

29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ANTIBIOGRAMA COMBINADO PARA CEPAS MULTIRRESISTENTES DE Staphylococcus aureus y ECN AISLADOS DE PACIENTES ONCOLOGICOS

29232A

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO PRESENTA: HECTOR MANUEL CRUZ MIRANDA



MEXICO, D.F.

2001



EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUIMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO :

- Presidente : Prof. MA. DEL CARMEN CORTES DECUIR**
- Vocal : Prof. ANA MARIA VAZQUEZ ALVAREZ**
- Secretario : Prof. AMANDA PLIEGO CASTAÑEDA**
- 1er. Suplente : Prof. ATONATIU EDMUNDO GOMEZ MARTINEZ**
- 2º. Suplente : Prof. RUTH EDITH MARTIN FUENTES**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
LABORATORIO CLINICO DE MICROBIOLOGIA**

ASESOR : Q.F.B. AMANDA PLIEGO CASTAÑEDA



FIRMA

SUSTENTANTE : HECTOR MANUEL CRUZ MIRANDA



FIRMA

AGRADECIMIENTOS :

A MIS PADRES : *Les agradezco infinitamente lo mucho que me han dado, lo que me han consentido, así como su permanente apoyo y consejos. Este trabajo es mío como de ustedes. Gracias Papi, Gracias Mami.*

A MI HERMANO : *A tí Miguel, por estar siempre a mi lado, por aguantarme desde niños y por prestarme tus libros. A Liz, tu bebita, por motivarme la presencia de un nuevo miembro en la familia. Gracias Gol.*

A TI ALEJANDRA : *Por estar en un momento trascendental en mi vida, por tu constante cariño, apoyo y motivación, además de hacer divertida la realización de éste trabajo. Gracias amorcito.*

A la Q.F.B. Amanda Pliego por ayudarme a ser realidad una de mis metas y dedicarme parte de su tiempo.

Al Dr. Jorge González por ser una persona que me ayudó a estudiar y por dedicarme tiempo en los últimos momentos de la carrera.

A todas las instituciones a las que pertencí por ser parte del camino que he recorrido y que al mismo tiempo me vieron crecer.

I N D I C E

INDICE	1
INTRODUCCION	2
GENERALIDADES	4
<i>CANCER</i>	4
<i>INMUNOLOGIA DEL CANCER</i>	5
GENERALIDADES DE ESTAFILOCOCOS	7
<i>PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN</i>	9
<i>ESTRUCTURA ANTIGENICA</i>	10
<i>ESTRUCTURA DE LA PARED CELULAR</i>	11
<i>ENZIMAS ESTAFILOCOCCICAS</i>	12
<i>TOXINAS ESTAFILOCOCCICAS</i>	14
<i>INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS</i>	16
<i>INFECCIONES CLINICAS DE ESTAFILOCOCOS</i>	19
GENERALIDADES DE ANTIBIOTICOS	21
<i>ANTIBIOTICOS COMBINADOS</i>	23
<i>AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS</i>	25
<i>RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS</i>	30
<i>PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A ANTIBIOTICOS</i>	34
OBJETIVOS	36
HIPOTESIS	37
METODOS	38
RESULTADOS	43
TABLAS DE RESULTADOS	44
GRAFICAS DE RESULTADOS	49
ANALISIS DE RESULTADOS	54
CONCLUSIONES	58
BIBLIOGRAFIA.....	59

INTRODUCCION

El cáncer es una de las principales enfermedades que afecta a las poblaciones humanas en la actualidad. El cáncer por si mismo es un estado patológico en el que la inmunidad del paciente se ve comprometida, debido a esto se propician complicaciones por el establecimiento de infecciones oportunistas por parte de microorganismos que forman parte de la flora normal en individuos sanos.

Con el constante uso de antibióticos, como parte del tratamiento de quimioterapia en los pacientes, la flora normal tiende a la selección de cepas multirresistentes y entre los microorganismos más frecuentemente identificados están los estafilococos, tanto los Estafilococos Coagulasa Negativa y *Staphylococcus aureus*. Sus factores de virulencia, como coagulasas, proteasas y toxinas pueden complicar la enorme diversidad de síndromes infecciosos.

Recientemente han surgido cepas multirresistentes de estafilococos, lo que ha complicado el manejo de la terapia en las infecciones nosocomiales. La historia del tratamiento de las infecciones causadas por estas bacterias, se caracterizó en un principio por su rápida resistencia a la penicilina, presentándola también al poco tiempo a la meticilina y a otros antibióticos betalactámicos. Este fenómeno de resistencia llevó al uso de la vancomicina, antibiótico poco utilizado anteriormente debido a su toxicidad y efectos colaterales. Pero el constante uso de la vancomicina ha provocado desde hace pocos años el comienzo de la resistencia a este antibiótico, llevando al establecimiento de infecciones nosocomiales.

Las infecciones por estafilococos ocurren en pacientes que se enfrentan a factores de riesgo, como hospitalización prolongada, permanencia en unidades de cuidado intensivo y terapias continuas con antibióticos, como es el caso de los pacientes oncológicos.

En un hospital se cuenta con una gran cantidad de antibióticos disponibles y es confuso para el médico, el conocer a cada uno de los antibióticos de nueva introducción y es difícil el conocer la posología de ellos, recurriendo al de empleo más común o el de amplio espectro sin que ello signifique que sea el más adecuado.

De aquí la importancia de establecer un nuevo criterio de tratamiento con el uso combinado de antibióticos, respaldado por un antibiograma *in vitro* que evite que el médico recurra a establecer su propio tratamiento de manera empírica que podría dañar la integridad del paciente.

GENERALIDADES Y ANTECEDENTES

CANCER

El cáncer es una malformación celular que afecta a las células en su desarrollo y que se extiende por el organismo por efecto de la propia multiplicación de los tejidos afectados y también a través de los vasos sanguíneos y linfáticos. La invasión de un tejido sano por las células mal formadas se llama metástasis. Estos procesos se presentan de manera espontánea por mutaciones al azar o reordenamiento de genes, de modo alternativo, pueden ser inducidos por carcinógenos químicos, físicos o virales (1)

El cáncer afecta a los humanos de todas las edades y a una extensa variedad de órganos. La frecuencia de muchos de los cánceres aumenta con la edad, de tal forma que mientras más edad se tenga se corre más riesgo de contraer algún tipo de cáncer (1)

Se ha demostrado experimentalmente que la oncogénesis, se lleva a cabo por tres procesos que llevan a la neoplasia: inicio, promoción y progresión. El inicio se debe a la alteración del DNA por algún agente maligno al genotipo celular, la promoción es un proceso mediante el cual en la célula se altera la expresión de la información genética y la progresión es la evolución clonal de tumores establecidos y que origina manifestaciones fenotípicas. De esta manera, el cáncer es el estado final de un proceso de pasos múltiples que evolucionan por tiempos prolongados. Su desarrollo y comportamiento, en el huésped intacto, son dirigidos internamente por el programa renegado, e influenciados de manera

externa por factores microambientales como ambiente hormonal, riesgo vascular e inmunidad (2)

Existen secuencia genéticas que codifican para factores de crecimiento, receptores y proteínas reguladoras de la proliferación celular, dichos genes son los protooncogenes. Los protooncogenes se pueden dañar o volver irregulares por varios trastornos que ocasionan mutación o translocación a otros sitios en el genoma, si no se reparan estas alteraciones, pueden originar disfunción cualitativa o cuantitativa, de manera que los productos proteínicos son anormales en su configuración o se generan en exceso, lo que lleva a la célula a un estado proliferativo autónomo y el crecimiento autónomo de células transformadas de origen monoclonal, representa la base de la enfermedad maligna (2)

El concepto actual a lo que se conoce como cáncer es muy amplio, pero a grandes rasgos es conocido como un tumor a una neoplasia, a un tumor benigno a no invasivo, y el tumor maligno es invasivo por lo cual lleva a la metástasis (2,3). En lo que se refiere al tejido dañado se entiende lo siguiente: carcinoma se trata del tejido epitelial, sarcomas al tejido conectivo y músculo y las leucemias a las células hematopoyéticas (2,3,4).

INMUNIDAD CONTRA CANCER

La integridad del sistema inmunitario humano depende de la presencia de cantidades adecuadas de linfocitos funcionalmente competentes. Existen diversas manifestaciones clínicas de un trastorno en la inmunodeficiencia, tales trastornos pueden ser el incremento de infecciones y la incapacidad de eliminar con rapidez dichas infecciones, la diseminación

de un sitio local a sitios distantes y la aparición de infecciones oportunistas (3). Debido a esto, aquellas personas que corren más riesgo de contraer tumores son aquellas que sufren algún tipo de inmunodeficiencia y estas derivan de la ausencia o falla de las funciones normales (2).

La inmunología de los tumores es el estudio de propiedades antigénicas de las células transformadas y de las respuestas inmunitarias del huésped contra estas células tumorales (3,4).

Existe un concepto en el que el sistema inmune vigila constantemente el organismo para detectar y eliminar células anormales. Las regresiones infrecuentes de regresión espontánea de tumores, se adscriben a mecanismos inmunológicos y a la observación de respuestas inmunitarias dirigidas hacia el tumor mediante linfocitos y citocinas (2,3). La respuesta de los linfocitos T, es la más importante de las respuestas del huésped para el control de crecimiento de las células tumorales antigénicas que origina la muerte directa de células tumorales y la activación de otros componentes del sistema inmunitario. Los linfocitos T cooperadores tipo CD4, median su efecto por la secreción de citocinas para activar a otras células efectoras e inducen respuestas inflamatorias, además, los linfocitos T citotóxicos tipo CD8 también pueden secretar citocinas pero median sus efectos principalmente por lisis directa de las células tumorales. Los linfocitos B también participan en el control del crecimiento tumoral, al tener inmunoglobulina de superficie reaccionan con los antígenos del tumor, además, los linfocitos B pueden ser importantes en la fijación, procesamiento y presentación de antígenos tumorales para inducción de respuestas de células T contra el tumor (2,3,4)

GENERALIDADES DE ESTAFILOCOCOS

El nombre *estafilococo*, deriva del vocablo griego *staphyle* (un racimo de uvas) y de *coco* (un grano o baya), y fue introducido por los primeros investigadores para describir a los microorganismos que veían en el pus de las infecciones quirúrgicas (6). Los miembros del género *Staphylococcus* y *Micrococcus* están localizados con *Stomatococcus* y *Planococcus* en la familia *Micrococcaceae* (5). Los miembros del género *Staphylococcus* son cocos Gram-positivos de 0.5 a 1.5 μm de diámetro y se pueden agrupar en pares, tetradas, en cadenas cortas de tres o cuatro células, y en forma de racimos de uvas. En cultivos viejos se tiñen como Gram-negativos (5,6). Los *Staphylococcus* son no móviles, no formadores de esporas, son catalasa-positivos, y normalmente no tienen cápsulas o tienen una formación limitada de cápsula, además son anaerobios facultativos (5,6).

Los *Staphylococcus* tienen extensos hábitats, se pueden encontrar como flora normal en la piel y mucosas del hombre. Se han reportado la existencia de 32 especies del género *Staphylococcus* (6), siendo tres especies que se encuentran en el hombre las de mayor importancia clínica, las cuales son: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus saprophyticus* (5,6). Si *Staphylococcus aureus* es un patógeno muy significativo para el hombre, han aparecido estafilococos coagulasa-negativos patógenos que causan bacteremias nosocomiales (6,7). Por convención debido a la producción de coagulasa y su β -hemólisis en agar-sangre al *Staphylococcus aureus* se le conoce como coagulasa-positivo y a los demás estafilococos se les denomina como Estafilococos Coagulasa-Negativa (ECN) (5).

