

T
1166

 XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

174569

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**ASPECTOS FARMACOEPIDEMIOLÓGICOS DE LA RESISTENCIA
A LOS ANTIBIÓTICOS EN BACTERIAS CAUSANTES DE
INFECCIONES NOSOCOMIALES EN HOSPITALES DE TERCER
NIVEL DEL DISTRITO FEDERAL**

TESIS

**Que para obtener el grado de
Doctora en Ciencias Biológicas**

PRESENTA

Lilia Yolanda Benavides y Plascencia

COMITÉ TUTORAL

Tutor

Dr. Javier Barrios González

Asesores

Dr. Juan José Calva Mercado

Dra. Yolanda Fuchs Gómez

México DF

Febrero 13, 2007

El Doctorado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Padrón de Postgrados de Excelencia del Conacyt y cuenta con apoyo del mismo Consejo, con el convenio PFP-20-93.

El jurado designado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud

De las Unidades Ixtapalapa y Xochimilco

Aprobó la Tesis que presentó

Lilia Yolanda Benavides y Plascencia

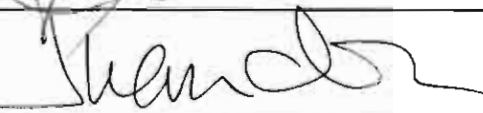
El día 13 de febrero del año 2007

JURADO

Tutor: Dr. Javier Barrios González



Asesor: Dr. Juan José Calva Mercado



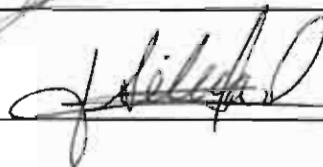
Asesora: Dra. Yolanda Fuchs Gómez



Sinodal: Dr. Héctor Javier Vázquez



Sinodal: Dr. Jesús Silva Sánchez



AGRADECIMIENTOS

A los Doctores: Javier Barrios, Juan Calva y Yolanda Fuchs por su valiosa asesoría durante el desarrollo de mi proyecto de investigación doctoral.

Al Dr. Héctor Javier Vázquez y al M en C Alejandro Aldama, por la tutoría brindada durante el diseño del estudio, la elaboración de instrumentos, el análisis de los datos y la preparación y revisión del informe final de la Tesis.

Al Dr Jesús Silva por sus valiosas observaciones durante el examen predoctoral.

Al personal que labora en las distintas instancias involucradas en la vigilancia y el uso de antimicrobianos en los hospitales de los Institutos Nacionales de Salud en el Distrito Federal, sin cuya colaboración no hubiera sido posible realizar este estudio.

A Luisa y Esperanza, estudiantes de servicio social, quienes con todo su entusiasmo participaron en el registro primario de los datos y en la verificación de los mismos.

A mi segunda *alma mater*, la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, que me brindó la oportunidad de desarrollarme como persona, como docente y como investigadora.

A Cuca, Cynthia y Güini

A Esteban y Teo

A Miko

RESUMEN

Objetivo Determinar los niveles de uso de antibióticos y el perfil de resistencia de las bacterias nosocomiales, e identificar las estrategias para disminuir la resistencia a los antibióticos, en los hospitales de III nivel mexicanos. **Material y métodos** Estudio fármacoepidemiológico, descriptivo, observacional, transversal, retrolectivo (1994-1995), y multicéntrico, realizado en seis hospitales de tercer nivel pertenecientes al Sector Salud de la Ciudad de México. Se utilizaron los análisis descriptivos uni, y divariados; y análisis multivariados de Conglomerados, de Componentes Principales y de Correspondencias, como técnicas exploratorias. **Resultados** El consumo total de antibióticos por institución varió entre 44 y 195 dosis diarias definidas/100 camas-día. La resistencia del grupo hospitalario fue de 86%. Se detectaron 20 géneros bacterianos resistentes; 16 géneros estuvieron presentes en las seis instituciones. Resultaron responsables del 80% de la resistencia observada *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Staphylococcus*. Los Gram negativos predominaron entre los géneros resistentes, principalmente *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* y *Xanthomonas*; que presentaron mayor resistencia contra Amikacina, Gentamicina, Ciprofloxacina, Ceftazidima, Cefalotina, Ampicilina y Trimetoprim/Sulfametoxazol. El género resistente Gram negativo más frecuente en los seis hospitales fue *Pseudomonas* con resistencia más alta a Amikacina, Gentamicina y Ciprofloxacina. Los géneros Gram positivos más resistentes fueron

Staphylococcus, *Enterococcus* y *Streptococcus*, con mayor resistencia contra Penicilina, Ampicilina, Eritromicina, Gentamicina, Cefalotina y Ciprofloxacina. El género gram-positivo más resistente y presente en las seis instituciones fue *Staphylococcus*, con mayor resistencia contra Penicilina, Ampicilina y Eritromicina. Fue posible identificar tres grupos de antibióticos: uno de 18 antibióticos con niveles altos de resistencia asociados a consumos altos, medios o bajos de estos fármacos; uno de siete antibióticos con niveles intermedios de resistencia ante consumos altos, medios o bajos de antibióticos y un tercero, de ocho antibióticos con niveles bajos de resistencia asociados a consumos medios o bajos de antimicrobianos. **Conclusiones** Se realizó un estudio multicéntrico de la resistencia bacteriana y el consumo intrahospitalario de antibióticos, en seis hospitales de III nivel en México. Se obtuvo información tanto de dispensación como de perfiles de sensibilidad de 33 antibióticos. Se determinó el consumo de antibióticos en estas instituciones. Se identificaron tres tipos de comportamiento de los antibióticos de acuerdo con la relación nivel de consumo-magnitud de la resistencia a cada fármaco. Durante el estudio se identificaron las variables que se requiere incorporar en cada institución, para crear un sistema de vigilancia integral que mejore el uso de antibióticos y la valoración de la resistencia bacteriana a estos fármacos en los hospitales mexicanos.

