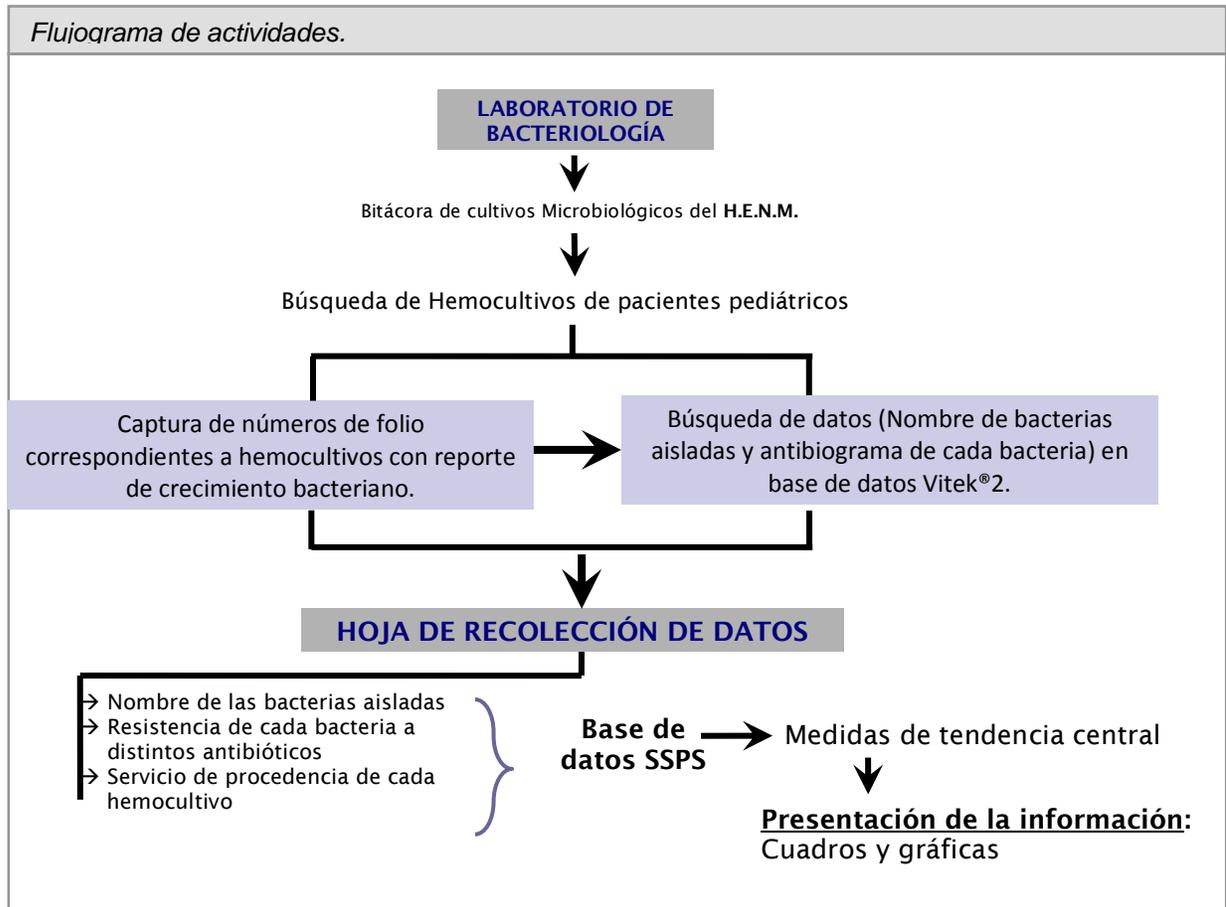
Una vez concentrada esta información en las hojas de recolección de datos, se procedió a un análisis estadístico descriptivo para obtener medidas de tendencia central con apoyo del programa estadístico SSPS V15 para Windows.

Se representan en cuadros y figuras los resultados correspondientes.

IV.9 PRUEBA PILOTO.

Se realizó una búsqueda de la información y de los registros en el archivo para considerar la factibilidad de la calidad de los datos.

IV.10 DEFINICION DE PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

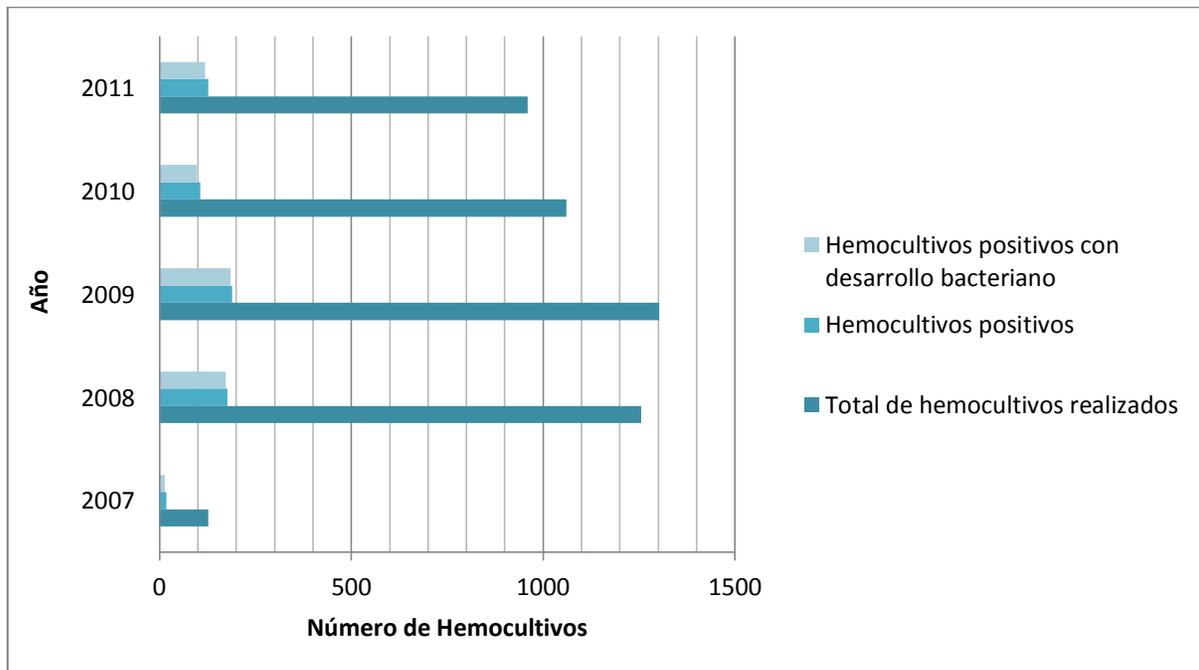


V. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizaron 4,705 hemocultivos a pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, de los cuales, 616 se reportaron con desarrollo de microorganismos, identificándose desarrollo bacteriano en 588 de éstos y en 28 de *Candida spp.* Los hemocultivos positivos representaron el 12.5% del total de hemocultivos realizados (Figura V.1).

De los 588 hemocultivos reportados con crecimiento bacteriano, se excluyeron 37 por no encontrarse antibiograma archivado en la base de datos, conformándose la muestra por un total de 551 (93.7% de todos los hemocultivos positivos para desarrollo bacteriano).

Figura V.1. Total de hemocultivos realizados en el Hospital de Especialidades del niño y la mujer durante el periodo noviembre 2007 – noviembre 2011.



Fuente: Laboratorio de bacteriología. Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Dr. Felipe Núñez Lara”.

De los 551 hemocultivos positivos, en 352 se aislaron bacterias Gram positivas (63.8%) y en 199 (36.1%) se aislaron bacterias Gram negativas.

Los *Staphylococcus epidermidis* fueron las bacterias que se aislaron con mayor frecuencia (35.3%), en segundo y tercer lugar se desarrollaron *Staphylococcus spp.* y la *E. coli* respectivamente. Otras enterobacterias como *Serratia marcescens* y el *Enterobacter cloacae* ocuparon el cuarto y quinto lugar en frecuencia.