Los estafilococos crecen con facilidad en la mayor parte de los medios bacteriológicos bajo condiciones anaerobias o microaerofilicas. Crecen con mayor rapidez a 35°C , aunque se pueden desarrollar dentro de límites de temperatura (entre 6.5 y 46 °C) y la mayor parte de las cepas frescas aisladas producen pigmentos característicos, un pigmento amarillo dorado para *Staphylococcus aureus* y pigmentos blancos para las demás especies de estafilococos (20 – 25 °C). El pH óptimo es de 7 a 7.5 con un desarrollo que varía desde un pH de 4.2 a 9.3. Las colonias desarrolladas en medios sólidos son redondas, lisas, elevadas y resplandecientes. *Staphylococcus aureus* forma colonias de color gris a amarillo dorado intenso, las colonias de ECN son de gris a blancas. No se producen pigmentos de manera anaerobia o en caldo. Para el aislamiento primario de los materiales clínicos se recomienda el agar con sangre de oveja, no debe utilizarse sangre humana en la preparación de agar sangre porque contiene inhibidores o anticuerpos no específicos (5,6,7,8).

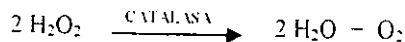
Fermentan con lentitud muchos carbohidratos y producen ácido láctico pero no gas. Estos microorganismos son relativamente resistentes a la desecación, a la luz, al calor húmedo y al cloruro de sodio al 9%, pero los inhiben con facilidad sustancias como hexaclorofeno en solución al 3% (5,6)

PRUEBAS DE IDENTIFICACION DE ESTAFILOCOCOS

Para la identificación del género, primero se tiene que aislar a las colonias sospechosas de estafilococos, y para contar con mayor seguridad de que se trata de éste género, se tienen que realizar observaciones de tinciones de Gram. En caso que se cuente con alguna duda, se puede recurrir a las distintas pruebas de identificación para diferenciar entre géneros y aun entre especies como son las siguientes:

Prueba de la Catalasa

La catalasa es una enzima que actúa sobre peróxido de hidrogeno (H_2O_2) para descomponerlo en oxígeno y agua. La catalasa es una hemoproteína muy similar a la hemoglobina, pero cuenta con el hierro en estado oxidado (Fe^{3+}). La reacción catalizada por la catalasa es



La aplicación principal de esta prueba es para diferenciar al género *Streptococcus* (-) del *Staphylococcus* (+). Para llevarla a cabo es necesario disponer, de peróxido de hidrógeno al 3% y un cultivo puro de 18 - 24 horas del microorganismo por probar, cuidando que no halla sangre ya que los eritrocitos pueden llevar a cabo esta reacción. El procedimiento se puede llevar a cabo en portaobjetos en el cual se coloca una asada del microorganismo y encima de esta una ó dos gotas de H_2O_2 al 3%, la reacción es tan rápida que bastan unos segundos para desprenderse de burbujas de O_2 para saber el resultado de la prueba (9).

Prueba de la coagulasa

La coagulasa es una enzima que posee una actividad similar a la protrombina, es decir, catalizar la conversión del fibrinógeno en fibrina sin la presencia de Ca^{2+} . Su mecanismo de acción indica que puede inducir la activación de un mecanismo alternativo a la coagulación, habilitando a un componente del plasma, conocido como factor reactivo de la coagulasa o FRC, para la conversión de fibrinógeno en fibrina.

Para llevar a cabo la prueba, se necesita adicionar asepticamente 0.1 ml de plasma citratado al 3.8% en un tubo de ensayo estéril, posteriormente se adicionan 0.1 ml de un cultivo líquido y puro del microorganismo en cuestión, se mezcla el tubo y se procede a incubar a 37 °C el tiempo necesario desde 30 minutos hasta 24 horas para observarse redes de fibrina o de un coágulo (10).

Esta prueba se considera positiva si ocurre cualquier grado de coagulación visible. Si la prueba es positiva nos lleva hacia la diferenciación de especie, *Staphylococcus aureus*, si el resultado es negativo nos lleva a la identificación de Estafilococos Coagulasa Negativa.

ESTRUCTURA ANTIGENICA

Los estafilococos contienen polisacáridos y proteínas antigénicas, lo mismo que otras sustancias importantes de la estructura de la pared celular. El peptidoglucano, un polímero polisacárido que contiene subunidades enlazadas, es el constituyente del exoesqueleto de la pared celular. Es importante en la patogenia de las infecciones: desencadena la

producción de interleucina-1, y anticuerpos opsonicos en los monocitos, además, puede ser un agente quimioatrayente de los leucocitos polimorfonucleares. tiene actividad de tipo endotoxínico y activa al complemento (6.7)

La respuesta fagocítica del huésped es un factor crucial en la determinación del comienzo y el resultado de las infecciones estafilocócicas. En este proceso de reconocimiento del huésped y de la inmunidad son determinantes principales los antígenos celulares del estafilococo, en especial los de superficie. Pueden producir enfermedad tanto por su capacidad de multiplicarse y extenderse con amplitud por los tejidos, como por su producción de enzimas y toxinas (7.8)

ESTRUCTURAS DE LA PARED CELULAR ESTAFILOCOCCICA

1 CAPSULA.

Inhibe la opsonización y la fagocitosis.

Protege frente a la destrucción por los leucocitos mediada por complemento.

2 PEPTIDOGLUCANO.

Da estabilidad osmótica

Estimula la producción de pirógenos endógenos.

Quimioatrayente para los leucocitos.

Inhibe la fagocitosis y la quimiotaxis.

3 PROTEINA A.

Se une a receptores Fc de IgG1, IgG2, IgG4.

Inhibe la opsonización y la fagocitosis

Quimioatrayente para los leucocitos

Anticomplemento

4 ACIDO TEICOICO

Regula la concentración catiónica en la membrana celular

Receptor para bacteriófagos

Sitio de adherencia para receptores en superficies mucosas.

5 MEMBRANA CITOPLASMICA

Barrera osmótica.

Regula el transporte hacia y desde la célula.

Localización de enzimas biosintéticas y respiratorias.

(5,6,7,8)

ENZIMAS ESTAFILOCOCCICAS

1. **COAGULASA.** Proteína de tipo enzimático que coagula el plasma oxalatoado o citratoado en presencia de un factor contenido en muchos plasmas. Forma una capa de fibrina alrededor del absceso y de esta forma protege al microorganismo de la fagocitosis. Se producen dos tipos :

- a) *Unida a pared celular*. Forma coágulos al contacto con el plasma catalizando el paso de fibrina a fibrinógeno - actividad similar a la de la protrombina - , sólo se presenta en *Staphylococcus aureus*.
- b) *Libre*. Interactúa con el factor plasmático globulínico formando un factor similar a la trombina que convierte el fibrinógeno en fibrina.

2. CATALASA. Enzima que cataliza la conversión de peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno
3. HIALURONIDASA. Hidroliza los ácidos hialurónicos o mucopolisacáridos de la matriz celular propiciando la diseminación de *Staphylococcus aureus* en los tejidos
4. ESTAFILOQUINASA (fibrinolisisina) . Disuelve los coágulos de fibrina favoreciendo la infección
5. LIPASAS. Disuelven los lípidos favoreciendo la diseminación en las capas superficiales y subcutáneas de la piel.
6. PENICILINASAS. Son β -lactamasas que se codifican en plásmidos transmisibles. Actualmente más del 90% de las cepas de estafilococos son resistentes a penicilina mediante este mecanismo

TOXINAS ESTAFILOCOCCICA:

- a TOXINA ALFA. Proteína codificada en el cromosoma y en plásmidos. La toxina es citolítica para la mayoría de las células.
Mecanismo de acción: No es muy comprobado aún, al parecer la toxina se inserta en zonas hidrofóbicas de la membrana con alteración de la integridad de la membrana. Permite la penetración de las bacterias a la célula y así su diseminación.
- b TOXINA BETA. Llamada también esfingomielasa C. Cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana.
- c TOXINA DELTA. Actividad citolítica. Altera las membranas como los detergentes, es decir, cambiando las cargas y formación de micelas.
- d TOXINA DELTA. Liza los glóbulos rojos de diferentes especies.
- e LEUCOCIDINA. Tiene dos componentes el F y el S, por separado no causan ninguna acción patógena. Juntos producen cambios estructurales en la membrana celular de leucocitos.
- f TOXINA EXFOLIATIVA. Produce el síndrome de la piel escaldada estafilocócica. Existen dos tipos de toxina: La toxina A es termoestable (100°C, 20 min) con DNA cromosómico y la toxina B es lábil (60°C, 30 min) con DNA plasmídico.

- g. ENTEROTOXINAS. Existen por lo menos seis toxinas solubles designadas de la A a la F y son producidas por casi 50% de las cepas de *Staphylococcus aureus* aunque también por algunas de *Staphylococcus epidermidis*. Son termoestables (100°C por 30 min). Se producen cuando los estafilococos crecen en alimentos con carbohidratos y proteínas
- h. TOXINA I DEL SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO. Exotoxina con diversos y pronunciados efectos inmunológicos. *Staphylococcus aureus* está asociado con el síndrome del shock tóxico (SST), un trastorno severo y a menudo fatal caracterizado por múltiples alteraciones orgánicas. Inducen la expresión del receptor IL-2, la proliferación de linfocitos T humanos y la estimulación de la síntesis de IL-1 por los monocitos humanos.

(5.6.7,8)

INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS

La gran diversidad de condiciones físicas y químicas presentes en los diferentes medios ambientes da como resultado la segregación de los microorganismos en los distintos nichos, que dependen de la disponibilidad de nutrientes, temperatura, humedad, y de otras condiciones (6).

Los seres humanos son blanco constante de microorganismos que ocupan el medio ambiente. Sin embargo, los seres humanos no son un hábitat favorable para la mayoría de estos microorganismos porque deben competir con la flora comensal ya adaptada al ser humano (6). Los microorganismos que constituyen la flora normal, deben superar las barreras para la colonización producidas por mecanismos inmunitarios locales. Las infecciones que ocurren como resultado de anomalías en las defensas del huésped se denominan oportunistas. Estas infecciones pueden ser causadas por patógenos definidos o por otros de baja virulencia, como los que constituyen la flora normal del cuerpo. La infección oportunista puede ocurrir como una complicación de los mecanismos de defensa anormales o como resultado de varios factores iatrogénicos o nosocomiales. La internación hospitalaria lleva a la adquisición de una nueva flora, gran parte de la cual puede estar constituida por patógenos. Muchos de los procedimientos realizados en pacientes hospitalizados conducen a la colonización y a una sobreinfección potencial (6,11).

