

# Análisis de resistencia a antibióticos en cepas que producen infecciones nosocomiales en el Hospital para el Niño del DIF, en el Estado de México

AURELIO MENDOZA MEDELLÍN,\* ROBERTO BECERRIL PLATA,\*\*  
IRMA RÍOS CHÁVEZ\* GUADALUPE LASTENIA DÍAZ FLORES\*\* Y DELIA AMARO ROBLES\*

## *Antibiotic resistance analysis in strains producing nosocomial infection in the children hospital DIF in the State of Mexico*

**Abstract.** *Bacterial strains producing nosocomial infections at Hospital para el Niño, DIF, in Toluca, State of Mexico (Mexico), during 1992 were analysed in regard to their resistance to antibiotics routinely used in that hospital to fight such infections. The strains under study belonged to three groups: Enterobacteriaceae, Pseudomonas, and Staphylococcus. Two (Aztreonam and Ceftazidime) out of seven antimicrobial agents assayed in vitro against the Enterobacteriaceae strains were relatively effective since only 16% and 20% of the strains were resistant, respectively. This data contrast the average rate of resistant strains to the other five antibiotics included (93%).*

*Five antibiotics were assayed with the Pseudomonas strains, resulting that Aztreonam and Ceftazidime had again the lowest rates of resistant strains although the differences were not as marked as they were for Enterobacteriaceae strains.*

*Six antibiotics were studied on the Staphylococcus strains, and none of them stood out for having a specially high efficacy, being Rifampicin the antibiotic with the lowest rate of resistant strains (54.5%).*

*It is very important to be aware of the phenomenon of antibiotic resistance in the hospitals, to be able to extend the lifespan of antibiotics such as Aztreonam and Ceftazidime in this study, which prove effective because of their relatively low rates of resistant strains.*

*The excessive usage of these drugs will lead to growing rates of resistant strains.*

## Introducción

Las infecciones nosocomiales son aquellas que se presentan en los pacientes durante su estancia en un hospital, sin que al ser admitidos se encuentren dichas infecciones manifiestas o en período de incubación (Schaberg, et. al. 1980).

La prevalencia de los microorganismos que producen infecciones nosocomiales es muy significativa debido a que poseen características de invasividad y defensa especialmente desarrolladas, particularmente en lo concerniente a su capacidad para proliferar en ambientes con concentraciones importantes de diversos antibióticos.<sup>1</sup>

El fenómeno de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en general es cada vez más agudo.<sup>2</sup> En los hospitales esta situación es influida fuertemente por el empleo abundante que se hace de los antibióticos, en ocasiones de forma justificada y en ocasiones no (Moss, et. al. 1981 y Narsallah, 1983). La consecuencia lógica del uso excesivo de los antibióticos es la proliferación de los microorganismos resistentes (Williams, 1988) por un mecanismo simple de selección.

En la mayor parte de los casos, la resistencia a los antibióticos se debe a la presencia de plásmidos,

\* Facultad de Medicina, departamento de Bioquímica, Universidad Autónoma del Estado de México.

\*\* Hospital para el Niño, Sistema para el Desarrollo Integral de la Familia Estado de México.