De los 352 aislamientos de bacterias Gram positivas, el *Staphylococcus epidermidis* se aisló en 195 hemocultivos (55.3%). Otros estafilococos representaron el 20.7% y el *Staphylococcus aureus* el 5.9%. Los *Enterococcus faecium* y *faecalis* se aislaron en 20 hemocultivos (Cuadro V.1).

Cuadro V.1. Distribución por frecuencia de las bacterias Gram positivas aisladas.

Nombre de la Bacteria	Frecuencia	(%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	195	55.40
<i>Staphylococcus spp.</i> *	73	20.74
<i>Staphylococcus aureus</i>	21	5.97
<i>Enterococcus faecium</i>	10	2.84
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	2.84
<i>Enterococcus spp</i>	3	0.85
<i>Streptococcus spp.</i> **	2	0.57
Total (n=352)	352	100

* Se incluyeron las cepas: *hominis*, *haemolyticus*, *saprophyticus*, *intermedius*, *coagulase negative*, *warneri*, *sciuri*, *lentus*, *xylosum*, *lugdunensis*, *kloosii*, *simulans*.

** Se incluyeron las cepas: *agalactiae*, *mitis*.

Fuente: Cédula de recolección de datos: Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas en hemocultivos de pacientes pediátricos de Hosp. de Esp. del niño y la mujer durante el periodo 2007 – 2011.

En el grupo de las 199 bacterias Gram negativas, hubo prevalencia de: *E. coli* (25.6%), *Serratia marcescens* (21.1%) y *Enterobacter cloacae* (16.08%). *Pseudomonas spp.* ocupó el 4º lugar en frecuencia seguida por *Klebsiella spp.* y *Acinetobacter spp.* (Cuadro V.2).

Cuadro V.2. Distribución por frecuencia de las bacterias Gram negativas aisladas.

Nombre de la bacteria	Frecuencia	(%)
<i>E. coli</i>	51	25.63
<i>Serratia marcescens</i>	42	21.11
<i>Enterobacter cloacae</i>	32	16.08
<i>Pseudomonas spp.</i> *	27	13.57
<i>Klebsiella spp.</i> **	19	9.55
<i>Acinetobacter spp.</i> ***	12	6.03
<i>Citrobacter freundii</i>	3	1.50
<i>Salmonella ser. enteritidis</i>	3	1.50
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	3.98
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	2	1.00
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	2	1.00
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0.50
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0.50
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0.50
<i>Morganella morganii</i>	1	0.50
Total (n=199)	199	100

* Se incluyeron las cepas: *putida* y *aeruginosa*.

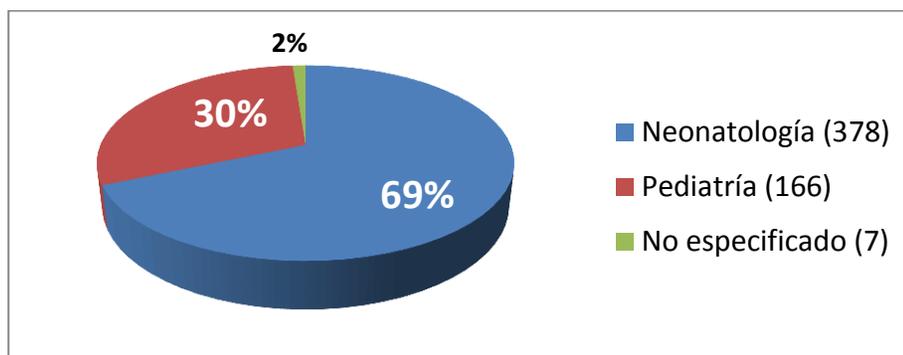
** Se incluyeron las cepas: *pneumoniae* y *oxytoca*.

*** Se incluyeron las cepas: *baumannii*, *lwoffii*, *haemolyticus*, *junii*.

Fuente: Cédula de recolección de datos: Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas en hemocultivos de pacientes pediátricos de Hosp. de Esp. del niño y la mujer durante el periodo 2007 – 2011.

En la distribución de bacterias por servicio, hubo 378 aislamientos en los servicios de Neonatología (68.6% de la muestra) y en los servicios de Pediatría se aislaron 166 (30.1%) (Figura V.2).

Figura V.2. Distribución de aislamientos bacterianos en las áreas de Neonatología y Pediatría del Hospital de Especialidades del Niño y la mujer durante el periodo 2007 – 2011.

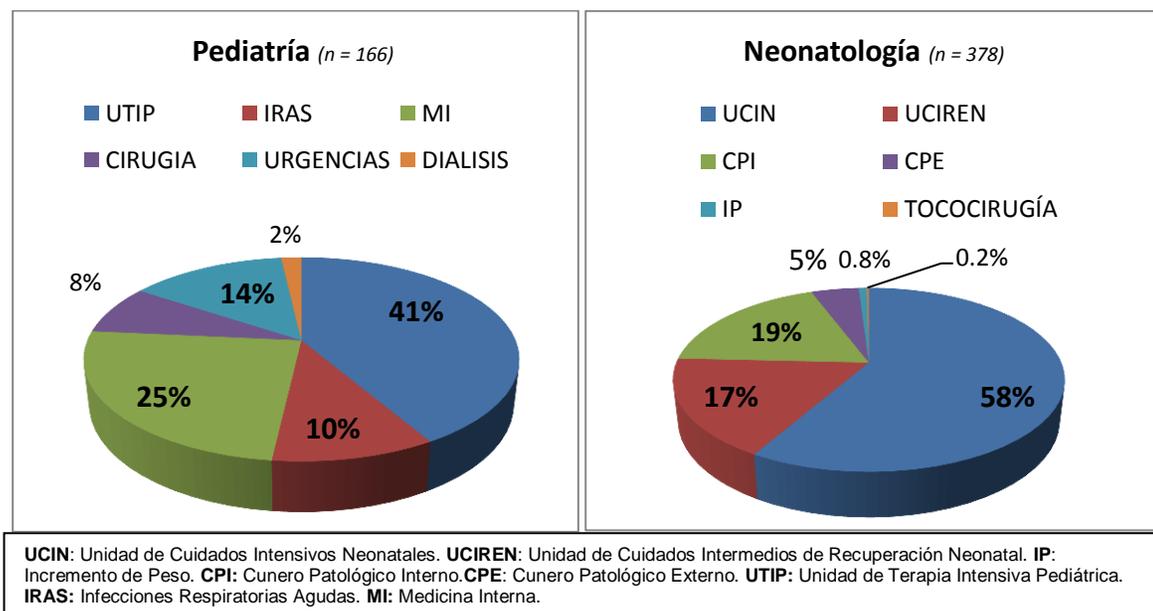


Fuente: Cédula de recolección de datos: Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas en hemocultivos de pacientes pediátricos de Hosp. de Esp. del niño y la mujer durante el periodo 2007 – 2011.

Dentro del área de Neonatología, se aislaron 220 (58.2%) en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). En el Cunero Patológico Interno (CPI) 70 (18.5%) y en la Unidad de Cuidados Intermedios de Recuperación Neonatal (UCIREN) 66 (17.4%).

En los pacientes de edad pediátrica, el 41.5% de las bacterias se aislaron en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) (*Figura V.3*).

Figura V.3. Distribución de aislamientos bacterianos por servicios en áreas de Neonatología y Pediatría del Hospital de Especialidades del Niño y la mujer durante el periodo noviembre 2007 – noviembre 2011.



Fuente: Cédula de recolección de datos: Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas en hemocultivos de pacientes pediátricos de Hosp. de Esp. del niño y la mujer durante el periodo 2007 – 2011.

En el análisis por servicios de bacterias Gram positivas y Gram negativas, las Gram positivas predominaron en todos los servicios, 256 (72.7%) en Neonatología y 96 (27.2%) en Pediatría. Por su parte, se recuperaron 122 (61.3%) Gram negativas en neonatos y 77 (38.6%) en el área pediátrica (*Cuadro V.3*).

El 58.5% de las Gram positivas aisladas se recuperaron en las áreas de cuidados intensivos.

Cuadro V.3. Distribución de las bacterias Gram positivas y negativas en las áreas de Neonatología y Pediatría.