Las infecciones nosocomiales o adquiridas en el hospital constituyen una preocupación particular de los profesionales de la salud. Estas enfermedades son transmitidas a los pacientes por el personal del hospital y por otros pacientes o también puede surgir de la

flora endógena del propio paciente (12,13). Los modos de adquisición incluyen tratamientos quirúrgicos, catéteres intravenosos o vesicales permanentes, tubos endotraqueales, líquidos intravenosos y todo equipo utilizado para la asistencia respiratoria. De particular importancia es la adquisición aparentemente inocua de microorganismos patógenos u oportunistas en la diversidad de la flora normal que predispone a los individuos comprometidos a una posterior invasión por sus propios microorganismos nativos. Esto es cierto de manera particular en los pacientes posoperatorios y en los sujetos tratados con antibióticos, fármacos inmunosupresores o agentes antineoplásicos (12,13)

El uso de antibióticos en los hospitales predispone a la selección de microorganismos resistentes que pueden pasar de una forma inadvertida de un paciente a otro por los mecanismos dichos anteriormente descritos (11,12)

La terapia parenteral requiere frecuentemente accesos endovenosos para la administración de líquidos, nutrientes y medicamentos, que son fundamentales para la medicina moderna. Sin embargo, su uso no está libre de riesgos, como dolor, lesiones vasculares, hemorragias y, principalmente, los de tipo microbiológico, que pueden conducir a problemas locales como infección en el sitio de inserción, además de flebitis o generales como bacteremia (14)

La tasa de contaminación de catéteres venosos es muy variable, y de acuerdo a los estudios informados, va de 2 a 35% (15,16). Estas complicaciones infecciosas se inician al parecer, de la colonización del catéter por microorganismos que tienen la capacidad de adherirse a su superficie. El género *Estafilococos* *Coagulasa* *Negativo* producen polisacáridos que facilitan la adherencia de la bacteria en los materiales de plástico como

los catéteres , lo que los hacen junto con *Staphylococcus aureus* los microorganismos causantes en más de la mitad de los casos de las contaminaciones de las infecciones intrahospitalarias (16).

Por ello, el material para su elaboración ha evolucionado y, actualmente el teflón y más recientemente el poliuretano han desplazado a los plásticos y tienen además propiedades antiadherentes, aplicación más sencilla, reblandecimiento intravascular y memoria elastomérica que le permite recuperar su forma ante acomodamientos (17).

Los pacientes oncológicos constituyen una población que es susceptible a diversas infecciones y que está condicionada por una variedad de factores. Los tratamientos antineoplásicos pueden dar origen a severas inmunosupresiones y aunque el deterioro de más de un linaje de defensas del paciente puede ocurrir, las infecciones pueden ser atribuidas a una deficiencia particular. Los factores de mayor riesgo para las infecciones incluye granulocitopenia y defectos en la inmunidad mediada por células o de la inmunidad humoral. El tratamiento de infecciones bacterianas ha comenzado a ser más efectiva con el uso de antibióticos de amplio espectro , aunque el problema de las cepas multirresistentes es una problemática actual que se debe de ver hacia futuro (18)

De esta forma, el personal médico y de enfermería debe estar consciente del papel de los antibióticos y de la transmisión de persona a persona en la génesis de las infecciones adquiridas en el hospital. Con el establecimiento de los programas de vigilancia en algunas instituciones del país, se puede tratar de controlar esta problemática (19).

INFECCION CLINICA DE ESTAFILOCOCOS

Epidemiología. El estafilococo es un componente normal de la microflora humana nativa y es transportado de manera asintomática en diferentes partes del cuerpo. Su transmisión desde esos sitios causa la enfermedad, que puede ser endémica o epidémica. En el portador libre de síntomas el *Staphylococcus aureus* se encuentra en varias partes del cuerpo, pero las narinas anteriores constituyen el mayor reservorio de la infección y fuente de la enfermedad. Las lesiones pueden desarrollarse hasta después del alta de estancia hospitalaria. Los recién nacidos y los pacientes con infecciones en sus heridas posquirúrgicas pueden transmitir las cepas de estafilococos a la comunidad (6,8,11,12)

El *Staphylococcus epidermidis* es un huésped específico de los seres humanos, es parte de la microflora normal de la piel, así el hombre sirve como fuente exógena de contaminación para la infección de otros y como una fuente endógena. Casi todas las infecciones causadas por *Staphylococcus epidermidis*, son adquiridas en el hospital como resultado de la contaminación de un sitio quirúrgico por los microorganismos provenientes de la piel del paciente o de su nasofaringe o del personal del hospital. Tiene predilección peculiar por los cuerpos extraños como catéteres y prótesis, lo que es el paso inicial en la patogenia de la infección (6,11,12).

El *Staphylococcus saprophyticus* se encuentra sobre la piel normal y en la flora periuretral y uretral, pero de manera transitoria y en pequeñas cantidades. Es causa común de infecciones del tracto urinario en las mujeres jóvenes sexualmente activas, como

segunda causa después de *Escherichia coli*. Se presentan en menor frecuencia en hombres que en mujeres y por lo general en pacientes mayores de 50 años (6.11).

Inmunidad. Los seres humanos son muy resistentes a las infecciones por estafilococos. Es preciso necesaria la introducción de millones de microorganismos para generar respuesta observable. La mayor parte de la gente adulta poseen anticuerpos séricos contra un cierto número de antígenos y toxinas de la pared celular de los microorganismos que constituyen la flora natural, pero ninguno de ellos brinda completamente protección por completo contra la infección de *Staphylococcus aureus*. Los niveles de anticuerpos IgM e IgG, contra peptidoglucano y ácido teicoico en general se encuentran elevados en las infecciones estafilocócicas más severas de los tejidos profundos (6).

Transmisión.

- Persona a persona por contacto directo o mediante fómites.
- Intoxicación alimentaria, sobre todo en lácteos, contaminados con microorganismos productores de toxina termoestable.
- Neumonía : aspiración de secreción orales.
- Endocarditis : contaminación con microorganismos en una válvula cardíaca lesionada o artificial.
- Inoculación a través de dispositivo protésico, catéteres, cortocircuitos, articulaciones protésicas.

¿Quién está en riesgo?

- Pacientes hospitalizados con traumatismos o después de la cirugía, con cuerpos extraños que actúan como foco de infección.
- Pacientes hospitalizados con catéteres, cortocircuitos, articulaciones protésicas o implantes de válvulas cardíacas
- Pacientes tratados con antibióticos que suprimen la flora normal.

GENERALIDADES DE ANTIBIOTICOS

Existen diferencias farmacocinéticas entre los diversos tipos de antibióticos, que son relevantes en el manejo de los pacientes con infecciones. Cuando se selecciona un antibiótico deben considerarse varios factores entre los cuales se encuentra su actividad *in vitro*, que orienta al médico acerca de si el medicamento elegido actúa sobre el o los microorganismos que infectan a un paciente. De la misma manera, deben tomarse en cuenta otros factores como son las propiedades farmacocinéticas del fármaco, si el paciente está inmunodeprimido, si el organismo responsable de la infección es resistente o puede desarrollar resistencia al antibiótico, así como la posibilidad de que se presenten interacciones farmacológicas con otras sustancias (20).

La farmacocinética puede dividirse en cuatro áreas: absorción, distribución, metabolismo y eliminación. En general, la mayoría de las infecciones son tisulares; en consecuencia, la penetración de los antibióticos a los tejidos es uno de los factores que tiene mayor correlación con su eficacia. El metabolismo también es importante por la posibilidad de que

se presenten interacciones con otros fármacos. La eliminación, ya sea hepática o renal, es sin duda otro factor a considerar; sin embargo, la penetración tisular es la característica que marca la diferencia entre las principales clases de antibióticos (20)

La penetración tisular es importante por tres razones. En primer lugar, para que un antibiótico sea eficaz debe llegar al sitio de la infección. En segundo lugar, la penetración tisular de los fármacos es un factor que puede favorecer su toxicidad. El grado de entrada de los antibióticos a los tejidos es un factor que determina su régimen de dosificación (19)

Para diferenciar entre las diversas clases de antibióticos, se debe comprender las divisiones anatómicas del organismo desde el punto de vista farmacocinético. En este sentido puede hablarse de tres compartimientos. El primero es el torrente sanguíneo, es decir, el espacio vascular en donde el antibiótico es inyectado o absorbido, y donde puede unirse o no a las proteínas séricas. El segundo compartimiento lo constituye el espacio intersticial, sitio que el antibiótico tiene que alcanzar para poder llegar a las células. El espacio intersticial es en realidad extravascular y extracelular, pero en términos de distribución se considera que la mayoría de los antibióticos atraviesan libremente las paredes de los vasos sanguíneos y así alcanzan este espacio. Así pues, suele dividirse al espacio extracelular en un espacio intersticial y un espacio vascular. El tercer compartimiento, y tal vez el más importante, es el espacio intracelular. La razón por la que éste puede considerarse como el más importante, es porque en la mayoría de los tejidos mamíferos constituye el 75% del espacio total, en tanto que sólo alrededor de un 20 a un 25% está representado por el espacio extracelular (20).

El concepto más importante en que se basa la terapia con antibióticos es la toxicidad selectiva, esto quiere decir que se trata de una inhibición selectiva de la proliferación del microorganismo sin causar daño al huésped. Para tal efecto, se aprovecha las diferencias entre metabolismo y estructura del microorganismo y las características correspondientes de las células humanas. En el microorganismo pueden ser cuatro los sitios importantes que difieren lo suficiente de la célula humana, como para servir de base para la acción de fármacos eficaces en la terapia con antibióticos: la pared celular, los ribosomas, los ácidos nucleicos y la membrana plasmática (21).

Dependiendo de la situación clínica, se puede utilizar un agente bactericida en lugar de uno bacteriostático. Las características de un agente bacteriostático se basan en que las bacterias pueden proliferar nuevamente cuando el medicamento se suspende y que se requieren los mecanismos de defensa del huésped, como la fagocitosis para destruir a las bacterias. En tanto, los agentes bactericidas tienen utilidad especial en ciertas infecciones, por ejemplo, aquellas que de inmediato amenazan la vida y en aquellas situaciones en que se tienen disminuidas las defensas inmunológicas (21).

ANTIBIOTICOS COMBINADOS

La quimioterapia por combinación se utiliza quizá con mayor frecuencia en el tratamiento empírico de infecciones, en el cual no se ha identificado o es imposible detectar el microorganismo causal. En las situaciones mencionadas, la terapéutica se orienta a escoger antibióticos con espectro contra microorganismos que muy probablemente intervienen. La selección de los antimicrobianos debe basarse en el juicio clínico del

médico que refleja sus conocimientos de los signos y los síntomas de diversas enfermedades infecciosas; la microbiología de ellas y el espectro antibiótico de los fármacos disponibles. Si subsiste la duda en cuanto al microorganismo infeccioso y el cuadro es muy grave, no sería recomendable que se continuara con el compuesto de más amplio espectro (20,21).

Es importante que los terapeutas comprendan los posibles aspectos negativos de las combinaciones de los antimicrobianos. Las más manifiestas serían el peligro de la toxicidad por dos medicamentos o más, o aparición de microorganismos resistentes a antibióticos que tal vez eran innecesarios, y el mayor costo para los pacientes (20,21).

El empleo de combinaciones de antimicrobianos se ha propuesto como una forma de evitar la aparición de mutantes resistentes durante la antibioticoterapia. Si una combinación de antibióticos tiene acción bactericida más rápida que cualquiera de los fármacos solos, el resultado se denomina sinergismo. Si la velocidad bactericida de las combinaciones es menor que la que le correspondería a uno u otros medicamentos solos la califica la situación de antagonismo. Si el efecto bactericida posee la misma rapidez que el del compuesto más bactericida, el resultado se califica de indiferencia (20,21).

El uso combinado de dos antibióticos o más tiene que ser aplicado en situaciones específicamente definidas. La selección de los fármacos para la combinación adecuada exige conocer sus posibilidades de interacción. Las interacciones de esa índole pueden tener consecuencias en el microorganismo y en el huésped. Sin embargo, existen algunos casos en que comúnmente se administran dos o más antibióticos :

1. Para tratar infecciones graves antes de conocer la identidad del microorganismo
2. Para lograr un efecto inhibitor sinérgico contra ciertos microorganismos.
3. Para prevenir la aparición de microorganismos resistentes.