Palabras clave: antibióticos; resistencia antimicrobiana; estudio multicéntrico, hospitales, México.

ABSTRACT

Objective To identify the level of antibiotic utilization, the resistance profiles of nosocomial bacteria, as well as the strategies to diminish resistance to antibiotics of III level hospitals in Mexico. **Material and methods** A pharmacoepidemiological, descriptive, observational, transversal, retrospective (1994-1995) study conducted in six tertiary level hospitals from the National Institutes of Health in Mexico City. **Results** The overall consumption of antibiotics per hospital ranged between 44 and 195 Defined Daily Doses/100 day-beds. A total of 86% antibiotic resistance was observed in these hospitals. Twenty resistant bacterial genera were detected; 16 were present in all six institutions. *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* and *Staphylococcus* were responsible for 80% of the registered resistance. Gram negatives were predominant in the resistant genera, principally *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* and *Xanthomonas* resistant against Amikacin, Gentamicin, Ciprofloxacin, Ceftazidime, Cefalotin, Ampicilin and Trimetoprim/Sulfamethoxazol. The Gram negative genus most widely distributed in all six hospitals was *Pseudomonas*, highly resistant against Amikacin, Gentamicin and Ciprofloxacin. The most resistant Gram positive genera were *Staphylococcus*, *Enterococcus* and *Streptococcus*, fundamentally resistant against Penicillin, Ampicilin, Eritromicin, Gentamicin, Cefalotin and Ciprofloxacin. The most resistant Gram positive genus and present in all six institutions was *Staphylococcus*, resistant against Penicillin, Ampicilin and

Eritromicin. It was possible to identify three groups of antibiotics: one, of 18 antibiotics with high levels of resistance associated with high, medium and low levels of antibiotic utilization; one of seven antibiotics with medium resistance associated with high, medium and low levels of antibiotic use and one third group of eight antibiotics with low resistance associated to medium and low levels of antibiotic utilization. **Conclusions** A multicentric study of bacterial resistance and antibiotic use was performed in six III level hospitals in Mexico. Information related to dispensation and bacterial resistance against 33 antibiotics was obtained. The magnitude of antibiotic utilization was determined in each hospital. It was possible to postulate three types of antibiotic behavior according to the relation: antimicrobial utilization –levels of bacterial resistance against these drugs. The components to frame an integral surveillance system aimed at improving the use of antibiotics and the quality of the bacterial resistance assessment in these hospitals were identified.

Key words: antibiotics; antimicrobial resistance; multicentric study, hospitals, Mexico.

ÍNDICE

	Pág.
AGRADECIMIENTOS	4
DEDICATORIA	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	8
ÍNDICE	10
INTRODUCCIÓN	12
CAPÍTULO I	
FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	15
CAPÍTULO II	
OBJETIVOS E HIPÓTESIS	46
CAPÍTULO III	
METODOLOGÍA	48
CAPÍTULO IV	
RESULTADOS	61
CAPÍTULO V	
DISCUSIÓN	91
CAPÍTULO VI	
CONCLUSIONES	100
REFERENCIAS	103
RELACIÓN DE CUADROS	114
RELACIÓN DE FIGURAS	115
RELACIÓN DE ANEXOS	115
ANEXOS	116

...estamos al principio de una nueva y
excitante era, esperemos
que sea plena en
descubrimientos moleculares
en el campo de la resistencia a los
antibióticos, en nuevos fármacos para
el *armamentarium* de los médicos,
y en entendimiento del poder
de los microorganismos...

Stuart B. Levy*

*Fundador de APUA, Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos

INTRODUCCIÓN

Después de décadas de aparente control de las enfermedades infecciosas, y a pesar de disponer de un arsenal de poderosos antibióticos, la morbilidad y la mortalidad por este tipo de enfermedades ha aumentado en años recientes. Gran parte de este incremento puede explicarse por el surgimiento y la diseminación de la resistencia a los antibióticos entre las bacterias. Ésta es particularmente notoria en las bacterias nosocomiales.¹

Uno de los avances médicos más importantes del siglo XX fue el descubrimiento de los antibióticos, que ha permitido combatir las enfermedades infecciosas producidas por microorganismos patógenos, algunos de ellos responsables de epidemias que diezmaron a hombres y a animales durante siglos. Sin embargo, el uso de cantidades crecientes de antibióticos en distintos ambientes, ha ejercido una gran presión selectiva sobre los organismos susceptibles a estos fármacos y un número considerable tanto de gérmenes patógenos como comensales, se han vuelto resistentes a los antimicrobianos.²

Actualmente nos enfrentamos cada vez con mayor frecuencia a infecciones causadas por cepas bacterianas antibiótico resistentes,³ lo que hace más difícil su tratamiento. El uso inapropiado de los antibióticos ya sea por la selección inadecuada del fármaco para un determinado germen, por dosificación equivocada o por indicación de tiempo de administración insuficiente,⁴ promueve el desarrollo de la resistencia. Además de influir en el incremento de la mortalidad, la resistencia a los antibióticos eleva el costo de hospitalización al aumentar los días de estancia del paciente.⁵⁻⁶

La amenaza a la salud humana que representa la resistencia a los antimicrobianos es una preocupación que va acrecentándose, por lo que es motivo de atención no sólo del cuerpo médico y de la industria farmacéutica, sino también de los gobiernos y de los organismos internacionales. Debido a la importancia del problema, se han integrado grupos de trabajo multidisciplinarios que han emitido recomendaciones a escala local⁷⁻¹⁰ e internacional¹¹⁻¹³ para desarrollar programas tendientes a disminuir la resistencia a estos medicamentos.