Área de Hospitalización	Gram positivas	%	Gram negativas	%	Total n (%)
NEONATOLOGÍA					
UCIN	163	74.1	57	25.9	220 (39.9)
UCIREN	38	57.6	28	42.4	66 (11.9)
CPI	41	58.6	29	41.4	70 (12.7)
CPE	10	55.6	8	44.4	18 (3.2)
IP	3	100	0	0	3 (0.5)
TOCOCIRUGÍA	1	100	0	0	1 (0.1)
Total	256		122		378 (68.6)
PEDIATRÍA					
UTIP	43	62.3	26	37.7	69 (12.5)
MI	22	53.7	19	46.3	41 (7.4)
IRAS	11	64.7	6	35.3	17 (3)
CIRUGÍA	5	38.5	8	61.5	13 (2.3)
DIALISIS	1	33.3	2	66.7	3 (0.5)
URGENCIAS	13	56.5	10	43.5	23 (4.1)
Total	95		71		166 (30.1)
NO ESPECIFICADO					
Total	1		6		7 (1.2)
TOTAL	352	100	199	100	551 (100)

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. **UCIREN:** Unidad de Cuidados Intermedios de Recuperación Neonatal. **IP:** Incremento de Peso. **CPI:** Cunero Patológico Interno. **CPE:** Cunero Patológico Externo. **UTIP:** Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. **IRAS:** Infecciones Respiratorias Agudas. **MI:** Medicina Interna.

Fuente: Cédula de recolección de datos: Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas en hemocultivos de pacientes pediátricos de Hosp. de Esp. del niño y la mujer durante el periodo 2007 – 2011.

En el Cuadro V.4 se muestra la distribución bacteriana en las distintas áreas de hospitalización. Se destaca que el *Staphylococcus epidermidis* fue la bacteria prevalente en todos los servicios; 75.3% de los aislamientos se obtuvieron en Neonatología.

En la UCIN el *Staphylococcus epidermidis* se encontró en 92 hemocultivos (41.8%), seguido de *Staphylococcus spp.* (25.5%) y *Serratia marcescens* (15%). *E. coli* y *Pseudomonas spp.* representaron el 20% de los aislamientos.

En la UTIP la bacteria prevalente fue el *Staphylococcus epidermidis*, en segundo y tercer lugar se encontraron otros *Staphylococcus spp.* y *E. coli*. El 70.3% de *Pseudomonas spp.* aisladas se encontraron en los servicios de terapia intensiva.

El *Staphylococcus aureus* se encontró en Neonatología en 13 de 21 aislamientos (61.9%), en los servicios de Pediatría se recuperó de forma aislada.

Por otra parte, en las áreas de Pediatría y Neonatología no hubo diferencias en prevalencia de *E. coli*, en contraste el 92.8% de los aislamientos de *Serratia marcescens* y 68.4% de *Klebsiella spp.* se encontraron en Neonatología.

De la misma forma, el mayor porcentaje de *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* se encontró en Neonatología (70% y 80% respectivamente).

Acinetobacter baumannii fue el único Gram negativo encontrado con mayor frecuencia en el área de Pediatría (62.5%).

Cuadro V.4. Distribución y frecuencia de cada bacteria en los servicios de hospitalización pediátrica y neonatal.

			Frec.	%
NEONATOLOGIA (1/2)				
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES				
n= 220	GRAM POSITIVAS			
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	92	41.8
		<i>Staphylococcus spp.*</i>	56	25.5
		<i>Staphylococcus aureus</i>	4	1.8
		<i>Enterococcus faecium</i>	4	1.8
		<i>Enterococcus faecalis</i>	5	2.3
		<i>Enterococcus spp.</i>	1	0.5
		<i>Streptococcus spp.**</i>	1	0.5
	GRAM NEGATIVAS			
		<i>E-coli</i>	11	5.0
		<i>Serratia marcescens</i>	15	6.8
		<i>Enterobacter cloacae</i>	6	2.7
		<i>Pseudomonas spp.***</i>	11	5.0
		<i>Klebsiella spp.****</i>	7	3.2
		<i>Acinetobacter spp.*****</i>	2	0.9
		<i>Citrobacter</i>	1	0.5
		<i>Aeromonas</i>	1	0.5
		<i>Burkholderia cepacia</i>	2	0.9
		<i>Morganella morganii</i>	1	0.5
UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE RECUPERACIÓN NEONATAL				
n= 66	GRAM POSITIVAS			
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	28	42.4
		<i>Staphylococcus spp.*</i>	6	9.1
		<i>Staphylococcus aureus</i>	3	4.5
		<i>Enterococcus faecium</i>	1	1.5
	GRAM NEGATIVAS			
		<i>E. coli</i>	9	13.6
		<i>Serratia marcescens</i>	6	9.1
		<i>Enterobacter cloacae</i>	7	10.6
		<i>Pseudomonas spp.***</i>	1	1.5
		<i>Klebsiella spp.****</i>	3	4.5
		<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1.5
		<i>Citrobacter</i>	1	1.5

			Frec.	%
NEONATOLOGIA (2/2)				
CUNERO PATOLÓGICO INTERNO				
n= 70	GRAM POSITIVAS			
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	22	31.4
		<i>Staphylococcus spp.*</i>	11	15.7
		<i>Staphylococcus aureus</i>	3	4.3
		<i>Enterococcus faecium</i>	2	2.9
		<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2.9
		<i>Streptococcus spp.**</i>	1	1.4
	GRAM NEGATIVAS			
		<i>E. coli</i>	2	2.9
		<i>Serratia marcescens</i>	16	22.9
		<i>Enterobacter cloacae</i>	5	7.1
		<i>Pseudomonas spp.***</i>	2	2.9
		<i>Klebsiella spp.****</i>	3	4.3
		<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1	1.4
CUNERO PATOLÓGICO EXTERNO				
n= 18	GRAM POSITIVAS			
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	16.7
		<i>Staphylococcus spp.*</i>	4	22.2
		<i>Staphylococcus aureus</i>	3	16.7
	GRAM NEGATIVAS			
		<i>E. coli</i>	2	11.1
		<i>Serratia marcescens</i>	2	11.1
		<i>Enterobacter cloacae</i>	2	11.1
		<i>Acinetobacter spp.*****</i>	1	5.6
		<i>Salmonella ser. enteritidis</i>	1	5.6
INCREMENTO DE PESO				
n=3	GRAM POSITIVAS			
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	33.3
		<i>Staphylococcus spp.*</i>	1	33.3
		<i>Enterococcus faecalis</i>	1	33.3
UNIDAD DE TOCOCIRUGÍA				
n=1	GRAM NEGATIVA			
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	100.0

			Frec.	%
PEDIATRÍA (1/2)				
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA				
n= 69	GRAM POSITIVAS			
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	19	27.5
		<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2.9
		<i>Staphylococcus spp.*</i>	17	24.6
		<i>Enterococcus faecium</i>	2	2.9
		<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1.4
		<i>Enterococcus spp.</i>	2	2.9
	GRAM NEGATIVAS			
		<i>E. coli</i>	11	15.9
		<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1.4
		<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1.4
		<i>Pseudomonas spp.***</i>	7	10.1
		<i>Klebsiella spp.****</i>	4	5.8
		<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2.9
MEDICINA INTERNA				
n=41	GRAM POSITIVAS			
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	34.1
		<i>Staphylococcus spp.*</i>	5	12.1
		<i>Staphylococcus aureus</i>	2	7.3
		<i>Enterococcus faecium</i>	1	2.4
	GRAM NEGATIVAS			
		<i>E. coli</i>	5	12.2
		<i>Serratia marcescens</i>	1	2.4
		<i>Enterobacter cloacae</i>	4	9.8
		<i>Pseudomonas spp.***</i>	1	2.4
		<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	12.2
		<i>Salmonella ser. enteritidis</i>	2	4.9
		<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	2.4
INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS				
n= 17	GRAM POSITIVAS			
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	35.3
		<i>Staphylococcus spp.*</i>	3	17.6
		<i>Staphylococcus aureus</i>	2	11.8
	GRAM NEGATIVAS			
		<i>E. coli</i>	1	5.9
		<i>Serratia marcescens</i>	2	11.8
		<i>Enterobacter cloacae</i>	1	5.9
		<i>Klebsiella spp.****</i>	1	5.9
		<i>Acinetobacter spp.*****</i>	1	5.9