Dos fármacos pueden interactuar de varias maneras. En general son indiferentes uno de otro, es decir son sólo aditivos. A veces se produce una interacción, en donde el efecto de los dos medicamentos juntos es notablemente mayor que la suma de los dos actuando por separado. El tercer caso, que se presenta rara vez, el efecto de ambos medicamentos juntos es antagónico y esto resultaría en una acción mucho menor que la suma de sus actividades aisladas (21)

AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS

El antimicrobiano ideal empleado con propósitos quimioterapéuticos se debe caracterizar con las siguientes propiedades:

- 1) La toxicidad selectiva que debe inhibir o destruir al patógeno sin dañar al huésped.
- 2) Debe tener acción más bactericida que bacteriostática.
- 3) Los microorganismos susceptibles no se vuelvan genética o fenotípicamente resistentes.
- 4) Que sean efectivos contra un amplio espectro de microorganismos que se encuentran con mayor frecuencia en la práctica clínica.
- 5) No debe ser alergénico ni tampoco debe causar efectos colaterales adversos por la administración continua de grandes dosis.
- 6) Debe permanecer activo en presencia de plasma, líquidos corporales o exudados.

7) El agente debe ser hidrosoluble y estable y los niveles bactericidas en el organismo deben alcanzarse con rapidez y mantenerse por periodos prolongados (20,21)

Mecanismos de acción. La actividad inhibidora de los agentes quimioterapéuticos está dirigida hacia un número de sitios vulnerables de la célula bacteriana. Estos agentes interfieren en :

- 1) La síntesis de la pared celular.
 - 2) La función de la membrana
 - 3) La síntesis proteica
 - 4) El metabolismo de los ácidos nucleicos
 - 5) Las reacciones enzimáticas claves
- Puede existir un cierto número de estadios entre el efecto inicial o primario de la droga y la consiguiente muerte de la célula. Además, algunos agentes pueden tener más de un sitio primario de ataque o mecanismo de acción (21)

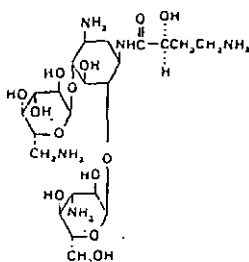
ANTIBIOTICOS UTILIZADOS

Los antibióticos utilizados en el presente trabajo fueron manejados de manera individual y en combinaciones entre ellos como se muestra más adelante. Dichos antibióticos son los siguientes:

A)AMIKACINA

La amikacina pertenece al grupo de los aminoglucósidos, inhiben la síntesis proteínica de los microorganismos en valores bactericidas, la destrucción de la bacteria depende de la concentración, y cuanto más alta sea ésta mayor es la rapidez bactericida. El

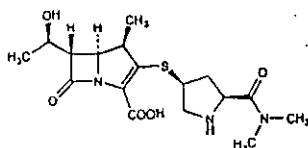
sitio de acción primaria de los aminoglucósidos es la subunidad ribosómica 30 S que consiste en 21 proteínas y una sola molécula de RNA de 16S (26). Los aminoglucósidos perturban el ciclo normal de la función ribosómica al interferir en el inicio de la síntesis protéica. Otro efecto de los aminoglucósidos es su capacidad de inducir "lectura errónea" de la plantilla de mRNA, y con ello se incorporan aminoácidos incorrectos en las cadenas de polipéptido en crecimiento. Su acción contra casi todas las bacterias Gram-positivas es limitada, debido a que los aminoglucósidos difunden por medio de canales acuosos formados por porinas, que son proteínas que se encuentran en la membrana externa de bacterias Gram-negativas y de este modo penetran en el espacio periplásmico (27). Son relativamente tóxicos en comparación contra otra clase de antibióticos, tienen la capacidad de producir toxicidad reversible e irreversible de tipo vestibular y renal. La amikacina es el aminoglucósido de actividad antimicrobiana de más amplio espectro en todo el grupo, y por su resistencia a las enzimas que inactivan aminoglucósidos, es especialmente útil en hospitales que prevalecen microorganismos resistentes a gentamicina (22).



Estructura química de la *amikacina*

B) MEROPENEM

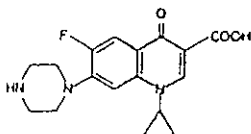
El meropenem, se asemeja a otros antibióticos β -lactámicos, se une a proteínas ligadoras de penicilina, entorpece la síntesis de la pared bacteriana y causa muerte de microorganismos sensibles. Es muy resistente a la hidrólisis por parte de casi todas las β -lactamasas. Es un derivado dimetilcarbamoil pirolidinil de la tienamicina, su acción *in vitro* es muy activo contra diversas bacterias, a diferencia del imipenem que no se absorbe después de ingerirlo, sino que es hidrolizado rápidamente por una dipeptidasa que está en el borde en cepillo de la porción proximal del túbulo renal (28), no necesita administrarse junto con cilastatina porque no es sensible a la dipeptidasa renal. Muestra una excelente actividad bactericida contra numerosas bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobias. A pesar de que algunas cepas de estafilococos resistentes a meticilina son sensibles, muchas no lo son. Las reacciones adversas más comunes son náuseas y vómito, se han observado también convulsiones, en particular, cuando se usan dosis elevadas en pacientes con lesiones de SNC y a quienes tienen insuficiencia renal. Las personas alérgicas a otros antibióticos β -lactámicos pueden tener reacciones de hipersensibilidad. La combinaciones terapéuticas de antibióticos parecen tener utilidad en el tratamiento de infecciones mixtas por microorganismos nosocomiales (23).



Estructura química del *meropenem*

C) CIPROFLOXACINA

La ciprofloxacina es una fluoroquinolona, y está dentro de los grupos de antimicrobianos sintéticos como lo son las quinolonas. Actúa inhibiendo la topoisomerasa IV, una enzima que desenrolla el DNA durante la replicación, de aquí que se trate de un bactericida (29). Pueden causar efectos secundarios adversos, en especial irritación gastrointestinal, cefaleas y mareos (24). Es muy efectiva en infecciones de vías urinarias contra bacterias Gram (-).

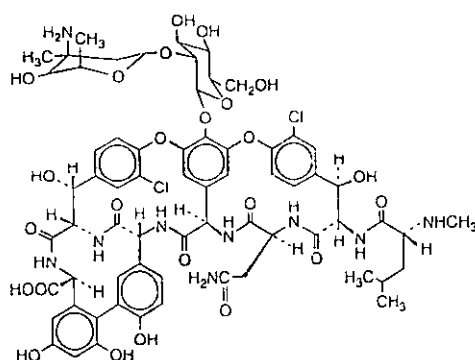


Estructura química de la *ciprofloxacina*

D) VANCOMICINA

La vancomicina es un glucopéptido tricíclico complejo. Es activa fundamentalmente contra las bacterias grampositivas. La vancomicina inhibe la síntesis de la pared celular en bacterias sensibles al unirse con las terminaciones D-alanil-D-alanina de alta afinidad de las unidades precursoras aprietales (30). El fármaco posee efecto bactericida rápido en microorganismos en fase de división. Se distribuye comercialmente como clorhidrato de vancomicina para uso intravenoso, debe utilizarse solo para combatir infecciones graves y es particularmente útil en las causadas por estafilococos resistentes a meticilina, es

extraordinariamente útil en infecciones estafilocócicas graves en sujetos alérgicos a penicilinas y cefalosporinas. El tratamiento con vancomicina es eficaz si hay una infección estafilocócica diseminada u otra localizada en una derivación en un individuo con nefropatía irreversible, a quien se practica hemodiálisis o diálisis peritoneal como método de sostén. Las reacciones adversas más notables han sido ototoxicidad y nefrotoxicidad (25).



Estructura química de la *vancomicina*

RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS

Numerosas infecciones hospitalarias se deben a microorganismos multirresistentes. Dentro de las principales causas que propician el incremento de la probabilidad de seleccionar mutantes resistentes, están (31):

- Algunos médicos usan múltiples antibióticos cuando uno sería suficiente, prescriben tratamientos innecesarios de manera prolongada con antibióticos, los emplean en infecciones que se resuelven de manera espontánea por lo que no son necesarios y se exceden en su uso profiláctico antes y después de cirugía.

- En muchos países, como México, los antibióticos se expenden sin receta al público general, esta práctica estimula el consumo inapropiado e indiscriminado de medicamentos.
- Los antibióticos se usan en la alimentación animal para prevenir infecciones y favorecer el crecimiento. Esto selecciona microorganismos resistentes en los animales y puede contribuir a la acumulación de microorganismos resistentes en el hombre.

Uno de los principales problemas que se presenta cuando se da terapia con antibióticos es la resistencia a uno o varios antibióticos. Los tres principales mecanismos que median la resistencia bacteriana a fármacos son (31) :

- 1 Las bacterias producen enzimas que inactivan al fármaco. por ejemplo, las beta lactamasas inactivan penicilinas y cefalosporinas por incisión de su anillo betalactámico.
- 2 Las bacterias sintetizan objetivos modificados, contra los cuales el medicamento no tiene efecto.
3. Las bacterias alteran su permeabilidad de modo que no se logra una concentración intracelular eficaz del fármaco.

La mayor parte de la resistencia a fármacos se debe a un cambio genético en el microorganismo, ya sea una mutación cromosómica o la adquisición de un plásmido o un trasposón (32). Actualmente son preocupantes los patógenos gram-positivos como

Staphylococcus aureus, Enterococos, y Estafilococo Coagulasa Negativa, ya que están aumentando la resistencia a diversos antibióticos.

Estafilococos Coagulasa Negativa (ECN). Con el aumento reciente en el número de bacteremias causadas por ECN, ha venido un incremento en la resistencia a los antibióticos, como resultado de la producción de β -lactamasa y otros mecanismos de resistencia. Existen datos (1990-1992) del NNIS (*National Nosocomial Infections Surveillance*), indican que más del 50% de estos patógenos son resistentes a la meticilina (28). lo que se ha confirmado con posteriores estudios. Una consecuencia de este aumento en la incidencia de bacterias resistentes a la meticilina, es el uso empírico de la vancomicina (35). El aumento de este antibiótico ha conducido a un aumento de la resistencia a la misma, no solamente entre ECN sino también en *Staphylococcus aureus* (34,35,36,37). Casi el 70% de ECN, en pacientes hospitalizados, son resistentes a la oxacilina y otros fármacos activos contra gram-positivos, incluyendo eritromicina, clindamicina, tetraciclinas, trimetropim-salfametoxazol, y cloranfenicol (37).

Staphylococcus aureus. El índice de producción de penicilinas por el *Staphylococcus aureus* es actualmente tan grande, que solamente del 5 al 10% de *S. aureus* son ahora susceptibles a penicilina, carboximeticilina (ticarcilina), y aminopenicilinas (ampicilinas). Sin embargo, estas cepas resistentes han sido usualmente susceptibles a otros β -lactámicos, tales como oxacilina, meticilina, la mayoría de las cefalosporinas. Recientemente, los ORSA y MRSA (*Oxacillin Resistent Staphylococcus aureus* , *Meticillin Resistent Staphylococcus aureus*) que son un problema particular de pacientes hospitalizados,

también ha comenzado a incrementarse. De acuerdo con los datos del NNIS, en 1975 la proporción de MRSA era solamente del 2.4%, pero en 1991 se elevó al 29%. La resistencia en MRSA generalmente está mediada por una PBP (*Penicillin Bond Protein*) alterada (PBP-2), pero también puede ser transferida por fragmentos de DNA extracromosomal. La aparición de la resistencia a la vancomicina es un hecho actual, que preocupa por tratarse del medicamento alterno para casos de resistencia a otros antibióticos (34,35,36,37)

Mecanismos de resistencia de estafilococos. La mayoría de las bacterias contienen las proteínas ligadoras de penicilina, pero los antibióticos β -lactámicos no destruyen o ni siquiera inhiben a todas las bacterias, y operan algunos mecanismos de resistencia de los microorganismos patógenos a tales medicamentos. El microorganismo puede generar resistencia intrínseca por diferencias estructurales en las PBP que son los objetivos de tales fármacos. Aún más, es posible que una cepa sensible adquiriera resistencia del tipo mencionado por la generación de PBP de alto peso molecular, con menor afinidad por el antibiótico. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina lo ha sido por adquisición de PBP adicional de alto peso molecular a través de un trasposón de otro microorganismo, con una baja afinidad por todos los antibióticos β -lactámicos. También se encuentra el gen que codifica esta nueva PBP en la resistencia de los ECN a la penicilina, y es lo que explica tal situación (38).