El fenómeno de la resistencia a los antimicrobianos tiene dos características importantes: su alta frecuencia entre los microorganismos de importancia clínica y la gran velocidad con la que se dispersa entre ellos. Aun cuando se conocieron sustancias de origen biológico con propiedades antimicrobianas antes de 1900, los antibióticos como se definen ahora, fueron utilizados a partir de los años cuarenta. En sesenta años, se han descubierto más de un centenar de antibióticos y al mismo tiempo han surgido diversos mecanismos de resistencia que se dispersaron entre los distintos géneros bacterianos. Las bacterias patógenas de la era pre-antibiótica, eran raramente resistentes.¹⁴ En los inicios del siglo XXI la magnitud del problema es tal, que alrededor del 70% de las bacterias responsables de las infecciones nosocomiales son resistentes al menos a uno de los antibióticos más comúnmente utilizados para tratarlas.¹⁵⁻¹⁶

Las bacterias poseen la habilidad de adaptarse a las condiciones de su ambiente, lo que incluye a la presencia de los antimicrobianos. La gran capacidad adaptativa es el resultado del efecto combinado de rápidos índices de crecimiento, de mutaciones genéticas y de la selección de las mismas, así como de su habilidad para intercambiar material genético.¹⁷ La competencia de las bacterias para adquirir y expresar genes de otros organismos, o la transferencia horizontal de genes, se conoce desde hace ochenta años. Actualmente este fenómeno es un tema que interesa por igual a biólogos, médicos y farmacéuticos, porque constituye uno de los mecanismos más importantes de la fármacoresistencia bacteriana.

Existen elementos genéticos bacterianos que son vehículos efectivos para los genes de resistencia. Estas entidades constituyen el “motor evolutivo” más importante de las bacterias al codificar una gran variedad de características accesorias que pueden combinarse e intercambiarse entre diferentes células.¹⁸ Como consecuencia del abuso en la utilización de los antimicrobianos, han aumentado las bacterias resistentes en todos los medios, y al incrementar su potencial para responder rápidamente a los nuevos fármacos también se aumenta su capacidad para transportar otros determinantes como son los factores de virulencia, asociados a los determinantes de resistencia.¹⁹

La resistencia a los antibióticos es un problema global, complejo, que incluye un gran número de especies bacterianas de importancia médica y es de difícil control por su multicausalidad. Se han documentado ampliamente los cambios en la ecología de las infecciones nosocomiales detectadas en los hospitales desde la introducción de los agentes antimicrobianos.²⁰ Entre los factores que se cree que han contribuido a incrementar la resistencia a los antibióticos están: la concentración de la población en centros urbanos; el inadecuado control de las infecciones en los hospitales; la tendencia a internar en hospitales a los pacientes seriamente enfermos; el aumento en el número de pacientes inmunosuprimidos; la migración masiva a través de las regiones del globo y el uso inadecuado de los antibióticos, entre otros.²¹

Los estudios de la resistencia bacteriana a los antibióticos, tanto en enfermedades adquiridas en la comunidad como en infecciones hospitalarias, han encontrado que la mayor presión selectiva que dirige los cambios en la frecuencia de la resistencia, parece ser el volumen del uso de estos fármacos.²²⁻²⁴ El establecer una relación precisa y cuantitativa entre la frecuencia de la resistencia a un antibiótico definido y el volumen de su uso no es fácil, debido a la escasez de estudios longitudinales a largo tiempo, que registren tanto los perfiles de resistencia como los de uso de antibióticos. Por ello es de suma importancia realizar este tipo de investigaciones, dada la urgente necesidad de desarrollar políticas nacionales e internacionales de prescripción de antibióticos basadas en la comprensión de factores clave, para minimizar el índice de evolución y diseminación de los organismos resistentes. La selección de los antibióticos para un tratamiento empírico o específico de la mayoría de las infecciones se realiza siguiendo una serie de recomendaciones, las llamadas *políticas de utilización de antibióticos*. Éstas se basan en el conocimiento de tres aspectos del problema

terapéutico: 1) los agentes patógenos predominantes en cada área, 2) las características de los pacientes que favorecen la proliferación de microorganismos específicos, y 3) los antibióticos que pueden ser útiles para contrarrestarlos.²⁵

Sabemos que la utilización de los antimicrobianos promueve la resistencia contra ellos, por tanto, la resistencia se mantendrá mientras se haga uso de estos medicamentos. El reto es transformar la amenaza de la expansión de la resistencia bacteriana en un problema manejable. Los expertos coinciden en que es impostergable mejorar la vigilancia, para detectar la emergencia de nuevas formas de resistencia a los antibióticos en uso y a los que se introduzcan en el futuro. Ante la disminución en el nivel de desarrollo de nuevos antibióticos, debe darse mayor atención a la emisión de políticas de utilización de los antimicrobianos diseñadas para maximizar la vida útil de estos medicamentos.

Mi interés al realizar este proyecto en los hospitales pertenecientes a los Institutos Nacionales de Salud del DF, fue identificar los niveles del uso de antibióticos, el perfil de la resistencia bacteriana a estos fármacos, y las estrategias de vigilancia del consumo de antimicrobianos, existentes en las instituciones hospitalarias de III nivel en México.

CAPÍTULO I

FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1.1 BASES BIOLÓGICAS DE LA RESISTENCIA BACTERIANA

El término antibiótico fue introducido por SA Waksman²⁶ como el nombre de una clase de sustancias de origen biológico que son antagonistas para los microorganismos. Estrictamente hablando, el término antibiótico significa “anti vida”. Las sustancias antibióticas son producidas por una amplia gama de organismos, desde el hombre hasta los microorganismos. Los antimicrobianos más importantes desde el punto de vista terapéutico son derivados de microorganismos. Pueden provenir de los mohos como el *Penicillium*, pero la mayoría son producidos por especies bacterianas del género *Streptomyces*, y algunos por el género *Bacillus*.