			Frec.	%
PEDIATRÍA (2/2)				
URGENCIAS				
n= 23	GRAM POSITIVAS			
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	17.4
		<i>Staphylococcus spp.*</i>	8	34.7
		<i>Staphylococcus aureus</i>	1	4.3
	GRAM NEGATIVAS			
		<i>E. coli</i>	3	13.0
		<i>Enterobacter cloacae</i>	2	8.7
		<i>Pseudomonas spp.**</i>	1	4.3
		<i>Klebsiella spp.****</i>	1	4.3
		<i>Citrobacter</i>	2	8.7
		<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	4.3
CIRUGIA				
n=13	GRAM POSITIVAS			
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	30.8
		<i>Enterococcus faecalis</i>	1	7.7
	GRAM NEGATIVAS			
		<i>E. coli</i>	3	23.1
		<i>Enterobacter cloacae</i>	2	15.4
		<i>Pseudomonas spp.**</i>	2	15.4
		<i>Raoultella Ornithinolytica</i>	1	7.7
DIALISIS				
n=3	GRAM POSTIVAS			
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	33.3
	GRAM NEGATIVAS			
		<i>E. coli</i>	1	33.3
		<i>Pseudomonas spp.**</i>	1	33.3

* Se incluyeron las cepas: *haemolyticus*, *hominis*, *intermedius*, *coagulase negative*, *warneri*, *sciuri*, *lentus*, *xylosus*, *lugdunensis*, *kloosii*, *simulans*.

** Se incluyeron las cepas: *agalactiae*, *mitis*.

*** Se incluyeron las cepas: *putida* y *aeruginosa*.

**** Se incluyeron las cepas: *pneumoniae* y *oxytoca*.

***** Se incluyeron las cepas: *lwoffii*, *haemolyticus*, *junii*.

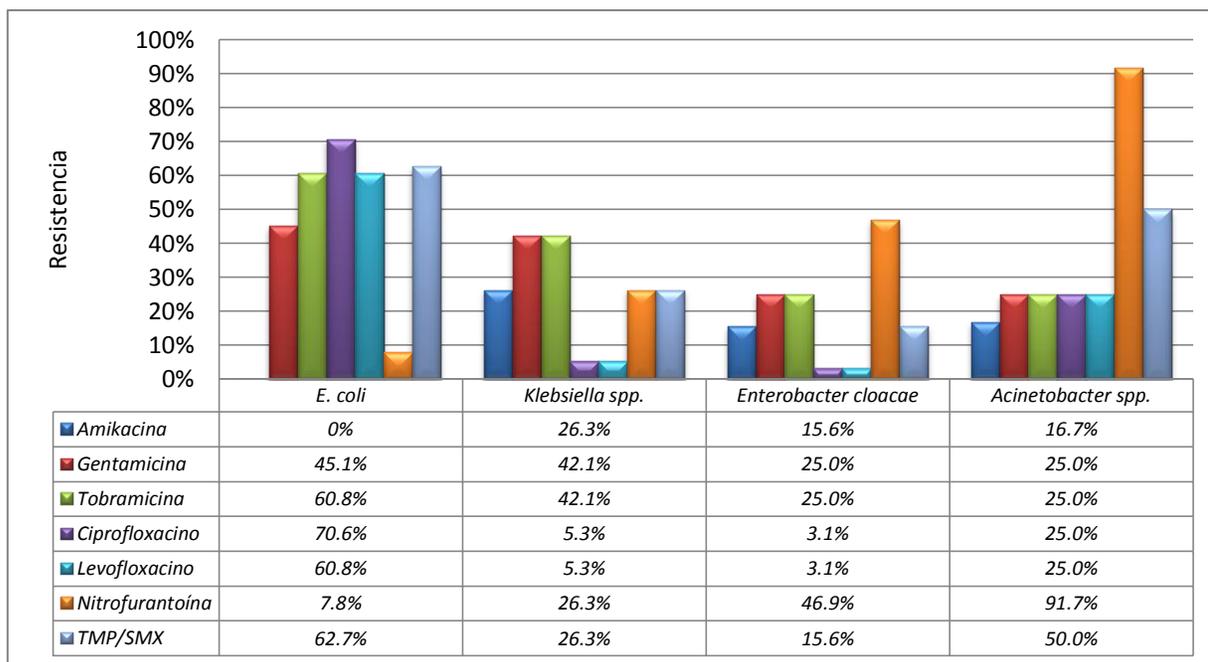
Fuente: Cédula de recolección de datos: Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas en hemocultivos de pacientes pediátricos de Hosp. de Esp. del niño y la mujer durante el periodo 2007 – 2011.

Se analizó la resistencia frente a diferentes antibióticos. Como se muestra en las figuras V.4, V.5 y V.6, dentro del grupo de Gram negativos, *E. coli* mostró una resistencia del 96% a ampicilina y más del 60% de las cepas fueron resistentes a quinolonas. En cuanto a los aminoglucósidos, fue sensible a la amikacina, sin embargo, el 45.1% fue resistente a la gentamicina. Así mismo, el 62.7% se mostró resistente frente a trimetoprim/sulfametoxazol, mientras que sólo el 7.8% fue resistente a la nitrofurantoína.

Klebsiella spp. mostró resistencia del 25% a ampicilina/sulbactam y mayor al 40% para cefalosporinas de 3ª y 4ª generación. Dentro de los aminoglucósidos, 26.3% fue resistente a la amikacina y 42.1% a la gentamicina. La resistencia frente a quinolonas fue menor al 6%.

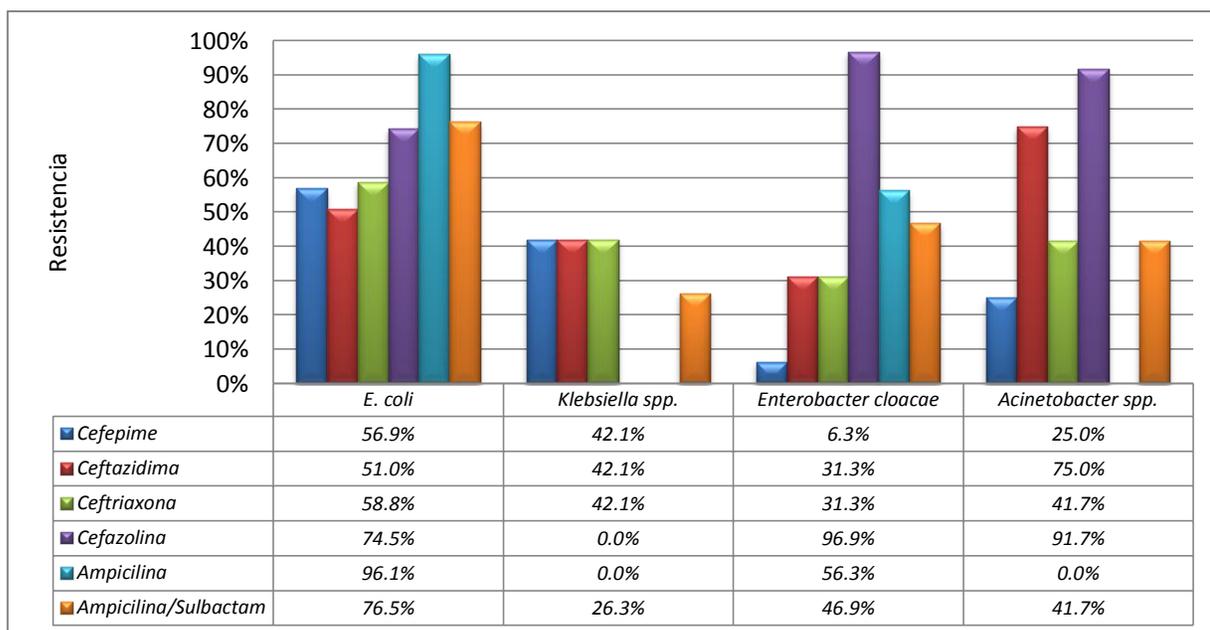
Enterobacter cloacae y *Acinetobacter* mostraron una resistencia mayor a 40% a Ampicilina/Sulbactam y del 20% a aminoglucósidos. *Acinetobacter* mostró una resistencia del 25% a quinolonas y meropenem.