1. Ver García, et. al., 1983; Mendoza, et. al., 1985 y Smyth, 1989.

2. Véase Calvin, 1983; Lambert, 1988; Mendoza-Medellín, et. al., 1989 y WHO Scientific Group, 1981.

llamados factores R, las cuales portan genes que mediante diversos mecanismos bioquímicos confieren el fenotipo resistente a las bacterias que los poseen (Falkow, *et. al.* 1983). La capacidad de muchos factores R para autotransferirse mediante el proceso de conjugación (Watanabe, *et. al.* 1961) de unas bacterias a otras dentro de una misma especie (Falkow, 1975) y entre especies y géneros bacterianos diferentes (Schaberg, *et. al.* 1980), por medio de un mecanismo que permite a la bacteria donadora conservar una copia del factor R al tiempo que transfiere otra copia a la bacteria receptora, representa una característica que favorece positivamente la diseminación de los genes de resistencia a antibióticos en la población bacteriana. Otra característica que obra en el mismo sentido es que en muchos casos los genes de resistencia se encuentran formando parte de transposones (Falkow, *et. al.* 1983), es decir, segmentos de DNA que presentan la capacidad de “brincar” de una molécula de DNA a otra, pudiendo ser la molécula receptora otro plásmido o el cromosoma bacteriano. La transposición es un fenómeno en el que la molécula donadora también conserva una copia del transposón y transfiere otra copia a la molécula receptora (*Ibid*), constituyendo por lo tanto un recurso muy eficaz para la diseminación de los genes que contienen.

El presente trabajo consistió en caracterizar las cepas productoras de infecciones nosocomiales en el Hospital para el Niño, del DIF, en el Estado de México, aisladas durante 1992, en cuanto a su sensibilidad a diversos antibióticos que rutinariamente se utilizan en dicha institución para combatir las infecciones nosocomiales.

### Materiales y métodos

Se estudiaron en total 222 cepas bacterianas, de las cuales 191 fueron enterobacterianas, cuya caracterización bioquímica se reportó por separado (Mendoza-Medellín, *et. al.*, 1994), veinte fueron cepas de *Pseudomonas*, y once fueron cepas de *Staphylococcus*.

Se prepararon cultivos en medio L (Lennox, 1995) líquido, utilizando ingredientes adquiridos en Bioxón de México, S.A. Después de haberse incubado durante la noche, se diluyeron 1:20 y se incubaron hasta alcanzar la fase logarítmica. Utilizando un replicador de tipo Steers (Steers, *et. al.*, 1995), fabricado por el Centro de Investigación y estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, se inocularon simultáneamente grupos de veinticuatro cepas diferentes en cajas que con-

tenían los antibióticos correspondientes (un antibiótico diferente en cada caja), según el tipo de bacterias en estudio. Las concentraciones de antibióticos que se ensayaron se indican en la tabla I, y corresponden a las concentraciones que aproximadamente se alcanzan en la sangre mediante tratamientos estándar (Lennette, *et. al.* 1985:1021). En cada serie se incluyó una caja control sin ningún antibiótico para tener cultivos de referencia con los cuales comparar los resultados obtenidos en presencia de antibióticos. Una vez secas las cajas, se incubaron durante 20 a 24 horas a 37°C, leyendo entonces los resultados de acuerdo con los siguientes criterios:

- Si se presentaba crecimiento similar al del control, la cepa se clasificaba como **totalmente resistente**.
- Si había crecimiento significativamente reducido en comparación con el control, se clasificaba como **parcialmente resistente**.
- Si no había crecimiento o sólo había hasta cinco colonias pequeñas, se clasificaba como **sensible**.

ANTIBIÓTICO	CONCENTRACIÓN (UG/ML)
AMIKACINA	30
AZTREONAM	150
CEFTAZIDIME	80
CEFALOTINA	70
CLORANFENICOL	14
GENTAMICINA	7
NETILMICINA	8
RIFAMPICINA	10
TRIMETOPRIM	1

INFORMACIÓN OBTENIDA DE LENNETTE, ET. AL., (1985).

### Resultados

La tabla II muestra los resultados obtenidos con las 191 cepas de enterobacterias estudiadas, en relación con siete antibióticos. Las tasas promedio de cepas resistentes (columna A+B) y sensibles a los diversos antibióticos fueron 71.8% +/- 34.1 y 28.2% +/- 34.1, respectivamente. A partir de estos datos puede apreciarse la gran frecuencia con la que se aislan enterobacterias resistentes en las infecciones nosocomiales del hospital participante. Sin embargo, analizando los datos obtenidos para cada antibiótico, se encuentra que la proporción de cepas resistentes a aztreonam y a ceftazidime son relativamente bajas: 16.2% y 19.9%, respectivamente. La tasa promedio de cepas resistentes (A+B, tabla II), considerando solamente los otros cinco antibióticos, fue de 93.3% +/-2. Esta información

indica claramente la magnitud que ha alcanzado el fenómeno de resistencia a antibióticos en microorganismos nosocomiales.