Como productos no esenciales de los organismos vivos, los antibióticos son metabolitos secundarios. Se conoce el mecanismo molecular por el cual los antibióticos actúan sobre las bacterias susceptibles, pero conocemos poco respecto de su función en los organismos productores de antibióticos. Se ha postulado¹⁷ que los antibióticos no desempeñan un papel importante en la fisiología de las bacterias productoras de antibióticos, no sólo porque no se tienen evidencias que prueben lo contrario, sino porque estas bacterias han desarrollado mecanismos para prevenir que los antibióticos que producen alteren su propio metabolismo, modificándolos o exportándolos al exterior de la célula. Se piensa también que los antibióticos son moléculas que han desempeñado papeles importantes en la evolución de algunas reacciones bioquímicas y que constituyen remanentes de determinantes genéticos relacionados con la síntesis de metabolitos bacterianos.²⁷

Los antimicrobianos pueden ser **productos naturales**, que como la penicilina y la estreptomicina, son producidos por hongos o bacterias del suelo; **productos semisintéticos**, que son productos naturales que han sido modificados químicamente para mejorar la eficacia del producto natural, reducir sus efectos colaterales, evitar la resistencia bacteriana generada contra ellos o para ampliar su espectro de actividad. Finalmente existen los **antibióticos sintéticos** completamente, entre los cuales están las sulfas.

1.1.1 Acción antimicrobiana

Los antibióticos son antimicrobianos que se usan para tratar infecciones causadas por bacterias, hongos o protozoarios. La mayoría ejerce una acción tóxica altamente selectiva sobre las células blanco microbianas pero tienen poca o nula toxicidad en las células de los mamíferos, de ahí su valor como agentes terapéuticos. Pueden administrarse en concentraciones suficientes para eliminar a los organismos infectantes (o por lo menos inhibir su crecimiento) sin dañar a las

células del huésped. El estudio de los mecanismos de acción de los antibióticos ha permitido conocer las bases de su toxicidad selectiva.

Pueden considerarse cinco áreas blanco de la acción antimicrobiana de los antibióticos en la bacteria: la pared celular, la membrana celular, la síntesis proteica, la síntesis de ácidos nucleicos y el metabolismo del folato.

Antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana: Penicilina, Cefalosporinas, Bacitracina, Vancomicina²⁸

Los **Betalactámicos**, derivan su nombre de la estructura característica que todos ellos poseen, el anillo beta lactámico y que se denomina según el caso: Penam (penicilinas), Carbapenam (imipenem), Clavam (ácido clavulánico), Cefam (cefalosporinas) y Monobactam (aztreonam). Los betalactámicos interfieren con la síntesis de la pared bacteriana al unirse e inhibir a las enzimas que sintetizan el péptidoglucano. Son agentes que actúan en las células en división no en las que se encuentran en fase estacionaria.

Los **glucopéptidos** también interfieren con la síntesis de la pared pero de una manera diferente. La vancomicina es un glucopéptido que se une a las D-alaninas en los precursores peptídicos del péptidoglucano impidiendo su entrecruzamiento.

La Cicloserina es una análoga de la D-alanina y bloquea la incorporación de este aminoácido en los puentes peptídicos que entrelazan el péptidoglucano durante la síntesis de la pared celular.

La Bacitracina, al interactuar con las proteínas relacionadas con la síntesis del peptidoglucano, inhibe su actividad.

Como consecuencia de esta interferencia, la célula bacteriana sin pared no resiste los cambios osmóticos, se hincha y estalla. Por eso a las Penicilinas, Cefalosporinas, Vancomicina y Bacitracina se les denomina antibióticos bactericidas, siendo los microorganismos grampositivos los más susceptibles a su efecto.²⁹

Antibióticos que actúan sobre la membrana celular: Polimixina, Colistina, Anfotericina, Nistatina³⁰

La membrana celular ubicada por debajo de la pared, cumple funciones importantes para la vitalidad de la bacteria. Los antibióticos pueden alterar la permeabilidad actuando como detergentes catiónicos y provocando la salida de sustancias del interior de la célula.

La Polimixina y la Colistina actúan de este modo porque su afinidad por los radicales fosfatos de la membrana altera la osmolaridad celular. La Anfotericina B y la Nistatina se unen en un grupo esteroide de la membrana que sólo contienen los microorganismos contra los cuales se utilizan estos antibióticos.²⁹

Antibióticos que interfieren con la síntesis proteica: Cloranfenicol, Tetraciclinas, Macrólidos, Rifamicina, Aminoglucósidos

La síntesis proteica fundamental para la vida bacteriana, puede ser interferida por ciertos antibióticos que actúan en distintas etapas de la misma. Un grupo de éstos, Tetraciclina, Cloranfenicol, Macrólidos y Lincomicina, inhiben por diversos

mecanismos la síntesis de las cadenas polipeptídicas, mientras que los **aminoglucósidos** producen anomalías en la lectura del código genético, originando proteínas erróneas.³⁰

Los **aminoglucosidos-aminociclitolos** (Estreptomicina, Neomicina, Kanamicina, Gentamicina, Tobramicina, Amikacina, Espectomicina, Kasugamicina) y las Tetraciclinas, inhiben la traducción del RNA mensajero al interactuar con proteínas de la subunidad ribosomal 30S. El Cloranfenicol, la Clindamicina y la Lincomicina inhiben la actividad de la peptidiltransferasa.²⁸

Antibióticos que interfieren con la síntesis de ácidos nucleicos: Novobiocina, Griseofulvina, Ácido Nalidíxico, Rifampicina y Quinolonas