Figura V.4. Porcentaje de resistencia antibacteriana de enterobacterias frente a aminoglucósidos, quinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol y nitrofurantoína.



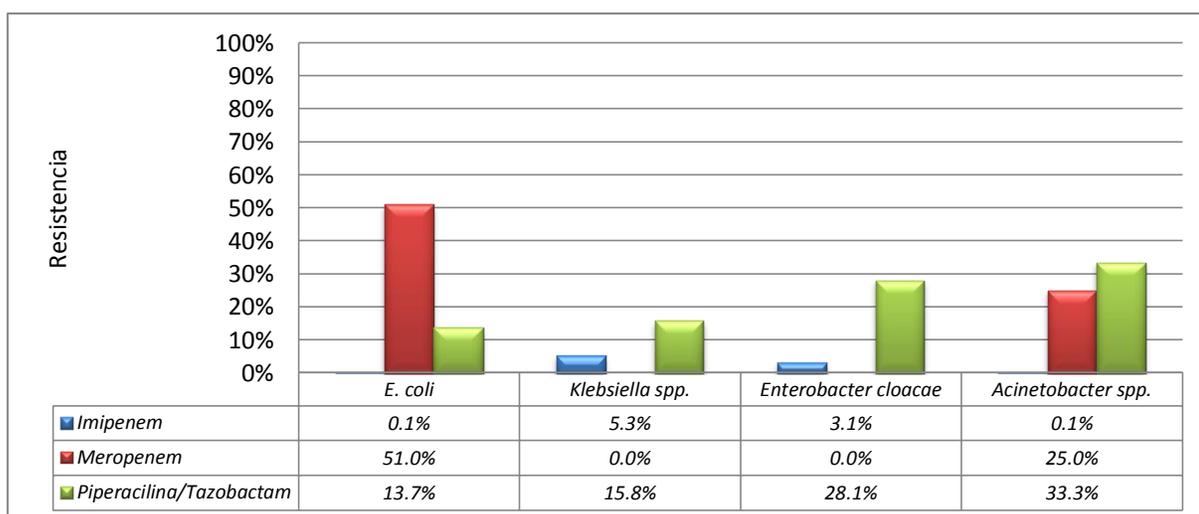
Fuente: Cédula de recolección de datos: Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas en hemocultivos de pacientes pediátricos de Hosp. de Esp. del niño y la mujer durante el periodo 2007 – 2011.

Figura V.5. Porcentaje de resistencia antibacteriana de enterobacterias frente a ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefalosporinas.



Fuente: Cédula de recolección de datos: Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas en hemocultivos de pacientes pediátricos de Hosp. de Esp. del niño y la mujer durante el periodo 2007 – 2011.

Figura V.6. Porcentaje de resistencia antibacteriana de enterobacterias frente a carbapenémicos y piperacilina/Tazobactam.

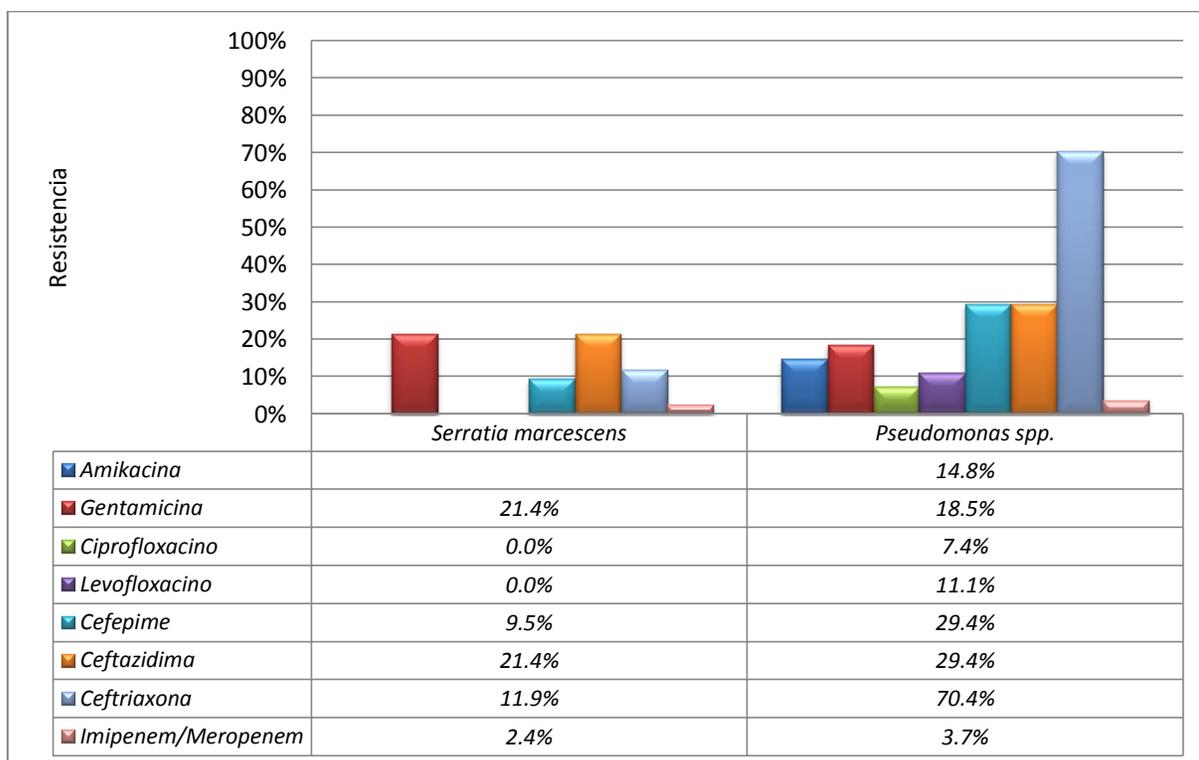


Fuente: Cédula de recolección de datos: Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas en hemocultivos de pacientes pediátricos de Hosp. de Esp. del niño y la mujer durante el periodo 2007 – 2011.

Serratia marcescens mostró una resistencia mayor del 20% frente a cefalosporinas de 3^a. generación y del 9.5% a las de 4^a. generación. La resistencia a aminoglucósidos también fue mayor al 20% mientras que se mostró sensible a las quinolonas. 2.4% fueron resistentes al imipenem.

En *Pseudomonas spp.*, se observó una resistencia del 29% al 70% a las cefalosporinas de 3^a. generación, mientras que 29.6% fueron resistentes a cefepime. En cuanto a las quinolonas, se encontró una resistencia del 7.4% a ciprofloxacino y 11.1% frente a levofloxacino. Menos del 20% fueron resistentes a los aminoglucósidos. Se observó una resistencia del 3.7% frente a carbapenémicos (Figura V.7).

Figura V.7. Porcentaje de resistencia antibacteriana de *Serratia marcescens* y *Pseudomonas spp.* frente a aminoglucósidos, cefalosporinas, quinolonas y carbapenémicos.