Cuando tal situaciones se presentan, se considera a la vancomicina el medicamento de reserva para pacientes gravemente enfermos o para infecciones causadas por organismos resistentes a penicilina, cefalosporina u otros antibióticos. Pero un problema que ya se ha

detectado es la aparición de resistencia a este antibiótico (39), y afortunadamente la resistencia no se debe a la adquisición de los genes *van A* o *van B*. Los genes de resistencia de los enterococos, se ha demostrado una acumulación de componentes en la pared celular de cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a vancomicina, así como aumento de la unión a material de la pared celular (40). Sin embargo, se ha demostrado *in vitro* que la resistencia en estafilococos se puede adquirir por la transferencia de los genes enterocócicos resistentes a vancomicina. A través de la conjugación mediada por plásmidos, los genes *van A* se han transferido de enterococos a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus haemolyticus* (41).

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A ANTIBIOTICOS

Las infecciones infecciosas son una gran causa de mortalidad en pacientes hospitalizados. Su diagnóstico es una tarea que se debe realizar con gran rapidez en los laboratorios de microbiología para determinar el agente etiológico responsable de la infección y tratar de guiar la terapia adecuada para erradicar la infección. En la mayoría de las situaciones, la prueba de difusión en discos o macrodilución en caldo, son las adecuadas para guiar el tratamiento clínico. La ventaja de las pruebas de dilución es que brindan mayor información cuantitativa y pueden aplicarse a un mayor número de aislamientos que las pruebas de difusión, aunque esta es la prueba más común por su sencillez. La elección del método depende de las necesidades y de los recursos disponibles (42,43).

La prueba de susceptibilidad por difusión en discos consiste en que tan pronto el disco impregnado en antibiótico se pone en contacto con la superficie húmeda del agar, el agua es absorbida por el papel del filtro y el antibiótico difunde al medio que lo rodea. El promedio de extracción del antibiótico del disco es mayor que su difusión hacia el medio, de modo que la concentración inmediata adyacente al disco puede exceder a la del disco mismo. El procedimiento de la difusión del disco ha sido estandarizada previamente en cepas de crecimiento rápido (42,43). El diámetro de la zona inhibida, corresponde casi siempre, a una relación inversamente proporcional a la MIC (*Concentración Mínima Inhibitoria*, que se define como la concentración más baja del fármaco que inhibe la proliferación del microorganismo), existiendo tablas de resultados de diámetros de los halos de inhibición que corresponden a si la cepa es sensible, resistente o de resistencia intermedia (42).

En la prueba de macrodilución en caldo, se preparan diluciones seriadas del agente antimicrobiano en caldo o en agar, después de lo cual se agrega una suspensión bacteriana normalizada., se utiliza un tubo control que no contiene antibiótico y se inocula cada tubo con una suspensión calibrada del microorganismo en estudio y se incuban a 35°C durante 18 – 24 horas. Al final del período de incubación, los tubos se examinan visualmente controlando la turbidez (42,44). El medio suele ser Mueller-Hinton, aunque también se han utilizado otros medios, como los resultantes de los digeridos de soya, triptosa-fosfato, nutriente, Eugon, infusión cerebro-corazón, etc, en el presente estudio el medio fue de caldo de tripticase-soya. El inóculo en este método es del orden de 10^5 a 10^6 UFC/mL. Se pueden utilizar diluciones de cultivos de 4 a 6 horas para comparar con la turbidez de un estándar 0.5 de MacFarland (45).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL :

- Proponer el tratamiento de elección y alternativo para infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* y Estafilococos Coagulasa Negativa multirresistentes, a partir de 30 cepas representativas de infecciones nosocomiales aisladas de pacientes oncológicos del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVOS PARTICULARES :

- Establecer las combinaciones de antibióticos de empleo terapéutico que sean capaces de eliminar infecciones causadas por Estafilococos multirresistentes representativos.
- Evaluar los patrones de sensibilidad a cuatro combinaciones diferentes combinaciones de Amikacina, Meropenem, Ciprofloxacina y Vancomicina de 30 cepas multirresistentes representativas de estafilococos de pacientes oncológicos.
- Determinar cuál de las cuatro combinaciones es la mejor para inhibir el desarrollo bacteriano de 30 cepas multirresistentes representativas.

HIPOTESIS

H₀ : Si las 30 cepas de estafilococos multirresistentes representativas son sensibles a alguno de los antibióticos Amikacina, Vancomicina, Meropenem y Ciprofloxacina, entonces debe existir una combinación entre dos de ellos que logre inhibir el crecimiento de manera notoria.

H₁ : En el caso de que las 30 cepas de estafilococos multirresistentes representativas no sean sensibles a alguno de los antibióticos Amikacina, Vancomicina, Meropenem y Ciprofloxacina, entonces no existe una combinación entre dos de ellos que logre inhibir su crecimiento de manera notoria.

MÉTODOS

ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS:

1. Amikacina
2. Meropenem.
3. Ciprofloxacina.
4. Vancomicina.

MEDIO DE CULTIVO UTILIZADO:

Medio líquido Agar Tripticase-Soya . DIBICO, pH 7.3, No. Cat. 1042-A, Reg. No. 0174R84SSA. Esterilizado previamente en autoclave.

MATERIAL UTILIZADO:

- Tubos de vidrio de 13 x 100 mm.
- Matraces aforados de 50 y 100 mL.
- Cajas Petri de vidrio de 10 cm.
- Jeringas estériles de 1 mL.
- Pipetas estériles de 2 mL desechables.
- Asa bacteriológica
- Mechero
- Incubadora a 35°C.
- Turbidímetro.
- Balanza Analítica.
- Autoclave.

COMBINACIONES :

- Vancomicina con Amikacina.
- Vancomicina con Meropenem.
- Ciprofloxacina con Meropenem.
- Vancomicina con Ciprofloxacina

METODOLOGIA :

1. Se prepara un inóculo que contenga de 10^5 a 10^6 UFC/mL, ajustando la turbidez de un caldo de cultivo al estándar de turbidez y diluyendo luego a 1:200 en caldo de Agar Trypticase-Soya
2. Se incuban los inóculos a 35°C por 4 a 6 horas para formar stock de cultivo y de aquí partir a estandarizar los inóculos.
3. En este tiempo se preparan las soluciones de antibióticos de la siguiente manera :
 - **AMIKACINA** : Se tomó 0.1 mL de la ampollita y por dilución se llevó a una concentración de $250\ \mu\text{g/mL}$
 - **MEROPENEM** : Se pesaron 6 mg de la sal y se diluyó hasta una concentración de $300\ \mu\text{g/mL}$.
 - **CIPROFLOXACINA** : Se tomaron 0.3 mL del frasco ampulla y se diluyó para una concentración de $60\ \mu\text{g/mL}$.
 - **VANCOMICINA** : Se pesaron 13 mg de sal y se realizaron diluciones para dar concentraciones de $520\ \mu\text{g/mL}$ y de $87\ \mu\text{g/mL}$.

SOLUCIONES STOCK

STOCK	ANTIBIOTICO	CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)
S1	AMIKACINA	250
S2	MEROPENEM	300
S3	CIPROFLOXACINA	60
S4	VANCOMICINA	520
S5	VANCOMICINA	87

NOTA : Todas las soluciones fueron diluidas con agua estéril y mostraron estabilidad al menos dos días conservándose en refrigeración.

4. Se agrega a cada tubo el volumen equivalente a la concentración correspondiente como muestran los siguientes cuadros :

**CUADRO DE VOLUMENES DE SOLUCION STOCK DE ANTIBIOTICOS
CORRESPONDIENTES A LOS DISTINTOS TUBOS**

SERIE	SOL. STOCK	TUBO 1 (mL)	TUBO 2 (mL)	TUBO 3 (mL)	TUBO 4 (mL)	TUBO 5 (mL)	TUBO 6 (mL)	TUBO 7 (mL)
Amikacina	S1	0.1	0.15	0.25	0.3	0.35	0.4	0.5
Meropenem	S2	0.05	0.1	0.15	0.25	0.3	0.35	0.4
Ciprofloxacina	S3	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4
Vancomicina	S4	0	0	0.05	0.1	0.2	0.4	0.5
	S5	0.1	0.2	0	0	0	0	0

**CUADRO DE VOLUMENES DE SOLUCION STOCK DE COMBINACION DE
ANTIBIOTICOS CORRESPONDIENTES A LOS DISTINTOS TUBOS**

SERIE	SOL. STOCK	TUBO 1 (mL)	TUBO 2 (mL)	TUBO 3 (mL)	TUBO 4 (mL)	TUBO 5 (mL)	TUBO 6 (mL)	TUBO 7 (mL)
Vancomicina con Amikacina	S1	0.5	0.4	0.35	0.3	0.25	0.15	0.1
	S4	0	0	0.05	0.1	0.2	0.4	0.5
	S5	0.1	0.2	0	0	0	0	0
Vancomicina con Meropenem	S2	0.4	0.35	0.3	0.25	0.15	0.1	0.05
	S4	0	0	0.05	0.1	0.2	0.4	0.5
	S5	0.1	0.2	0	0	0	0	0
Ciprofloxacina con Meropenem	S3	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4
	S2	0.4	0.35	0.3	0.25	0.15	0.1	0.05
Vancomicina con Ciprofloxacina	S3	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4
	S4	0.5	0.4	0.2	0.1	0.05	0	0
	S5	0	0	0	0	0	0.2	0.1

- 5 Después del tiempo de la incubación, del cultivo stock se realiza una dilución 1:200 con Agar Trypticase-Soya que corresponde a la turbidez de 0.5 de MacFarland.
6. Se agrega 1mL de la dilución bacteriana a cada uno de los tubos en cuestión.
7. Se agrega medio de cultivo para dar un volumen final de 2 mL en cada tubo.
8. Se incuban los tubos a 35°C durante 18 – 24 hrs.