En el caso de las cepas de *Pseudomonas*, se estudiaron los cinco antibióticos que señala la tabla III. Puede observarse que las proporciones promedio de cepas resistentes (columna A+B) y sensibles, 78% +/- 20.4 y 22% +/- 20.4, respectivamente, son similares a las encontradas en enterobacterias, y aunque en este grupo también se acusan diferencias entre aztreonam y ceftazidime respecto a los otros antibióticos probados, la eficacia de aquéllos no es tan buena frente a *Pseudomonas* pues se encontró que 50% y 60% de estas cepas eran resistentes a aztreonam y a ceftazidime, respectivamente, contra un promedio de 93.3% +/- 9.4 para los otros tres antibióticos ensayados.

En relación con las cepas de *Staphylococcus* (tabla IV), también se aprecian proporciones promedio similares de cepas resistentes (A+B) y sensibles (80.3% +/- 16.1 y 19.7% +/- 16.1 respectivamente) comparadas con los dos grupos antes descritos. Sin embargo, la distribución de cepas resistentes a los diferentes antibióticos se aprecia más homogénea, excepto por el caso de rifampicina, habiéndose encontrado 54.5% de cepas resistentes a este antibiótico, contra un promedio de 85.4% +/- 11.1 de cepas resistentes a los otros cinco antimicrobianos.

Evidentemente, los tres grupos de cepas que se estudiaron presentan marcada multirresistencia a antibióticos, es decir, que existe información genética dentro de una misma bacteria que confiere a ésta resistencia a varios antibióticos diferentes.

La tabla V presenta la distribución de número del marcadores de resistencia en el grupo de enterobacterias estudiado, pudiendo observarse que el 85% de las cepas presentaron de cinco a siete marcadores de resistencia, es decir, fueron resistentes a entre cinco y siete antibióticos diferentes, estando la mayoría en cinco. Como ya se señaló, los dos antibióticos a que generalmente resultaron sensibles las enterobacterias fueron aztreonam y ceftazidime.

Los datos correspondientes a los grupos de *Pseudomonas* y de *Staphylococcus* se presentan en las tablas VI y VII, respectivamente. Aunque el número de cepas estudiadas en estos dos grupos fue muy pequeño, los resultados sugieren una predominancia de cepas que han acumulado los mayores números de marcadores. En el caso de *Pseudomonas* (tabla VI), 85% de las cepas exhibieron de tres a cinco marcadores de resistencia, en tanto que en el grupo de *Staphylococcus* más de

**TABLA II**

**DISTRIBUCIÓN DE LAS ENTEROBACTERIAS ESTUDIADAS EN RELACIÓN CON SU SUSCEPTIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS**

ANTIBIÓTICO	A		B		A+B		C	
	NO.	(%)	NO.	(%)	NO.	(%)	NO.	(%)
AMIKACINA	158	(82.7)	14	(7.3)	172	(90.1)	19	(9.9)
AZTREONAM	19	(9.9)	12	(6.3)	31	(16.2)	160	(83.8)
CEFTAZIDIME	23	(12.0)	15	(7.9)	38	(19.9)	153	(80.1)
CLORANFENICOL	179	(93.7)	0	(0.0)	179	(93.7)	12	(6.3)
GENTAMICINA	176	(92.1)	5	(2.6)	181	(94.8)	10	(5.2)
NETILMICINA	181	(94.8)	2	(1.0)	183	(95.8)	8	(4.2)
TRIMETOPRIM	172	(90.1)	4	(2.1)	176	(92.1)	15	(7.9)
<b>% PROMEDIO</b>	<b>67.9</b>		<b>3.8</b>		<b>71.8</b>		<b>28.2</b>	
<b>+/- D.E.</b>	<b>+/- 36.2</b>		<b>+/- 3.0</b>		<b>+/- 34.1</b>		<b>+/- 34.1</b>	