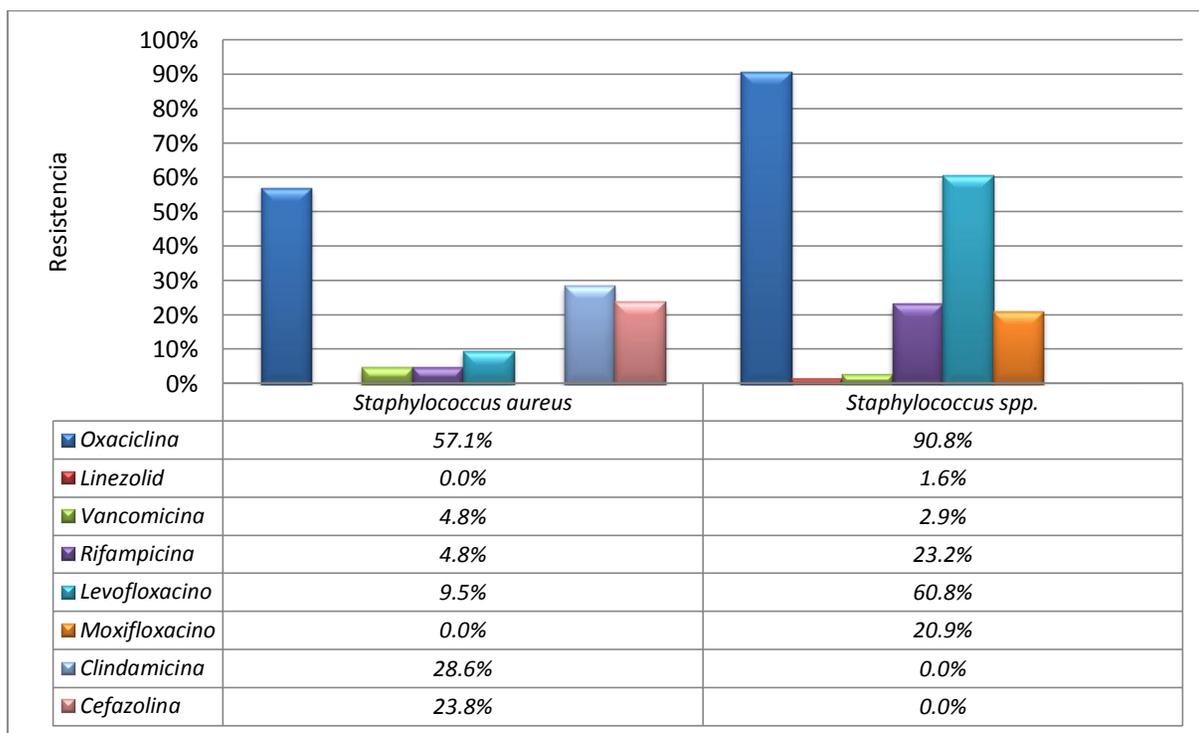


Fuente: Cédula de recolección de datos: Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas en hemocultivos de pacientes pediátricos de Hosp. de Esp. del niño y la mujer durante el periodo 2007 – 2011.

En cuanto a las bacterias Gram positivas, más del 95% de los *Staphylococcus epidermidis* aislados fueron resistentes a la oxaciclina. La resistencia de los *Staphylococcus* distintos al *S. aureus* frente a aminoglucósidos fue mayor al 40%, mientras que la resistencia a quinolonas fluctuó entre el 20.9 y 60.8%, siendo mayor a levofloxacino. El 23.2% se mostró resistente a rifampicina. En contraste, la resistencia para linezolid fue del 1.6%, menor que a vancomicina (2.9%).

El *Staphylococcus aureus* fue resistente a la oxaciclina en el 57.1% de los casos. La resistencia para clindamicina y cefalosporinas de 1ª. generación fue mayor al 20%. La menor resistencia se observó para quinolonas y linezolid, incluso menor que frente a rifampicina y vancomicina (4.8%) (Figura V.8).

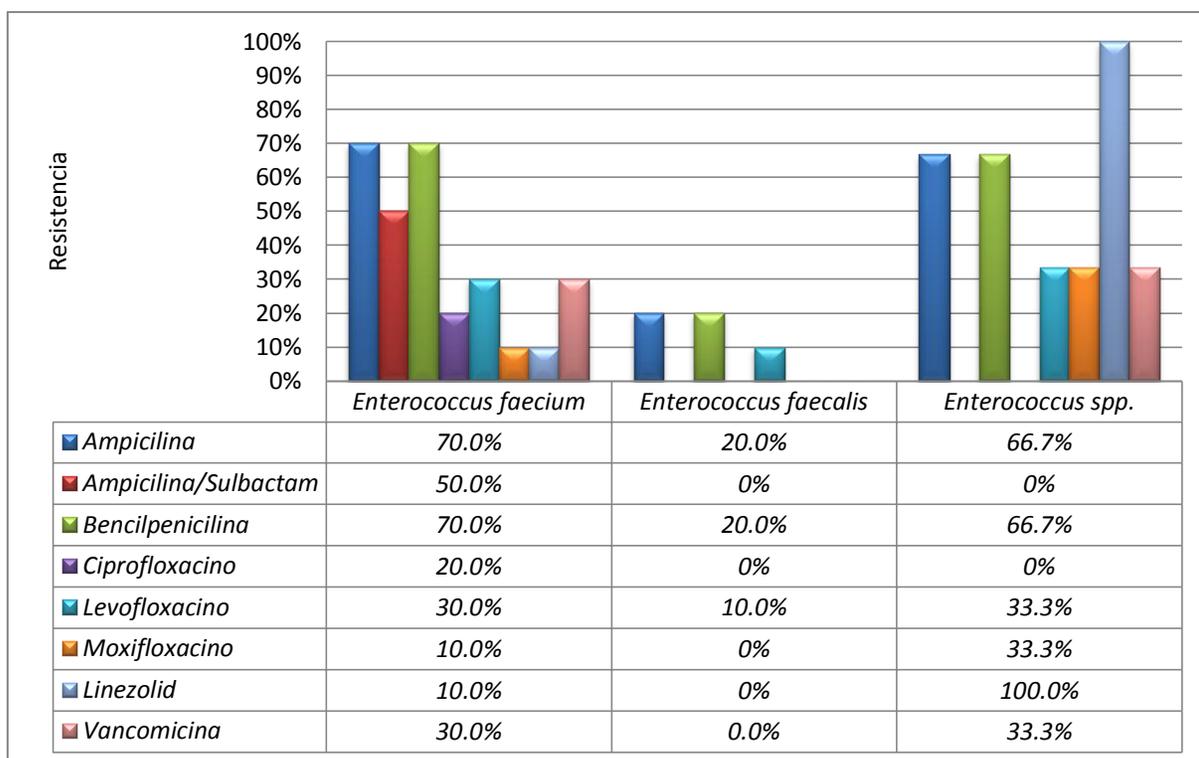
Figura V.8. Porcentaje de resistencia antibacteriana de los *Staphylococcus spp.* frente a oxaciclina, lincosaminas, quinolonas, cefalosporinas y vancomicina.



Fuente: Cédula de recolección de datos: Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas en hemocultivos de pacientes pediátricos de Hosp. de Esp. del niño y la mujer durante el periodo 2007 – 2011.

Enterococcus faecium mostró fuerte resistencia frente a betalactámicos y en 50% a ampicilina/sulbactam. Frente a las quinolonas, sólo se mostró sensible a moxifloxacino. La resistencia para vancomicina fue del 30%. Por su parte *Enterococcus faecalis* se mostró sensible a betalactámicos, linezolid, quinolonas y vancomicina (Figura V.9).

Figura V.9. Porcentaje de resistencia antibacteriana de *Enterococcus*.



Fuente: Cédula de recolección de datos: Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas en hemocultivos de pacientes pediátricos de Hosp. de Esp. del niño y la mujer durante el periodo 2007 – 2011.

VI. DISCUSIÓN.

Las enfermedades infecciosas son un problema de salud en todo el mundo debido principalmente a cambios en su comportamiento epidemiológico en todos los grupos etarios. Particularmente en niños, la enfermedad diarreica aguda y las infecciones respiratorias continúan siendo motivo de muerte, ya sea por la condición del huésped, las complicaciones derivadas de la evolución o tratamiento inadecuado (WHO, 2008).

Aun más preocupantes resultan las infecciones asociadas a cuidados de la salud, conocidas también como Infecciones Nosocomiales (IN). Su importancia radica en su asociación con altos índices de morbilidad y mortalidad, la repercusión emocional en el paciente y familia y en el incremento del costo que resulta de su estancia prolongada y terapéutica específica.

En países desarrollados las infecciones nosocomiales representan de 5 a 10 casos por cada 100 egresos (Ruiz, 2007) y la mortalidad por infecciones en torrente sanguíneo oscila entre 13.6 y 38% (Sánchez, 2010). La problemática de las infecciones nosocomiales ha contribuido al desarrollo de la epidemiología hospitalaria y a la necesidad de crear comités para la vigilancia y control de infecciones nosocomiales.