La replicación, necesaria para transmitir los caracteres hereditarios se lleva a cabo por la ADN polimerasa, mientras que la transcripción se efectúa por la ARN polimerasa. La replicación y la transcripción pueden ser afectadas por varios antibióticos. El Ácido Nalidíxico, la Novobiocina y la Griseofulvina bloquean la síntesis del ADN, mientras que la Rifampicina interfiere la síntesis del ARN bloqueando la transcripción del mensaje genético.³⁰

Las Quinolonas (Ácido Nalidíxico, Norfloxacin, Ciprofloxacina, Novobiocina) inhiben la actividad de la DNA girasa, enzima relacionada con la replicación del DNA. La Rifampicina inhibe el inicio de la replicación y la transcripción al unirse selectivamente a la RNA polimerasa dependiente del DNA.²⁸

Otros modos de acción de los quimioterápicos

Algunos antibióticos funcionan como antimetabolitos. Las sulfamidas compiten con el ácido paraaminobenzoico (PABA), que interviene en la síntesis de ácido fólico necesario para el crecimiento de los microorganismos. El Trimetoprim interfiere en la síntesis del tetrahidrofolato, elemento indispensable de las bacterias para formación de purinas, pirimidinas y otros compuestos. Cuando ambos fármacos se administran simultáneamente actúan en dos pasos metabólicos sucesivos de las bacterias, provocando un efecto sinérgico bactericida.

El ácido paraaminosalicílico (PAS) actúa de modo análogo a las sulfamidas inhibiendo competitivamente el PABA. Las bacterias que sintetizan el ácido fólico, utilizan el PABA como sustrato de las enzimas participantes en esta reacción.³¹

Las Sulfonamidas y el Trimetoprim inhiben competitivamente a la dihidropteroato sintetasa y la hidrofolato reductasa, respectivamente. Estas enzimas están relacionadas en la formación de un sustrato necesario para la síntesis de metionina, timidina, purinas y algunas vitaminas.²⁸

Antibióticos según tipo de acción

En la lista de 2005 de los laboratorios Sigma-Aldrich, aparecen 255 diferentes fármacos con actividad antibiótica (que no necesariamente se utilizan en la clínica) y se clasifican según su mecanismo de acción, como los que interfieren con:

- Síntesis de proteínas, 57
- Síntesis de ADN, 61
- Síntesis de pared celular, 40
- Permeabilidad de la membrana celular, 31
- Actividades enzimáticas, 66.

Nuevos antibióticos aprobados para su utilización clínica³²

Quinupristina/Dalfopristina. Ambos son **estreptograminas**, derivados semisintéticos de antibióticos naturales producidos por estreptomicetos, inhibidores de la síntesis de proteínas. La Pristinamicina contiene estreptogramina A y B. La Virginimicina se utiliza como promotor de crecimiento en la producción animal. La Quinupristina es un derivado semisintético de la estreptogramina B y la Dalfopristina lo es de la estreptogramina A.

La Dalfopristina se une al ribosoma bacteriano en el centro de la peptidil transferasa e inhibe la síntesis proteica; este antibiótico altera la configuración del ribosoma y lo hace más susceptible a su unión con la estreptogramina B, que se une en el mismo sitio al igual que la eritromicina y otros macrólidos, si ambos componentes están presentes y activos, la combinación es bactericida.

Linezolid. Es el primer antibiótico **oxazolidinona** que se ha autorizado para uso clínico y representa la única nueva clase de antibióticos de que se dispone en la clínica en los últimos veinte años. El Linezolid detiene la síntesis proteica en el ribosoma bacteriano en el primer paso de la misma que es la formación del complejo de iniciación.

La Cubicina, **polipéptido cíclico**, es uno de los antibióticos autorizado más recientemente para su uso por la FDA de los Estados Unidos. Indicado para el tratamiento de infecciones dérmicas con: *S. aureus*, aun el meticilina resistente, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. disgalactiae* y *E. faecalis*.

Las nuevas quinolonas, Levofloxacin, Moxifloxacin y Gatifloxacin son las quinolonas más recientes que están en el mercado para tratar infecciones respiratorias importantes, como la neumonía. Con la ventaja de que se administran una vez al día. La Gatifloxacin fue retirada recientemente del mercado por la FDA de los EUA, por haberse reportado importantes reacciones adversas.

1.1.2 Resistencia bacteriana

La continua capacidad de muchos microorganismos para desarrollar resistencia a los agentes antimicrobianos, generó la necesidad de estudiar el fenómeno de la resistencia bacteriana; la cual constituye un tema muy importante en el manejo de los antibióticos, porque su existencia implica problemas para la terapéutica.

Las bacterias naturalmente resistentes frente a determinados fármacos son conocidas desde la producción misma del medicamento, pero es motivo de interpretación distinta la resistencia adquirida por ciertas bacterias en el curso de los años o aun en poco tiempo.³¹

Mecanismos de transferencia de la resistencia bacteriana

Es común que los antibióticos prescritos resulten ineficaces, fundamentalmente por el fenómeno de resistencia de la cepa bacteriana prevaleciente. Si persiste la infección en el convaleciente, significa que ha habido una selección de cepas que han adquirido resistencia por lo menos al antibiótico empleado. Esta selección no sólo se favorece con la quimioterapia no fundamentada, sino también por: a) la automedicación; b) la presencia de antibióticos en alimentos que se conservan con estos fármacos; c) por el uso indiscriminado de la terapia antibacteriana, o d) por la búsqueda de eficiencia alimenticia de las industrias avícola, ganadera y piscícola, incluso la agrícola. La presencia de cepas bacterianas resistentes a antibióticos ha dificultado el control de infecciones de origen bacteriano a nivel nosocomial y comunitario de carácter epidémico o epizootico. La resistencia a los antibióticos de las cepas bacterianas puede ser: a) intrínseca o funcional; b) adquirida o c) combinación de ambas acciones, sinergismo que eleva el nivel de resistencia de la bacteria a uno o varios antibióticos.²⁸