A = CEPAS TOTALMENTE RESISTENTES  
 B = CEPAS PARCIALMENTE RESISTENTES  
 A + B = TOTAL DE CEPAS RESISTENTES  
 C = CEPAS SENSIBLES

**TABLA III**

**DISTRIBUCIÓN DE LAS CEPAS DE PSEUDOMONAS EN RELACIÓN CON SU SUSCEPTIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS**

ANTIBIÓTICO	A		B		A+B		C	
	NO.	(%)	NO.	(%)	NO.	(%)	NO.	(%)
AMIKACINA	11	(55)	5	(25)	16	(80)	4	(20)
AZTREONAM	9	(45)	1	(5)	10	(50)	10	(50)
CEFTAZIDIME	7	(35)	5	(25)	12	(60)	8	(40)
GENTAMICINA	19	(95)	1	(5)	20	(100)	0	(0)
NETILMICINA	17	(85)	3	(15)	20	(100)	0	(0)
<b>% PROMEDIO</b>	<b>63</b>		<b>15</b>		<b>78</b>		<b>22</b>	
<b>+/- D.E.</b>	<b>+/- 23.1</b>		<b>+/- 8.9</b>		<b>+/- 20.4</b>		<b>+/- 20.4</b>	

A = CEPAS TOTALMENTE RESISTENTES  
 B = CEPAS PARCIALMENTE RESISTENTES  
 A + B = TOTAL DE CEPAS RESISTENTES  
 C = CEPAS SENSIBLES

**TABLA IV**

**DISTRIBUCIÓN DE LAS CEPAS DE STAPHYLOCOCCUS EN RELACIÓN CON SU SUSCEPTIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS**

ANTIBIÓTICO	A		B		A+B		C	
	NO.	(%)	NO.	(%)	NO.	(%)	NO.	(%)
AMIKACINA	9	(81.8)	1	(9.1)	10	(90.9)	1	(9.1)
CEFALOTINA	7	(63.6)	2	(18.2)	9	(81.8)	2	(18.2)
CLORANFENICOL	6	(54.5)	1	(9.1)	7	(63.6)	4	(36.4)
GENTAMICINA	8	(72.7)	2	(18.2)	10	(90.9)	1	(9.1)
RIFAMPICINA	4	(36.4)	2	(18.2)	6	(54.5)	5	(45.5)
TRIMETOPRIM	10	(90.9)	1	(9.1)	11	(100.0)	0	(0.0)
<b>% PROMEDIO</b>	<b>66.7</b>		<b>13.7</b>		<b>80.3</b>		<b>19.7</b>	
<b>+/- D.E.</b>	<b>+/- 17.9</b>		<b>+/- 4.6</b>		<b>+/- 16.1</b>		<b>+/- 16.1</b>	

A = CEPAS TOTALMENTE RESISTENTES  
 B = CEPAS PARCIALMENTE RESISTENTES  
 A + B = TOTAL DE CEPAS RESISTENTES  
 C = CEPAS SENSIBLES

**TABLA V**

DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE MARCADORES DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN EL GRUPO DE ENTEROBACTERIAS

NO. DE MARCADORES*	NO. DE CEPAS	%
0	5	2.6
1	2	1.0
2	1	0.5
3	4	2.1
4	16	8.4
5	119	62.3
6	26	13.6
7	18	9.4

\* NÚMERO DE ANTIBIÓTICOS A LOS CUALES EXISTE RESISTENCIA.

**TABLA VI**

DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE MARCADORES DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN EL GRUPO DE PSEUDOMONAS

NO. DE MARCADORES	NO. DE CEPAS	%
0	0	0
1	0	0
2	3	15
3	5	25
4	3	15
5	6	45

**TABLA VII**

DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE MARCADORES DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN EL GRUPO DE STAPHYLOCOCCUS

NO. DE MARCADORES	NO. DE CEPAS	%
0	0	0
1	1	9.1
2	0	0
3	0	0
4	3	27.3
5	2	18.2
6	5	45.5

90% de las cepas exhibieron de cuatro a seis marcadores de resistencia.