CUADRO DE CONCENTRACIONES DE ANTIBIOTICOS DE CADA TUBO

COMBINACION	ANTIBIOTICO	TUBO 1	TUBO 2	TUBO 3	TUBO 4	TUBO 5	TUBO 6	TUBO 7
(A) AMIKACINA	AMIKACINA ($\mu\text{g/mL}$)	12.5	18.75	31.25	37.50	43.75	50.00	62.50
(B) MEROPENEM	MEROPENEM ($\mu\text{g/mL}$)	7.5	15.0	22.5	37.5	45.0	52.5	60.0
(C) CIPROFLOXACINA	CIPROFLOXACINA ($\mu\text{g/mL}$)	1.5	3.0	4.5	6.0	7.5	9.0	12.0
(D) VANCOMICINA	VANCOMICINA ($\mu\text{g/mL}$)	4.35	8.7	13.0	26.0	52.0	104.0	130.0
(E) VANCOMICINA CON AMIKACINA	VANCOMICINA ($\mu\text{g/mL}$)	4.35	8.7	13.0	26.0	52.0	104.0	130.0
	AMIKACINA ($\mu\text{g/mL}$)	62.5	50.0	43.75	37.50	31.25	18.75	12.5
(F) VANCOMICINA CON MEROPENEM	VANCOMICINA ($\mu\text{g/mL}$)	4.35	8.7	13.0	26.0	52.0	104.0	130.0
	MEROPENEM ($\mu\text{g/mL}$)	60.0	52.5	45.0	37.5	22.5	15.0	7.5
(G) CIPROFLOXACINA CON MEROPENEM	CIPROFLOXACINA ($\mu\text{g/mL}$)	1.5	3.0	4.5	6.0	7.5	9.0	12.0
	MEROPENEM ($\mu\text{g/mL}$)	60.0	52.5	45.0	37.5	22.5	15.0	7.5
(H) CIPROFLOXACINA CON VANCOMICINA	CIPROFLOXACINA ($\mu\text{g/mL}$)	1.5	3.0	4.5	6.0	7.5	9.0	12.0
	VANCOMICINA ($\mu\text{g/mL}$)	130.0	104.0	52.0	26.0	13.0	8.7	4.35

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS :

Cualquier turbidez mostrada o un pequeño botón de desarrollo se considera positivo el crecimiento y que el antibiótico o combinación de antibióticos a sido incapaz de inhibir el desarrollo a esa concentración.

RESULTADOS

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio Clínico de Microbiología en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, el cual se realizó entre los meses de febrero a julio del 2000, tiempo en el cual se recibieron una cantidad total de 55 muestras de cepas de estafilococos. Las 30 cepas seleccionadas se aislaron de diferentes productos de distintas secciones del Hospital de Oncología. Las cepas trabajadas fueron aisladas de una población de ambos sexos. La Tabla 1 muestra los productos de aislamiento.

A las cepas aisladas y que se consideraron multirresistentes tomándose como criterio, el ser resistente al menos a tres antibióticos, a éstas cepas se le realizaron antibiogramas *in vitro* por el método de Kirby-Bauer. Dichas cepas seleccionadas se muestran en la Tabla 2

Los resultados obtenidos y las consiguientes tablas que los muestran, fueron hechas en valores numéricos y valores porcentuales, Tablas 3 y 4.

La prueba estadística aplicada fue la prueba de χ^2 dándose como intervalo de confianza resultados con $p < 0.01$, Tablas 5, 6, 7, y 8.

En el caso de las gráficas fue aplicado el mismo criterio en cuanto representar los valores numéricos y los valores porcentuales en dichos gráficos. Gráficas I a la X.

TABLAS DE RESULTADOS

TABLA 1

RELACION DE LAS 30 CEPAS AISLADAS CON LAS CUALES SE REALIZARON LOS ENSAYOS

No. CEPA	ESPECIE	AISLAMIENTO
1	ECN	Exudado Faringeo
2	ECN	Exudado Faringeo
3	ECN	Exudado Faringeo
4	ECN	Exudado Faringeo
5	ECN	Exudado Faringeo
6	ECN	Exudado Faringeo
7	ECN	Exudado Faringeo
8	ECN	Exudado Faringeo
9	ECN	Exudado Faringeo
10	ECN	Exudado Faringeo
11	ECN	Exudado Faringeo
12	ECN	Exudado Faringeo
13	<i>S.aureus</i>	Expectoración
14	ECN	Secreción Bronquial
15	ECN	Expectoración
16	ECN	Sonda
17	ECN	Sonda
18	ECN	Pleurostonia
19	<i>S.aureus</i>	Secreción Bronquial
20	<i>S.aureus</i>	Expectoración
21	ECN	Expectoración
22	ECN	Expectoración
23	ECN	Secreción bronquial
24	ECN	Sonda
25	ECN	Pleurostonia
26	ECN	Sonda
27	ECN	Sonda
28	<i>S.aureus</i>	Secreción Bronquial
29	ECN	Expectoración
30	ECN	Sonda

TABLA 2

RELACION DE RESULTADOS DEL ANALISIS DE RESISTENCIA
 POR METODO DE SENSIDISCO DE KIRBY-BAUER
 PARA LAS CEPAS MULTIRRESISTENTES QUE SE SELECCIONARON

CEPA	ANTIBIOTICO ENSAYADO									
	AK	MEM	CIP	E	P	STX	DC	CB	TE	GM
1	R	S	R	R	R	-	-	I	-	R
2	R	-	R	R	R	-	-	S	-	R
3	R	-	R	R	R	-	S	S	-	R
4	R	-	R	R	R	-	S	R	-	R
5	R	S	R	R	R	-	R	S	-	R
6	S	-	R	R	R	-	R	S	-	R
7	S	-	R	R	R	-	S	S	-	-
8	S	S	R	R	R	-	R	S	-	S
9	R	-	R	R	R	-	S	R	-	R
10	S	R	R	R	R	-	R	R	-	R
11	R	-	S	R	R	-	R	R	-	R
12	R	S	S	R	R	-	R	R	-	R
13	R	-	S	R	R	-	R	R	-	R
14	R	R	-	R	R	-	R	-	R	-
15	R	R	-	R	R	-	R	-	R	-
16	-	R	S	R	R	S	-	R	-	I
17	R	R	-	R	R	R	R	-	R	-
18	R	R	-	R	R	R	R	-	R	-
19	R	R	-	R	R	R	-	-	R	-
20	S	-	R	R	R	-	R	S	-	R
21	R	R	-	R	R	-	R	-	I	-
22	R	R	-	R	R	-	R	-	R	-
23	R	R	-	R	R	-	R	-	R	-
24	R	R	-	R	R	-	R	-	S	-
25	R	R	-	R	R	R	R	-	R	-
26	R	R	-	R	R	R	R	-	R	-
27	-	R	S	R	R	S	R	R	R	-
28	R	R	-	R	R	R	R	-	-	-
29	R	R	-	R	R	-	R	-	S	-
30	R	R	-	R	R	-	R	-	S	-

R = Resistente ; S = Sensible ; I = Intermedia ; (-) Antibiótico No Ensayado

TABLA 3

RELACION NUMERICA DE CEPAS RESISTENTES QUE CRECIERON A LOS DIFERENTES ANTIBIOTICOS EN DISTINTAS CONCENTRACIONES

	AN	MM	CIP.	VANC.	VANC. & AN	VANC.& MM	CIP. & MM	VANC.&CIP
TUBO 1	30 de 30	18 de 30	29 de 30	14 de 30	6 de 30	4 de 30	3 de 30	0 de 30
TUBO 2	30 de 30	18 de 30	29 de 30	13 de 30	5 de 30	4 de 30	3 de 30	0 de 30
TUBO 3	30 de 30	16 de 30	29 de 30	12 de 30	5 de 30	7 de 30	3 de 30	0 de 30
TUBO 4	30 de 30	11 de 30	29 de 30	11 de 30	8 de 30	5 de 30	2 de 30	0 de 30
TUBO 5	30 de 30	10 de 30	29 de 30	9 de 30	6 de 30	4 de 30	22 de 30	0 de 30
TUBO 6	30 de 30	8 de 30	29 de 30	9 de 30	6 de 30	4 de 30	10 de 30	0 de 30
TUBO 7	30 de 30	8 de 30	29 de 30	9 de 30	6 de 30	4 de 30	10 de 30	0 de 30

TABLA 4

RELACION PORCENTUAL DE CEPAS RESISTENTES QUE CRECIERON A LOS DIFERENTES ANTIBIOTICOS EN DISTINTAS CONCENTRACIONES

	AN	MM	CIP.	VANC.	VANC. & AN	VANC.&MM	CIP. & MM	VANC.&CIP
TUBO 1 (%)	100	60	97	47	20	13	10	0
TUBO 2 (%)	100	60	97	43	17	13	10	0
TUBO 3 (%)	100	53	97	40	17	23	10	0
TUBO 4 (%)	100	37	97	37	27	17	7	0
TUBO 5 (%)	100	33	97	30	20	13	33	0
TUBO 6 (%)	100	27	97	30	20	13	33	0
TUBO 7 (%)	100	27	97	30	20	13	33	0

TABLA 5
TABLA DE CONTINGENCIA 7 x 2
EVALUACION POR χ^2
COMBINACION VANCOMICINA CON AMIKACINA

CONCENTRACIONES ENSAYADAS	SENSIBLES	RESISTENTES	TOTAL
T1	24	6	30
T2	25	5	30
T3	25	5	30
T4	22	8	30
T5	24	6	30
T6	24	6	30
T7	24	6	30
TOTAL	168	42	210

VALORES DE χ^2	ESTADISTICO TEORICO	ESTADISTICO CALCULADO
	16.8	1.25

TABLA 6
TABLA DE CONTINGENCIA 7 x 2
EVALUACION POR χ^2
COMBINACION VANCOMICINA CON MEROPENEM

CONCENTRACIONES ENSAYADAS	SENSIBLES	RESISTENTES	TOTAL
T1	26	4	30
T2	26	4	30
T3	23	7	30
T4	25	5	30
T5	26	4	30
T6	26	4	30
T7	26	4	30
TOTAL	178	32	210

VALORES DE χ^2	ESTADISTICO TEORICO	ESTADISTICO CALCULADO
	16.8	1.99

TABLA 7
TABLA DE CONTINGENCIA 7 x 2
EVALUACION POR χ^2
COMBINACION CIPROFLOXACINA CON MEROPENEM

CONCENTRACIONES ENSAYADAS	SENSIBLES	RESISTENTES	TOTAL
T1	27	3	30
T2	27	3	30
T3	27	3	30
T4	28	2	30
T5	8	22	30
T6	20	10	30
T7	20	10	30
TOTAL	163	47	210

VALORES DE χ^2	ESTADISTICO TEORICO	ESTADISTICO CALCULADO
	16.8	55.42

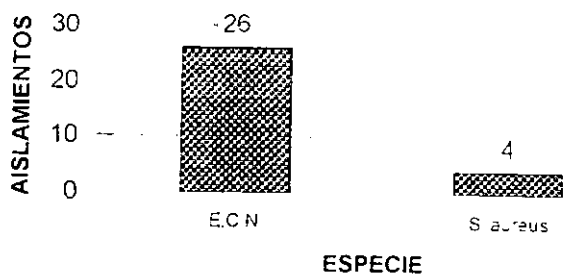
TABLA 8
TABLA DE CONTINGENCIA 7 x 2
EVALUACION POR χ^2
COMBINACION CIPROFLOXACINA CON VANCOMICINA

CONCENTRACIONES ENSAYADAS	SENSIBLES	RESISTENTES	TOTAL
T1	30	0	30
T2	30	0	30
T3	30	0	30
T4	30	0	30
T5	30	0	30
T6	30	0	30
T7	30	0	30
TOTAL	210	0	210

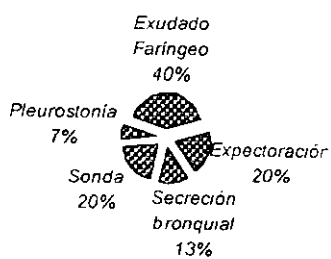
VALORES DE χ^2	ESTADISTICO TEORICO	ESTADISTICO CALCULADO
	16.8	0.00

GRAFICAS DE RESULTADOS

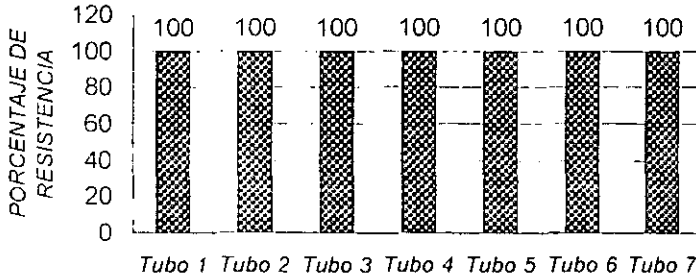
GRAFICA I. RELACION DE LAS CEPAS AISLADAS