Resistencia natural

La resistencia natural está presente en las bacterias de una misma especie o cepa frente a determinados antibióticos. Se destaca que esta capacidad de resistencia al fármaco es común a todos los integrantes de la especie. Ejemplo: *Pseudomonas aeruginosa*, naturalmente resistente a la penicilina y a otros antibióticos. Es la resistencia denominada también como primaria y definida como una insensibilidad de todas las bacterias aisladas de una especie a un determinado grupo de antibióticos. El conocimiento de la resistencia natural o primaria forma parte del espectro antibacteriano de cada antibiótico. Este concepto debe ser comprendido por el médico, ya que éste requiere de un entendimiento claro y preciso de los distintos grupos de antibióticos, que son efectivos frente a las principales bacterias causantes de infecciones.³¹

La resistencia bacteriana intrínseca o funcional puede estar dada por:²⁸

- No difusión del fármaco a través de la membrana.
- Baja permeabilidad de la membrana asociada al reflujo del antibiótico.
- Síntesis inducida en grampositivas o constitutiva en gramnegativas, de betalactamasas cromosomales (enzimas que rompen el anillo β lactámico).
- Nivel de metilación del RNA ribosomal 23S, en las gramnegativas.
- Condiciones de crecimiento.

Resistencia adquirida

La resistencia de la bacteria a uno o varios antibióticos puede lograrse en el transcurso del tiempo por dos mecanismos básicos: por mutación de los genes

cromosómicos o por la adquisición de material genético que se adiciona a los elementos genéticos extracromosómicos.

La resistencia adquirida se diferencia de la resistencia natural o primaria porque se alcanza de un modo parcial por pocos o muchos integrantes de una misma especie o cepa, pero no por la totalidad.³¹

La resistencia adquirida puede darse por: mutación en regiones reguladoras o en genes estructurales. Estos genes codifican: a) las proteínas blanco del antibiótico; b) proteínas involucradas en el transporte del fármaco a través de la membrana o c) proteínas estructurales que enmascaran el sitio de acción del fármaco. Estos elementos se conjugan en plásmidos, transposones o integrones. Las cepas que desarrollan resistencia por mutación pueden presentar un incremento en el reflujo del fármaco, alteraciones en la concentración intracelular o en la estructura de la molécula blanco, las cuales impiden o reducen la unión (o la entrada a la bacteria) del fármaco a la molécula blanco en la bacteria.²⁸

Resistencia *per se*

Los genes de resistencia codifican proteínas que reemplazan en la bacteria a las correspondientes sensibles, por ejemplo, las determinantes de resistencia a Tetraciclina. Pueden codificar para proteínas que llevan a cabo los mecanismos de interferencia en la entrada del antibiótico, aumento de la salida o bloqueo directo de la unión del fármaco a la molécula blanco.²⁸

1.1.3 Origen de la resistencia ante los antibióticos

Es posible que los mecanismos por los cuales emergieron las distintas formas de resistencia, hayan sido a su vez el resultado de la evolución a través de mutaciones, de las vías sintéticas o modificadoras de antibióticos primigenias. La emergencia de la resistencia ante los antibióticos naturales no difiere tanto de aquella contra los antimicrobianos sintéticos, lo que muestra que la plasticidad de los genes bacterianos puede producir la variabilidad suficiente requerida para una adaptación rápida a las nuevas condiciones ambientales. Ya sea con un determinante de resistencia derivado de vías metabólicas ancestrales, o producido por la presencia de un agente químico sintetizado por el hombre, las bacterias pueden sobrevivir debido a su variabilidad genética y a su enorme crecimiento poblacional.

La resistencia a los antibióticos puede estar codificada por el cromosoma bacteriano o por entidades extracromosómicas denominadas plásmidos. Si el determinante de resistencia es cromosómico, es muy probable que surgiera por mutación y que se dispersara poco o nada entre la población bacteriana. Se trata de genotipos estables, que tienen su origen en la cepa resistente detectada, y que pudieron haber surgido durante la misma terapia antimicrobiana. Si el determinante de resistencia está contenido en un plásmido, es posible que involucrara la adquisición de este ADN de otra bacteria y el mecanismo de

resistencia involucrado es generalmente similar al encontrado en el organismo productor del antibiótico o en aquellos que estuvieron expuestos al fármaco.

El determinante tiende a perderse y su expresión está frecuentemente regulada y asociada con distintos elementos genéticos móviles, tales como transposones e integrones. Debido a la plasticidad de los sistemas genéticos de las bacterias, esta división cromosoma-plásmido no es definitiva y tarde o temprano pueden llegar a encontrarse genes transportados por plásmidos en los cromosomas y viceversa.¹⁷

Resistencia codificada por el cromosoma bacteriano

Menos del 5% de la resistencia clínica a los antibióticos es codificada por los cromosomas bacterianos. El origen del fenotipo resistente es en la mayoría de los casos, una mutación de un gen cromosómico que:

- codifica para la estructura blanco del antibiótico, transformándolo en funcional pero no susceptible;
- involucra un mecanismo regulador que controla vías alternas o mecanismos de eflujo del antibiótico, o
- afecta el control de la permeabilidad celular, lo que modifica la internalización del antibiótico y por consecuencia la concentración intracelular del fármaco.

No es probable que la resistencia cromosómica se transfiera de una bacteria a otra. Este comportamiento es quizá la diferencia fundamental entre la resistencia determinada por cromosomas o por plásmidos. Las mutaciones que alteran el blanco del antibiótico surgen a una frecuencia predecible. En el primer contacto con el antibiótico, aproximadamente 10^{-6} células pueden desarrollar una mutación y resultar resistentes. Con una farmacoterapia efectiva es posible prevenir la aparición y multiplicación de estas mutantes.