En el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer durante el año 2007 se registraron 5.9 casos de IN por cada 100 egresos de pacientes pediátricos, cifra que ascendió a 7.2 casos/100 egresos en el 2011 (SINAVE, 2012). Esta información no difiere de la estadística nacional donde la incidencia de IN se ha reportado entre 3.8 y 26.1 casos por cada 100 egresos (Ruiz, 2007).

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

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

En nuestro hospital, la positividad en los hemocultivos realizados durante 4 años fue del 12.5%, muy similar a la observada en un hospital de segundo nivel de la ciudad de México que reporta una positividad del 12.17% en un periodo de 2 años (Martínez, 2008), hecho que contrasta con otros estudios hechos en nuestro país en hospitales de tercer nivel donde se han reportado porcentajes de positividad hasta del 21.9% (Leaños, 2007).

Esta diferencia podría deberse a que en nuestro hospital no contamos con protocolos estandarizados que guíen la ruta diagnóstica de patologías infecciosas en base a estudios microbiológicos y a la poca o nula importancia que se le da a la exposición de los pacientes a esquemas antimicrobianos previos para la toma de hemocultivos. También podría influir el número de hemocultivos realizados a cada paciente, ya que en su mayoría sólo se toma una muestra y la recomendación internacional para la detección de infecciones de torrente sanguíneo sugiere la toma de tres a cuatro muestras de sangre para cultivo (Sánchez, 2010).

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

Sin embargo, el personal de salud que labora en las instituciones no cuenta con suficiente capacitación y orientación sobre las características de las muestras microbiológicas en relación a los medios de cultivo y con gran frecuencia se desconocen las condiciones para el transporte e incubación oportuna de los medios de cultivo ya inoculados, lo que podría ser una razón de la baja positividad encontrada en este estudio.

Los reportes epidemiológicos de infecciones nosocomiales en hospitales de alta especialidad, se reporta un predominio de bacilos Gram negativos en aislamientos microbiológicos (Ruiz, 2007); en nuestro estudio se consideraron únicamente las bacteriemias, donde observamos que al igual que en otros hospitales de alta especialidad en nuestro país, las bacterias Gram positivas ocupan el primer lugar de aislamientos en hemocultivos, prevaleciendo el *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN) (Leaños, 2007; Martínez, 2008; Navarro, 2009). Esta diferencia podría deberse al grado de complejidad de las patologías que se manejan en cada institución que obliga al uso de antibióticos de amplio espectro.

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

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

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

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

El grupo de edad donde predominaron los cultivos positivos correspondió a los neonatos, fenómeno que resulta factible al considerar la vulnerabilidad para la colonización e infección de un huésped inmunológicamente inmaduro, sobre todo cuando es prematuro, tal como se comprobó en múltiples estudios realizados en unidades de cuidado intensivo neonatal del país (Domínguez-Sosa, 2005). Además, los riesgos de bacteriemia son significativos, ya que a los factores de riesgo conocidos se agregan la saturación de los servicios y el uso de mezclas de soluciones parenterales.

Al analizar las resistencias antimicrobianas, se demostró que los *Staphylococcus coagulasa negativos* son altamente resistentes a la oxaciclina, fenómeno esperado por los mecanismos de resistencia intrínseca conocidos de dicho microorganismo. Así mismo, la resistencia para aminoglucósidos y quinolonas se observó en la misma proporción que en múltiples estudios de resistencia realizados en hospitales de segundo y tercer nivel en el país (Domínguez, 2005).

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

Uno de los fármacos más utilizados en las terapias intensivas para infecciones nosocomiales es la vancomicina (Chia-Hua, 2011), hecho que se traduce en una resistencia incipiente del *Staphylococcus aureus* frente a dicho fármaco, observándose en el 5% de cepas en nuestro hospital. Lo anterior debe alertar a los clínicos porque representa una importante pérdida dentro de las herramientas antimicrobianas para tratar infecciones graves por esta bacteria.

Asimismo, los enterococos si bien no fueron un germen predominante, fueron altamente resistentes a betalactámicos y glicopéptidos, dejando como opción el uso de oxazolidonas. Este hecho se refleja en reportes internacionales y genera preocupación por tratarse de bacterias altamente agresivas y tener pocas o nulas opciones de tratamiento en pediatría.

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

Por otra parte, la emergencia de *E. coli* resistente a quinolonas refleja una consecuencia del uso continuado de dichos antibióticos para el manejo de infecciones urinarias incluso en pacientes ambulatorios, hallazgo referido en muchos hospitales del país (Ruiz, 2007; Sánchez, 2010).

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

Afortunadamente en nuestro estudio y a diferencia de lo que se ha observado en otros hospitales de Alta Especialidad en el país (Ruiz, 2007), nuestras cepas de *Pseudomonas spp.* aún son sensibles a quinolonas, carbapenems y aminoglucósidos *in vivo*.

Si bien el complejo *Acinetobacter* no fue frecuente en nuestro estudio, cabe citar que la resistencia que presenta para carbapenems (como es el meropenem) es alta, lo que nos lleva a inferir un probable abuso de antibióticos de amplio espectro en nuestro hospital.

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

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

Por último y no menos importante resulta el fomentar entre el personal médico la enseñanza de prácticas de desinfección y de contención de infecciones nosocomiales, ya que actualmente éstas se basan en usos y costumbres más que en el conocimiento basado en la medicina en evidencia y conocimiento científico vigente.

VII. LITERATURA CITADA

- Barth RL, Sexton JD, 2011. Blood cultures for the detection of bacteremia. Disponible en www.uptodate.com Consultado: agosto, 2012.
- Becerra G, Plascencia A, Luévanos A, Domínguez M, Hernández I. Antimicrobial resistance mechanism in bacteria. *Enf Inf Microbiol* 2009; 29(2): 70-76.
- Blázquez J, Couce A, Rodríguez-Beltrán J, Rodríguez-Rojas A. Antimicrobials as promoters of genetic variation. *Curr Opin Microbiol*, 2012.
- Bretón JR. Vigilancia de la resistencia bacteriana en pediatría y su relación con el uso de antibióticos por medio del análisis de series temporales. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia, España, 2004.
- Chia-Hua C, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG, Puopolo KM. Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. Vol. 30, Num. 4, Abril 2011.
- Chung A, Perera R, Brueggemann A, Elamin A, Harnden A, Mayon-White R y col. Effect of antibiotic prescribing on antibiotic resistance in individual children in primary care: prospective cohort study. *British Medical Journal* Sept. 2007.
- Cobos-Trigueros N, Pitart C, Marco F, Martínez J, Almela M, López J y col. Epidemiología y forma de presentación clínica de las infecciones originadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina productor de leucocidina de Pantón-Valentine. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23(2): 93-99.
- Conly MJ. Antimicrobial resistance - Judicious use is the key. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2004 Sep-Oct; 15 (5): 249-251.
- Cordiés JW, Machado RLM., Hamilton CML. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. *Acta médica* 1998; 8(1): 13-27.
- Cornejo-Juárez P, Velásquez-Acosta C, Díaz-González A, Volkow-Fernández P. Tendencia del perfil de sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos de sangre en un hospital oncológico (1998-2003). *Salud pública Méx* 2005; 47 (4).

- Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant DD, Hay A. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal* 2010; 1-11.
- Cruz GE, Miranda NM. Perdiendo la batalla: Resistencia antimicrobiana en enterobacterias de betalactamasas de espectro extendido (BLEES) y estrategias de control. *Enf Inf Microbiol* 2005; 25(1): 1-5.
- Domínguez-Sosa JD, Vila-Ruiz F, Setién-Castillo IA. Prevalencia y resistencia bacteriana en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Enf Inf Microbiol* 2005; 25(2): 82-85.
- Douglas N, Martin J. Antimicrobial resistance: Factors and outcomes. *Crit Care Clin* 2006 (22): 291–311
- Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Pública Mex* 2008; 50 supl 4: S480-S487.
- Dreser MA, Zaidi JM, Peredo VMA y cols. Regulación y promoción para el uso adecuado de antibióticos en México. Propuestas de lineamientos para la acción. Instituto Nacional de Salud Pública. Febrero 2010.
- Elizondo S, Rivera C, Hidalgo H. Sensibilidad y resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación en el Hospital General de México. *Med Int Mex* 2004; 20: 347-55.
- Elouennass M, Sahnoun I, Zrara A, Bajjou T, Elhamzaoui, S. Epidemiology and susceptibility profile of blood culture isolates in an intensive care unit (2002–2005). *Médecine et maladies infectieuses* 2008(38): 18–24.
- Erb A, Stürmer T, Marre R, Brenner M. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: overview of geographical, temporal, and methodological variations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007 (26): 83–90.
- Errecalde JO. Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Incidencia de desarrollo de resistencias en salud pública. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). Argentina, 2004.
- Fernández CS, Gutiérrez TG, Viguri UR. Principales causas de mortalidad infantil en México: tendencias recientes. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69(2): 144-148.
- Fernández RF, López HJ, Ponce ML, Manchado BC. Resistencia bacteriana. Hospital Central Militar Dr. Luis Díaz Soto. *Rev Cubana Med Milit* 2006; 32(1): 44-48

- García CP, Pérez CC. Hemocultivos Universidad Católica de Chile. Boletín de la escuela de Medicina Vol. 26, No. 3, 1997.
- García RJA, Gomis M, González J, Prieto J. Historia de la Antibioticoterapia. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención primaria. Zaragoza, España; 1997. Disponible en: <http://sepeap.org/archivos/libros/antibioticos/1.pdf> Consultado: Oct., 2012.
- Gemmell G, Edwards, Fraise A, Gould F, Ridgway G, Warren R. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. J Antimicrob Chemother 2006 (57): 589–608.
- Georges B, Conil JM, Dubouix A, Archambaud M, Bonnet E, Saivin S y col. Risk of emergence of *Pseudomonas aeruginosa* resistance to beta-lactam antibiotics in intensive care unit. Crit Care Med, 2006; 34(6): 1636-41.
- Gobernado M. Reflexiones sobre resistencia bacteriana. Rev. Esp. Quimioterap 2003; 16(2): 158-160.
- González RA, Domínguez VW, López AM, Serrano SA, Lombardo AE, Lucas R E, y col. Información epidemiológica. Acta Pediatr Mex 2008; 29(2): 122-126.
- González SN, Torales TAN, Gómez BD. Infectología clínica pediátrica. Octava edición. México, D.F. Editorial McGraw Hill, 2011: 811, 1117.
- Hernández PW, Ramos GA, Nodarse HR, Patrón SA, De Armas ME. Resistencia bacteriana en las bacterias productoras de betalactamasas extendidas (BLEE). Rev Cub Med Int Emerg 2006; 5(1): 256-26.
- Herrera MA, Gomez MR, Truffin TG. Aislamiento de microorganismos patógenos en hemocultivos de la unidad de cuidados intensivos de neonatología. Hospital ginecobstétrico Mariana Grajales, Villa Clara, Cuba. Medicentro 2010; 14(2): 110-112.
- Kaye K, Engemann J, Fraimow H, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. Infect Dis Clin N Am 2004 (18): 467–511.
- Leaños MB, Abad AM, Solórzano SF, Miranda NMG. Microorganismos aislados de hemocultivos en 10 años en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención. Enf Inf Microbiol 2007; 27(1): 6-10.

- Linares RJ, Martínez MJ. Resistencia a los antimicrobianos y virulencia bacteriana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(2): 86-93.
- Lombardo-Aburto E, Hernández-Orozco H, Orozco H, Soto S, Haro A, González-Saldaña N, Caniza M. Vigilancia epidemiológica en el servicio de terapia intensiva de un hospital pediátrico de tercer nivel. *Acta Pediatr Mex* 2011; 32(4): 209-212.
- Martínez HE, Esteves JA, Tenorio BI, Arroyo ES, Moncada BD, Arenas GR. Frecuencia de aislamientos microbiológicos en hemocultivos de pacientes internados en un hospital de segundo nivel de la ciudad de México. *Med Int Mex* 2008; 24(5):338-41.
- Navarro AS, Hurtado MJA, Ojeda VSC, Trujillo TR, Batista CMC, Rivas LRM, Volker SML. Infecciones nosocomiales: experiencia de un año en un hospital mexicano de segundo nivel. *Enf Inf Microbiol* 2009; 29(2): 59-65.
- Pong A, Bradley J. Guidelines for the Selection of Antibacterial Therapy in Children *Pediatr Clin N Am* 52 (2005) 869–894.
- Quesada SAA, Estudio microbiológico de los aislamientos bacterianos obtenidos en hemocultivos procedentes del servicio de urgencia de medicina de un hospital de tercer nivel: caracterización y sensibilidad antibiótica. Tesis. Hospital Ntra. Señora Candelaria; Tenerife, 2010.
- Ruiz LIK, Diamond HJBB, Pacheco RDO, Velázquez CM, Flores REM, Miranda NMG. Resistencia en bacterias aisladas en pacientes con infecciones nosocomiales. *Enf Inf Microbiol* 2007; 27(1): 15-21.
- Sánchez GRA, Becerra VG, Grajales AL, Canseco ALM. Frecuencia de microorganismos aislados de hemocultivos en un hospital de tercer nivel en el estado de Chiapas. *Enf Inf Microbiol* 2010; 30(2): 53-58.
- Sánchez J, Feris MJ. Antibiogramas: utilidad y limitaciones. *Arch Dom Ped Vol.* 34, No. 3. Septiembre – Diciembre, 2008: 83–87.
- SINAVE. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer. Secretaría de Salud del Estado de Querétaro. Disponible en: <http://www.rhove.gob.mx>
Consultado: Dic., 2012.
- Sifuentes OJ, Donís HJ y cols. Las redes de estudio de la resistencia bacteriana: ¿son realmente necesarias?. *Enf Infec y Microbiol* 2000; 20(1): 10-13.

Vázquez TO, Campos RT. Regulación de la venta de antibióticos en México. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Vol. XXIV. Núm. 94. Octubre - diciembre 2010. Disponible en:
http://www.enfermedadesinfecciosas.com/files/num94/high02_94.pdf
Consultado: Sept., 2012.

World Health Organization (WHO). Causes of death 2008: data sources and methods. Department of health statistics and informatics, Geneva: WHO; Abril, 2011.

VIII. APÉNDICE.

Anexo 1. Cédula de recolección de la información

REPORTE MICROBIOLÓGICO DE HEMOCULTIVOS REALIZADOS EN EL H.E.N.M. DURANTE EL PERIODO NOVIEMBRE 2007 – NOVIEMBRE 2011.

Nombre del paciente: _____
Folio: _____ Fecha de realización: ____/____/20__

Servicio:	CIRUGIA _____ <input type="radio"/>	
UCIN _____ <input type="radio"/>	DIALISIS _____ <input type="radio"/>	
UCIREN _____ <input type="radio"/>	INCREMENTO DE PESO _____ <input type="radio"/>	
UTIP _____ <input type="radio"/>	PISO MEDICINA INTERNA _____ <input type="radio"/>	
CPI _____ <input type="radio"/>	PISO IRAS _____ <input type="radio"/>	
CPE _____ <input type="radio"/>	URGENCIAS PEDIATRÍA _____ <input type="radio"/>	
	TOCO _____ <input type="radio"/>	
Desarrollo de: _____	Gram _____	

Gram +	R	S	Gram -	R	S
Ampicilina	—	—	Ampicilina	—	—
Ampicilina/Sulbactam	—	—	Ampicilina/Sulbactam	—	—
Bencilpenicilina	—	—	Amikacina	—	—
Cefazolina	—	—	Gentamicina	—	—
Ciprofloxacino	—	—	Tobramicina	—	—
Levofloxacino	—	—	Ciprofloxacino	—	—
Moxifloxacino	—	—	Levofloxacino	—	—
Clindamicina	—	—	Nitrofurantoína	—	—
Linezolid	—	—	Trimetoprim/SMX	—	—
Oxaciclina	—	—	Cefepime	—	—
Rifampicina	—	—	Ceftazidima	—	—
Vancomicina	—	—	Ceftriaxona	—	—
			Cefazolina	—	—
			Imipenem	—	—
			Meropenem	—	—
			Piperacilina/Tazobactam	—	—