GRAFICA II. RELACION DE PRODUCTOS DE AISLAMIENTOS DE LAS CEPAS

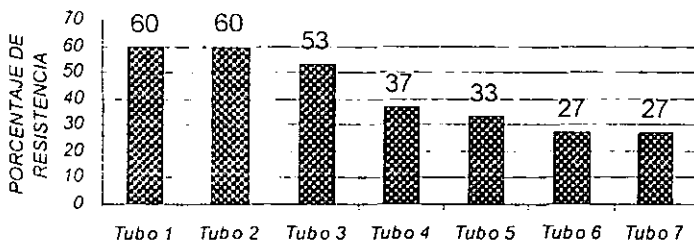


GRAFICA III. RELACION PORCENTUAL DE RESISTENCIA A AMIKACINA DE LAS 30 CEPAS



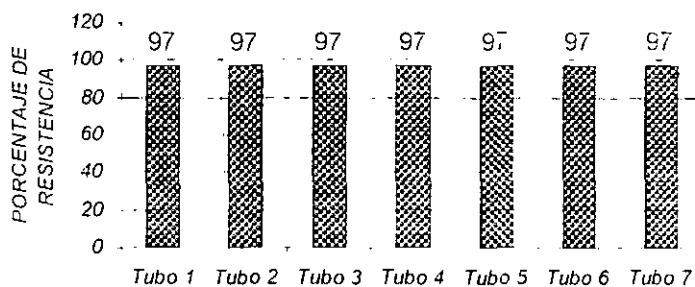
SERIE	TUBO 1	TUBO 2	TUBO 3	TUBO 4	TUBO 5	TUBO 6	TUBO 7
μg/mL	12.5	18.75	31.25	37.50	43.75	50.0	62.50

GRAFICA IV. RELACION PORCENTUAL DE RESISTENCIA A MEROPENEM DE LAS 30 CEPAS



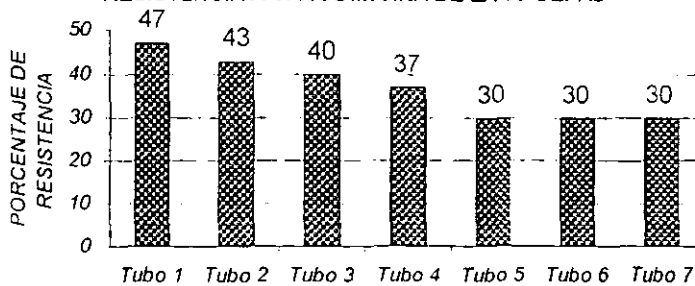
SERIE	TUBO 1	TUBO 2	TUBO 3	TUBO 4	TUBO 5	TUBO 6	TUBO 7
μg/mL	7.5	15.0	22.5	37.5	45.0	52.5	60.0

GRAFICA V. RELACION PORCENTUAL DE RESISTENCIA
A CIPROFLOXACINA DE LAS 30 CEPAS



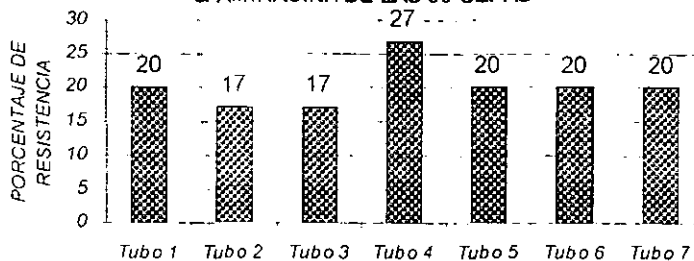
SERIE	TUBO 1	TUBO 2	TUBO 3	TUBO 4	TUBO 5	TUBO 6	TUBO 7
µg/ml	1.5	3.0	4.5	6.0	7.5	9.0	12.0

GRAFICA VI. RELACION PORCENTUAL DE
RESISTENCIA A VANCOMICINA DE LA 30 CEPAS



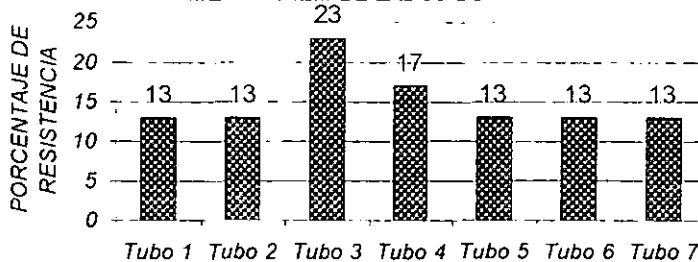
SERIE	TUBO 1	TUBO 2	TUBO 3	TUBO 4	TUBO 5	TUBO 6	TUBO 7
µg/ml	4.35	8.7	13.0	26.0	52.0	104.0	130.0

GRAFICA VII. RELACION PORCENTUAL DE RESISTENCIA A LA COMBINACION DE VANCOMICINA & AMIKACINA DE LAS 30 CEPAS



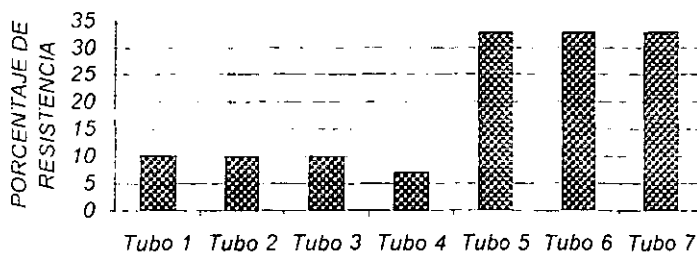
SERIE	TUBO 1	TUBO 2	TUBO 3	TUBO 4	TUBO 5	TUBO 6	TUBO 7
VANC $\mu\text{g/mL}$	4.35	8.7	13.0	26.0	52.0	104.0	130.0
AK $\mu\text{g/mL}$	62.5	50.0	43.75	37.50	31.25	18.75	12.50

GRAFICA VIII. RELACION PORCENTUAL DE RESISTENCIA A LA COMBINACION DE VANCOMICINA & MEROPENEM DE LAS 30 CEPAS



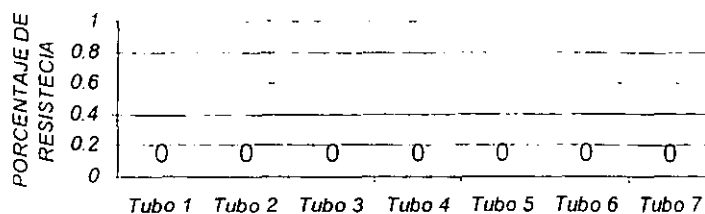
SERIE	TUBO 1	TUBO 2	TUBO 3	TUBO 4	TUBO 5	TUBO 6	TUBO 7
VANC $\mu\text{g/mL}$	4.35	8.7	13.0	26.0	52.0	104.0	130.0
MEM $\mu\text{g/mL}$	60.0	52.5	45.0	37.5	22.5	15.0	7.5

GRAFICA IX. RELACION PORCENTUAL DE RESISTENCIA A LA COMBINACION DE CIPROFLOXACINA & MEROPENEM DE LAS 30 CEPAS



SERIE	TUBO 1	TUBO 2	TUBO 3	TUBO 4	TUBO 5	TUBO 6	TUBO 7
CIP $\mu\text{g/mL}$	1.5	3.0	4.5	6.0	7.5	9.0	12.0
MEM $\mu\text{g/mL}$	60.0	52.5	45.0	37.5	22.5	15.0	7.5

GRAFICA X. RELACION PORCENTUAL DE RESISTENCIA A LA COMBINACION DE VANCOMICINA & CIPROFLOXACINA DE LAS 30 CEPAS



SERIE	TUBO 1	TUBO 2	TUBO 3	TUBO 4	TUBO 5	TUBO 6	TUBO 7
VANC $\mu\text{g/mL}$	130.0	104.0	52.0	26.0	13.0	8.7	4.35
CIP $\mu\text{g/mL}$	1.5	3.0	4.5	6.0	7.5	9.0	12.0

ANALISIS DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos muestran el comportamiento de cepas multirresistentes representativas de *Staphylococcus aureus* y Estafilococos Coagulasa Negativa (ECN). Los aislamientos representativos muestran en una proporción de 26 cepas de ECN en comparación con 4 de *Staphylococcus aureus*, siendo aislados en su mayoría en exudados faringeos, expectoraciones y a partir de sondas y catéteres. La relación de cepas aisladas y multirresistentes fue del 54.5% del total de las cepas recibidas en el hospital entre los seis meses trabajados.

El antibiótico Amikacina no mostró ninguna eficacia actuando de manera sola en contra de las 30 cepas multirresistentes en ninguna de las concentraciones empleadas, siendo estas desde 12.5 a 62.5 µg/mL, sugiriendo que es un antibiótico que no tiene caso alguno utilizarse en contra de infecciones producidas por estafilococos.

El antibiótico Meropenem es uno de los antibióticos más recientes y que muestran una gran eficacia en contra de cepas resistentes a otros antibióticos, sin embargo, en el presente trabajo muestra que ya se está presentando una alta incidencia de resistencia a cepas de estafilococos en el que es un problema puramente nosocomial debido a la propagación de estas cepas resistentes y que no es solamente presentado en Enterococos como se conoce actualmente. El actuar este antibiótico de manera sola en los ensayos, mostró una resistencia mayor a las concentraciones más pequeñas (7.5 µg/mL) de hasta un 60%

reduciéndose en cuanto se iban incrementando las concentraciones (hasta 60µg/mL) a un 27% de las cepas. pero el utilizar terapéuticamente concentraciones mayores a las ya utilizadas puede llevar a efectos colaterales que podría llevar al criterio de utilizar antibióticos de manera empírica.

La Ciprofloxacina, mostró un comportamiento de un 97% de total resistencia en todos los casos de concentraciones. desde 1.5 hasta 12 µg/mL, resultando que no es el antibiótico de elección en ningún caso de resistencia con infecciones causadas por Estafilococos

La Vancomicina, que es un antibiótico de gran reserva para casos de multirresistencia, y que cada vez se vuelve un antibiótico empleado en mayor frecuencia y de manera empírica, y también se presentó ya una resistencia de hasta un 47%. es decir, quince de las treinta cepas aisladas, y la resistencia a este antibiótico se presentó desde la concentración más baja empleada (4.55 µg/mL) que es la más cercana a la Concentración Mínima Inhibitoria que es de 4 µg/mL y en el caso de la concentración más alta experimentada (130 µg/mL) fue de 30%, por lo que este problema que tiene pocos años de haber aparecido en otros países y ahora ya se encuentra en el nuestro, sugiriendo que se trata de un grave problema, por tratarse de un antibiótico de respaldo para casos de extrema urgencia.

En las combinaciones de antibióticos, la combinación de Vancomicina con Amikacina, mostró que una combinación puede resultar sinérgica, pero presentó resultados de 20% en promedio en todos los casos de las concentraciones empleadas por lo que no es

la combinación más recomendada. Comparándose con los antibióticos actuando de manera sola, disminuyó cinco veces la resistencia con respecto a la Amikacina y casi 2 veces con respecto a la Vancomicina.

La combinación de Vancomicina con Meropenem, fue la combinación de los dos antibióticos más fuertes empleados en la actualidad, sin embargo, se presentó resistencia, esta resistencia disminuyó en comparación a la combinación anterior y también disminuyó alrededor de cinco veces en comparación con el Meropenem actuando de manera sola y de tres veces con respecto a la Vancomicina. Cabe resaltar que aún tratándose de dos antibióticos fuertes e interactuando al parecer de manera sinérgica, no mostró una eficacia como debía de esperarse.