Se han identificado y caracterizado diversas proteínas transportadoras de eflujo multifármaco, importantes en la resistencia bacteriana clínica contra varios antibióticos. Asimismo, se conoce³³ que en *B subtilis* y *S aureus* la amplificación de genes que codifican para estos transportadores de eflujo les confiere resistencia contra diferentes antibióticos no relacionados y a otros xenobióticos. Los mecanismos de eflujo pueden estar involucrados en la exportación y/o la resistencia a los antibióticos en los organismos productores de los mismos,³⁴ como es el caso de *Streptomyces peucetius*. El eflujo de fármacos es un mecanismo de resistencia muy ubicuo entre las bacterias.

Las mutaciones en alguno de los genes reguladores pueden generar organismos multiresistentes. La reducción en la permeabilidad de la membrana es un mecanismo capaz de conferir resistencia a varios grupos de antibióticos en organismos como *E coli*, *K pneumoniae*, *P aeruginosa* y *S marcescens*.³⁵

Existe un grupo de multiresistencias cromosómicas que son regulables, que no son mutaciones y que pueden ser activadas por un número variable de efectores. Es el caso de *E coli*, que cuando se expone a radicales superóxido, presenta una

respuesta multinivel, una parte importante de la cual está controlada por un par de genes reguladores. Las proteínas para las que codifican estos genes controlan, entre otras cosas, un mecanismo que regula la expresión de las porinas en la membrana externa de la bacteria, lo que resulta en una permeabilidad disminuida y en un aumento en la resistencia a distintos agentes xenobióticos, incluyendo a los antibióticos. Las consecuencias clínicas de este tipo de multiresistencias regulables son importantes.¹

Resistencia codificada por plásmidos

La resistencia codificada por plásmidos posee características que se derivan de la gran plasticidad genética de estos elementos extracromosómicos. Es más probable que los genes que codifican para nuevas enzimas inactivadoras de antibióticos aparezcan en los plásmidos, que en los cromosomas y que se dispersen más rápido entre las bacterias. La existencia de los plásmidos explica la evolución tan acelerada de este grupo de microorganismos, no solamente a fenotipos resistentes a los nuevos antibióticos sino a nuevas vías metabólicas que les confieren resistencia.

Las biopelículas y la resistencia a los antibióticos

La formación de películas por algunas poblaciones bacterianas constituye otro mecanismo de resistencia, no mediado por mutaciones ni por la adquisición de determinantes de resistencia ni por elementos extracromosómicos. Algunas bacterias tienen la habilidad de formar películas multicapas, multiespecíficas y multicelulares denominadas en inglés "biofilms"³⁶ a medida que la película crece, aparece la heterogeneidad celular de acuerdo con la profundidad en la cual se localiza cada célula bacteriana. Las células contenidas en la biopelícula tienen un acceso restringido a los nutrientes y padecen la acumulación de metabolitos, lo que disminuye su crecimiento.

Las bacterias encapsuladas de esta manera, son menos susceptibles a condiciones físicas, químicas y biológicas estresantes, incluyendo a los antibióticos. Varios antibióticos se unen al exopolisacárido de la biopelícula cargado negativamente, neutralizándose su entrada a las células bacterianas ahí ubicadas. El lento índice de crecimiento de las células en la biopelícula disminuye la permeabilidad celular y con esto la entrada de algunos antibióticos, como los β lactámicos. También se ha postulado que podría haber un incremento de la transferencia de genes dentro de las biopelículas.¹⁷⁻³⁷

Origen de los genes de resistencia a los antibióticos

Todo parece indicar que los antibióticos han desencadenado cambios en la fisiología microbiana, al coevolucionar sincrónicamente nuevos efectores metabólicos con los mecanismos de resistencia a los antibióticos. Por tanto, los mecanismos de resistencia, presentes en los organismos productores de antibióticos, representarían modificaciones de vías metabólicas blanco de los antibióticos.³⁸

Se tienen indicios respecto del posible origen de los determinantes de ciertos mecanismos de resistencia. Se encontró que varias enzimas inactivadoras de aminoglucósidos de cepas de *Streptomyces* productoras de aminoglucósidos, eran similares a las codificadas por plásmidos de resistencia de bacterias gram-negativas.³⁹ Estudios posteriores basados en datos de secuencias de ADN y de aminoácidos, demostraron similitud entre varios genes de resistencia de *Streptomyces* y genes de plásmidos de *E. coli*.

Se ha propuesto la existencia de un ancestro común a partir del cual estos genes divergieron, y una evolución modular, que por intercambio de módulos produjo la diversidad de enzimas modificadoras de antibióticos y el amplio espectro de aminoglucósidos que ellas pueden inactivar.⁴⁰

Los plásmidos contribuyen de otras maneras a la plasticidad de los genes en las células que los transportan. La sola presencia de secuencias de ADN redundantes y/o de multicopias en una célula bacteriana, es suficiente para proporcionar fuentes adicionales de variación genética. Los plásmidos en multicopias son muy comunes en la naturaleza, lo mismo que los eventos de multimerización. La multimerización se lleva a cabo principalmente por recombinación homóloga.¹⁷

1.1.4 El flujo de genes y la resistencia a los antibióticos

En la evolución de los organismos están involucrados dos mecanismos biológicos esenciales: la generación de variabilidad en el genoma del organismo y la selección natural. Las mutaciones son una fuente importante de variación en todos los seres vivos, pero son proporcionalmente más importantes en los organismos asexuales como las bacterias. La transferencia de caracteres se puede llevar a cabo "verticalmente", de una generación a la siguiente u "horizontalmente" por la transferencia horizontal de genes, entre dos organismos.

La transferencia horizontal (TH) de genes

Fenómeno que consiste en la movilización de material genético directamente entre genomas de dos organismos diferentes. Aun cuando la TH es común entre organismos procariontes, también ocurre en los eucariontes.