### Discusión

Una de las recomendaciones que hizo la Organización Mundial de la Salud, cuando por primera vez analizó el fenómeno de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, fue que en las distintas regiones de cada país se aplicaran programas permanentes de vigilancia epidemiológica, que permitieran dar seguimiento a la eficacia de los diversos antibióticos utilizados (WHO Scientific Group, 1985). La razón de esto es que poco después de que se introduce un antibiótico nuevo al mercado, se empiezan a detectar aislamientos clínicos resistentes a ese antibiótico, y mientras

más se le utilice, mayor será la probabilidad de que las cepas aisladas sean resistentes a él; es por ello que podría reproducirse el proceso ocurrido en décadas pasadas con diversos antibióticos que, en función del tiempo, fueron perdiendo eficacia hasta llegar al extremo de ya no poderseles utilizar en la práctica clínica.

En el estudio que se reporta es notoria la diferencia en las tasas de cepas resistentes a aztreonam y a ceftazidime, respecto a los demás antibióticos ensayados en los grupos de enterobacterias y *Pseudomonas*. Si se compara la tasa de cepas resistentes al total de antibióticos probados en el grupo de enterobacterias con la tasa de cepas resistentes a los mismos antibióticos, excepto aztreonam y ceftazidime (71.8 +/- 34.1 vs 93.3 +/- 2), se aprecia una disminución dramática de la desviación estándar (D. E.). La D. E. se halla relacionada con la dispersión de valores respecto a la media, por lo cual una D. E. de +/- 2 para una media de 93.9 implica una dispersión muy escasa, como puede observarse en la información que presenta la tabla II. Estos datos indican la presencia de dos grupos, uno formado por amikacina, cloranfenicol, gentamicina, netilmicina y trimetoprim, con tasas de resistencia muy similares, y el otro formado por aztreonam y ceftazidime, también con tasas de cepas resistentes muy similares entre sí. En el grupo de *Pseudomonas* se observa una variación en el mismo sentido, aunque mucho menos dramática (78 +/- 20.4 vs 93.3 +/- 9.4), lo cual significa que aztreonam y ceftazidime no son tan eficaces frente a las *Pseudomonas* como lo son frente a las enterobacterias, siendo sin embargo más eficaces que los otros antimicrobianos utilizados contra *Pseudomonas*.

La mayor eficacia de aztreonam y ceftazidime se halla asociada sin duda al hecho de que estos antibióticos son los más recientemente incorporados al uso generalizado en el Hospital para el Niño. La aparición de cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación ha sido descrita con anterioridad,<sup>3</sup> y los aislamientos de enterobacterias y *Pseudomonas* resistentes a aztreonam o ceftazidime reportados en este trabajo (tablas II y III) deben considerarse como un indicador del progreso de la resistencia a estos antibióticos en el hospital, pues aunque son relativamente eficaces, las tasas absolutas de cepas resistentes son ya significativas en el grupo de enterobacterias y en apariencia francamente altas en *Pseudomonas*. Esto último requerirá ser confirmado con un mayor número de cepas.

3. Véase Gutman, *et. al.*, 1988; Kliebe, *et. al.*, 1985 y Knothe, *et. al.*, 1983.

Por otra parte, la existencia de cepas multirresistentes es un factor siempre negativo desde el punto de vista de que si se utilizan antibióticos que no resulten eficaces debido al gran número de cepas resistentes, al tiempo que prevalecen los genes de resistencia al antibiótico selector, prevalecen también aquellos otros genes presentes en las mismas cepas, involucrados en la resistencia a otros antibióticos a pesar de que éstos no se utilicen o se utilicen limitadamente. Desde este punto de vista, los genes de resistencia a aztreonam y a ceftazidime se pueden hacer más

prevalentes no solamente por el efecto directo de la utilización de estos antibióticos, sino también por un efecto indirecto del uso de otros antimicrobianos, dada la existencia de cepas resistentes a ellos que al mismo tiempo son resistentes a aztreonam o ceftazidime. Todas las cepas resistentes a aztreonam o ceftazidime en el estudio reportado se hallan en esta situación.