La Ciprofloxacina con Meropenem, la tercera combinación empleada, también al parecer, interaccionaron de manera sinérgica, porque disminuyeron la resistencia en comparación con las dos combinaciones anteriormente empleadas, mostrando una disminución de la resistencia de alrededor de 10 veces con respecto a la Ciprofloxacina actuando de manera sola y de casi 6 veces menor con respecto al Meropenem. Por lo que es una muy buena opción de empleo en algún caso de multirresistencia a antibióticos.

La mejor combinación encontrada en el presente trabajo, fue la de Vancomicina con Ciprofloxacina, que mostró una fuerza de eliminación de crecimiento bacteriano en todos los casos en todas las concentraciones, sugiriendo que actuaron de manera sinérgica, y se debe considerar como una muy buena combinación en contra de infecciones nosocomiales donde se vean involucrados los estafilococos, sin embargo, por estar involucrada la

Vancomicina, ésta combinación se debe reservar en los casos donde no resulte la combinación de Ciprofloxacina con Meropenem.

La prueba estadística de χ^2 para todos los casos en donde se compararon las combinaciones de manera teórica y calculada basado en los resultados obtenidos, mostraron que la combinación entre Ciprofloxacina y Meropenem, es la combinación mejor para casos de infecciones nosocomiales en donde se vean involucrados estafilococos multirresistentes.

Mediante el presente trabajo puede considerarse representativo de la frecuencia actual del comportamiento de la multirresistencia de los estafilococos y las posibles alternativas cuando no es eficaz un antibiótico solo ó para evitar la terapia empírica y el empleo de Vancomicina, que es el antibiótico de respaldo contra multirresistencia de estafilococos, sin embargo también se presentó su actual resistencia, por lo que se deben llevar a cabo esquemas de quimioterapia con el empleo de combinaciones de antibióticos, siendo la más recomendada la combinación Ciprofloxacina con Meropenem, aún en el caso de que la combinación entre Vancomicina y Ciprofloxacina inhibió por completo el crecimiento bacteriano, pero al estar presente la Vancomicina evita ser la más recomendada para preservar su eficacia y reservándola en contra de aquellas infecciones graves en que alguna de las combinaciones anteriores no funcione, siendo que las combinaciones entre Vancomicina con Meropenem y Vancomicina con Amikacina, también mostraron disminución de la resistencia pero también por el mismo motivo de la Vancomicina se deben reservar para casos alternativos.

CONCLUSIONES

Este trabajo se realizó con cepas aisladas de *Staphylococcus aureus* y ECN provenientes de pacientes oncológicos del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, y se sugiere la eficacia que puede tener una combinación de antibióticos, siendo la de mejores resultados la de entre Ciprofloxacina y Meropenem, a concentraciones que vayan desde 1.5 a 4.5 $\mu\text{g/mL}$ de Ciprofloxacina y 45 a 60 $\mu\text{g/mL}$ de Meropenem como el caso más recomendado. Para aquellos casos extremos y graves donde no resulte esta combinación se puede emplear la combinación entre Vancomicina y Ciprofloxacina a distintas concentraciones que van desde 1.5 hasta 12 $\mu\text{g/mL}$ de Ciprofloxacina y de 4.35 hasta 130 $\mu\text{g/mL}$ de Vancomicina, siendo la más óptima la de 12 $\mu\text{g/mL}$ de Ciprofloxacina y de 4.35 $\mu\text{g/mL}$ de Vancomicina por tratarse la más baja concentración empleada de éste antibiótico.

BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald Issebacher Petersdorf, et al. *Cáncer*. En Principios de Medicina Interna. Mexico Ed Interamericana McGraw-Hill 13ª Edición 1996; 1 1827-1911.
2. Ziegler JL *Cáncer en el paciente inmunocomprometido*. En: Stites. Inmunología básica y clínica. Editorial El Manual Moderno 7ª Edición. 1994 737 - 748
3. Geenberg PD *Mecanismos de Inmunología del Tumor*. En. Stites, Inmunología básica y clínica. Editorial El Manual Moderno. 7ª Edición 1994 . 725 - 735.
4. Guyton CA *Cáncer*. En: Tratado de Fisiología Médica. 9a Edición. México. D.F Editorial Panamericana McGraw-Hill. 1997: 41-42
5. Kloos WE. Bannerman TL. *Staphylococcus and Micrococcus*. In: Murray PR, ed. Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1995: 282- 98.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

6. Joklik, Willett, Amos, Wilfert. *Staphylococcus* . En: Microbiología de Zinsser. 20ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. Argentina. 1995: 554-575.
7. Brooks. Butel. Morse. *Estafilococos*. En Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg 16ª Edición Mexico, D F Editorial El Manual Moderno 1999: 241-247.
8. Cabello R. *Estafilococos*. En Microbiología y Parasitología Humana. 1ª Edición. Editorial Médica Panamericana. México. 1993 . 220-224
9. Mac Faddin FJ. *Prueba de la Catalasa* . En Pruebas Bioquímicas para la identificación de bacterias de importancia clínica. México. Editorial Médica Panamericana. 1994. 39-44.
10. Mac Faddin FJ. *Prueba de la Coagulasa* . En: Pruebas Bioquímicas para la identificación de bacterias de importancia clínica. México. Editorial Médica Panamericana. 1994. 50-60
11. Mackowlak PA: *The normal microbial flora*. N Engl J Med 307: 83, 1982.
12. García-García ML, Méndez-Hernández SM, Ponce de León-Rosales S. *Vigilancia de infecciones nosocomiales en un hospital de segundo nivel: Problemas y Alternativas*. Salud Pùb Méx 1986; 28: 623-9.

13. Flores Maldonado A, Sauri LF, Palma Chan AS. *Frecuencia de infección del sitio quirúrgico en un hospital de segundo y tercer nivel de atención médica.* Enf Infec y Microbiol 1998; 18 (3): 108-11.
14. Pérez-Delgadillo MA, Cashat-Cruz M, Avila-Figueroa C. *Riesgo de infección en catéteres intravasculares insertados por venodisección.*
15. Radd II, Bodey GP. *Infectious complications of indwelling vascular catheters.* Clin Infect Dis 1992; 15: 197-210
16. Macías-Hernández AE, Cortés-Gallo G, Muñoz-Barret JM, González-Campos H, Medina-Valdovinos H, Ruiz-Martínez LM. *Contaminación de catéteres endovenosos en un servicio pediátrico.* Bol Med Hosp Inf Mex 1994; 51: 524-528.
17. Macías AE, Preciado M, Chávez J, Muñoz JM. *Contaminación de catéteres endovenosos periféricos. Estudio comparativo de Tialón vs Teflón.* Enf Infec y Microbiol 1998; 18(1): 5-8.
18. Emmanouilides C, Glapsy J. *Opportunistic Infections in Oncologic Patients.* Hematology/Oncology Clinics of North America. August 1996; 4 (10): 841-860

19. Comité de Control y Prevención de Infecciones Intrahospitalarias. *Uso de Antimicrobianos en las Infecciones más frecuentes observadas en el Hospital de Oncología*. IMSS Centro Médico Nacional Siglo XXI. Octubre de 1997
20. Ballow, CH *Correlación entre la farmacocinética y la eficacia de los antibióticos*. Enfermedades Infecciosas y Microbiología 1994, 14 (2):116-119
21. Levinson-Jawetz. *Antibióticos: Mecanismos de Acción*. Microbiología e Inmunología. 2ª Edición. Editorial Manual Moderno. 1998 69-84
22. Chambers FH, Sande AM. *Aminoglucósidos*. En: Hardman GJ, Limbird LE, Molinoff BP. *Las bases farmacológicas de la Terapéutica* 9ª Edición México 1996; 1: 1173 – 1187.
23. Mandell LG, Petri WA Jr. *Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos*. En: Hardman GJ, Limbird LE, Molinoff BP. *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. 9ª Edición. México. Editorial. 1996; 1: 1141 – 1167.
24. Mandell LG, Petri WA Jr. *Sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos contra infecciones de vías urinarias*. En Hardman GJ, Limbird LE, Molinoff BP. *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. 9ª Edición. México. Editorial. 1996; 1: 1123 – 1138.

25. Kapusnik-Uner JE, Sande MA, Chambers HF. *Tetracyclinas, Cloranfenicol, Eritromicina y diversos antibióticos*. En: Hardman GJ, Limbird LE, Molinoff BP. *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. 9ª Edición México 1996; 1193 - 1217.
26. Mitsuhashi, S (ed) *Aminoglycoside Antibiotics. Drug Action and Drug Resistance in Bacteria*. Vol. 2, University Park Press, Baltimore, 1975.
27. Nakae R., and Nakae T. *Diffusion of aminoglycoside antibiotics across the outer membrane of Escherichia coli*. *Antimicro Agents Chemother.* 1982, 22: 554-559
28. Kropp, H., Sundelof, J.G., Hajdu R., and Kahan F.M. *Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dihydropeptidase-I*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982, 22: 62-70.
29. Prescott-Harley-Klein. *Quimioterapia Antimicrobiana*. Microbiología. 4a Ed. Mac Graw Hill, 1999: 699-718
30. Nieto, M., and Perkins, H.R. *The specificity of combination between ristocetins and peptides related to bacterial cell wall mucopeptide precursors*. *Biochem J.* 1971b, 124: 845-852.

31. Levinson-Jawetz, *Antibióticos: Resistencia*. Microbiología e Inmunología. 2ª Ed. Manual Moderno, 1998: 87-95
32. Emon TG, Gaynes RP *An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory*. Clin Microbiol Rev. 1993; 6: 428-442
33. Wenzel RP, Nettleman MD, Jones RN, Pfaller MA. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: implications for the 1990s and effective control measures*. Am J Med. 1991, 91 (suppl 3B): 221S-2227S
34. Archer, GL. *Staphylococcus aureus: A well-armed pathogen*. Clin Infect Dis. 1998; 26: 1179 – 81
35. Perl, T.M. *The threat of vancomycin resistance*. Am J Med 1999; 106 (5A): 26S – 37S
36. Smith, T.L., Pearson, M.L., et al *Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 1999; 340: 493 – 501
37. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH *Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci*. N Engl J Med 1987; 316: 927 - 31
38. Spratt, BG. *Resistance to antibiotics mediated by target alterations*. Science, 1994; 264: 388 – 393.

39. Waldvogel FA. *New Resistance in Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 1999; 340: 556-7.
40. Sieradzki K, Roberts RB, Tomas A. *The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin resistant Staphylococcus aureus infection*. N Engl J Med 1999; 340: 517-523.
41. Murray BE. *Vancomycin-resistant Enterococci*. Am J Med 1997; 102: 284-293
42. Woods GL., Washington JA. *Antibacterial Susceptibility Tests: Dilution and Disk Diffusion Methods*. In: Murray PR, ed. Manual of clinical microbiology 6th ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology. 1995: 1327-1330
43. Poupard-Walsh-Kleger. *Testing Methods and Interpretative Problems*. In: Antimicrobial Susceptibility Testing. Plenum Press-New York and London, 1994: 15-16
44. Koneman-Allen. *Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana*. En: Diagnóstico Microbiológico. 3ª Ed. Editorial Médica Panamericana. 1997: 563-582.
45. Todd-Sanford-David . *Determinaciones y ensayos de sensibilidad bacteriana*. En: Diagnóstico y Tratamientos Clínicos por el laboratorio, Tomo II, 8ª Ed Salvat Editores,S.A., 1988: 164-1628.