Es necesario ampliar los estudios realizados en el Hospital para el Niño y en particular dar seguimiento a la evolución intrahospitalaria de la resistencia a aztreonam y a ceftazidime. •

## BIBLIOGRAFÍA

- Calvin, M. K. (1983). "Antibiotic resistance: a world problem we can not ignore", (Editorial). *Ann Int Med.* 99:859.
- Falkow, S. (1975). "The genetic properties of R factors", en; *Infectious multiple drug resistance.* Cap. 5, Piol Ltd, London.
- Falkow, S. y Portnoy, D. A. (1983). "Bacterial plasmids: an overview". *Clin. Im. Med.* No. 6.
- García Rodríguez, J. A.; Prieto, J.; Rodrigo, S. N.; Sáenz M. C. (1983). "Extrachromosomal resistance in enterobacteria isolated from hospital infections", *Rev Clin Esp.* No. 168.
- Gutman, L.; Kitzis, M. D.; Billot-Klein, D.; Goldstein, E.; Tran Van Nhieu, G.; Lu, T.; Carlet, J.; Collatz, E. & Williamson, R. (1988). "Plasmid-Mediated Beta-Lactamase (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam". *Rev. Infect. Dis.* No. 10.
- Kliehe, C.; Nies, B. A.; Meyer, J. E.; Tolxdorff-Neutzling, R. M.; Wiedemann, B. (1985). *Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins.* Antimicrob Agents Chemother, No. 28.
- Knothe, H.; Shah, P.; Krcmery, V.; Antal, M.; Mitsuhashi, S. (1983). "Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*". *Infection*, No. 11.
- Lambert, H. P. (1988). *Clinical impact of drug resistance.* *J Hosp. Infect.* No. 11 supl. A.
- Lennette, E. H.; Balows, A.; Hausler, W. J.; Truant, J. P. (1985). *Manual of clinical microbiology.* American Society for Microbiology.
- Lennox, E. S. (1955). "Transduction of linked genetic characters of the host by bacteriophage PP". *Virology* 1.
- Mendoza-Medellín, A.; Ríos, I.; Ruíz, S. (1989). "Resistencia creciente a trimetoprim en enterobacterias". *Rev Latin Amer Microbiol.* 31:107.
- Mendoza, M. C.; Mayo, B.; Hardisson, C. (1985). *Evidence for the dispersion and evolution of R plasmids from Serratia marcescens in a hospital.* *J Hosp Infect*, No. 6.
- Moss, E.; McNicol, M. W.; McSwiggan, D. A.; Miller, D. L. (1981). "Survey of antibiotic prescribing in a district general hospital. The Lancet", Aug 15.
- Narsallah, R. E. (1983). *Uso empírico de antimicrobianos en neonatos.* *Infectología* 8 (editorial).
- WHO Scientific Group (1981). "Resistance to Antibiotics", *Boletín de Prensa*, OMS.
- Schaberg, D. R.; Tompkins, L. S.; Rubens, C.; Falkow, S. (1980). "R-plasmids and nosocomial infection", en *Plasmids and Transposons.* Academic Press Inc.
- Smyth, E. G. (1989). «Prevalence and susceptibility of highly gentamicin resistant *Enterococcus faecalis* in a South London Teaching Hospital». *J Antimicrob Chemother*, No. 23.
- Steers, E.; Foltz, E. L.; Granes, B. S.; Riden, J. (1959). "An inocula replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics". *Antibiotic Chemother* (Basel) No. 9.
- Watanabe, T.; Fukasawa, I. (1961). "Episome-mediated transfer of drug resistance in *Enterobacteriaceae*. I. Transfer of resistance factors by conjugation". *J. Bacteriol.* No. 81.
- Williams, R. J. (1988). "Epidemiology of Antibiotic Resistance in Gram-negative Bacteria". / *Hosp Infect*, No. 11, suppl.