El material genético bacteriano está compuesto de dos clases de elementos: el cromosoma, una gran molécula de ADN que codifica para las características fundamentales de la célula y las colonias, como son el metabolismo básico, y la replicación, expresión y reparación del ADN; y por los plásmidos, elementos genéticos extracromosómicos, más pequeños, generalmente circulares, de ADN covalentemente cerrado, que codifican para características suplementarias como pueden ser la virulencia, algunas actividades metabólicas específicas, para ciertas estructuras celulares accesorias y para la resistencia a los antibióticos.

Los plásmidos son vectores importantes en la transferencia de genes de una célula a otra, debido a que la mayoría de ellos codifican los medios de su propia movilización. Una vez que un gen se ha establecido dentro de un plásmido, se incrementa de manera importante su potencial de transferencia horizontal.

Se considera que el primer paso en el flujo genético es la movilización intermolecular de determinantes genéticos. Al transferirse un gen cromosómico a un plásmido, se vuelve más accesible para su movilización horizontal.

Existen diversos mecanismos por los cuales un gen puede ser transferido de una molécula de ADN a otra. Los elementos genéticos móviles y la recombinación homóloga son los medios más importantes para conseguir la transferencia de información; y han sido detectados en todos los organismos donde se les ha buscado. La movilización intermolecular de genes ha desempeñado un papel importante en la característica variabilidad y plasticidad de los procariontes.⁴¹

1.1.4.1 Movimiento intracelular de genes

Recombinación homóloga

Por este proceso se lleva a cabo la integración de una nueva secuencia en una cadena de ADN. Puede ocurrir que una secuencia variante sustituya a un gen existente en una molécula de ADN y de esta manera pueda ser reparada una mutación, al adquirir la versión correcta del gen. Para esta clase de recombinación es necesario que dos moléculas de ADN compartan secuencias homólogas.

La recombinación homóloga desempeña un papel importante en la incorporación de material genético recientemente adquirido, como es después de la transformación por el ADN cromosómico. También es importante este proceso en la formación de cointegrados entre dos replicones distintos que comparten una secuencia común. La formación de estos cointegrados permite la asociación entre distintos plásmidos, la fusión de plásmidos y fagos, así como la de plásmidos y cromosomas. Las moléculas cointegradas pueden movilizarse como una sola unidad y resolverse después. Una clase de este tipo de moléculas compuestas son los multímeros de plásmidos, que contienen varias copias de un mismo plásmido unidas en una gran molécula circular. La recombinación homóloga y la formación de cointegrados son la base para la evolución modular, que parece ser común en la biología de los plásmidos.¹⁷

Los orígenes para la replicación, la movilización de genes y los determinantes de resistencia de los plásmidos pequeños multicopia, de las bacterias gram-negativas, pueden intercambiarse como módulos o casetes. La formación de multímeros de plásmidos no sólo promueve la transacción de genes entre moléculas de ADN, sino que también incrementa el índice de mutaciones que puede resultar en un fenotipo resistente a los antibióticos. La amplificación de genes, además de proporcionar un sustrato para los eventos recombinacionales subsecuentes, puede participar directamente en ciertos fenotipos de resistencia como los que involucran mecanismos de eflujo o vías metabólicas alternativas.⁴²

La célula bacteriana dispone de mecanismos como la amplificación, la transposición y la transformación, entre otros, que contribuyen a la producción de copias y variantes de un gen particular.

Transposición

La transposición representa el mecanismo más potente y generalizado para movilizar genes de una molécula de ADN a otra. Este proceso de movilización intermolecular es considerado como una forma ilegítima de recombinación.

Es esencialmente distinta a la recombinación homóloga puesto que no necesita de la existencia de homología entre las secuencias de ADN y porque la transposición puede ocurrir a frecuencias normales en células deficientes en recombinación homóloga.⁴³ Sin embargo, sólo pueden intercambiarse pequeños elementos discretos de ADN conocidos como transposones. Aunque limitada en su rango de acción, los rearrreglos genéticos producidos por la transposición pueden tener consecuencias importantes.⁴⁴

Transposones

Estos elementos genéticos se han clasificado en dos tipos: los transposones Clase I incluyen las llamadas secuencias de inserción o SI, que codifican exclusivamente a las enzimas necesarias para su propia transposición. Las SI pueden ser mutagénicas. Si dos SI idénticas se insertan en los extremos de un gen determinado, el complejo de SI y del gen se transponen como una unidad; estas entidades se conocen como transposones compuestos y también se consideran como Transposones Clase I.

Los transposones Clase II tienen una organización distinta. Están flanqueados por secuencias invertidas repetidas o SIR, que son necesarias para la transposición y contienen información para las enzimas de transposición y resolución, en asociación con otros genes irrelevantes para el proceso de transposición. A esta clase de transposones se les conoce como de la Familia de Tn3 que fue el primer transposón caracterizado en este grupo; se ha propuesto que evolucionaron a partir de los de Clase I.⁴⁵

La naturaleza de los genes asociados con los transposones de ambas clases es irrelevante al proceso de transposición en sí mismo. Por el mecanismo esencialmente al azar que conlleva la incorporación de nuevos genes en un transposon, éstos pueden contener genes que codifican entre otras cosas, actividades catabólicas, producción de antibióticos y transferencia conjugativa; un gran número de determinantes de resistencia a los antibióticos, se encuentran en transposones.

Fisiológica y evolutivamente los transposones pueden actuar como elementos genéticos móviles independientes, más como fagos que como secuencias de ADN endógenas. La habilidad de algunos transposones de incrementar su índice de transposición como respuesta a un daño en el ADN, aumenta la posibilidad de ser movilizados por transformación o por transducción si la célula muere. Desde el descubrimiento de los transposones en bacterias, se evidenció que desempeñan un papel muy importante en la evolución de los plásmidos. Estos últimos comenzaron a considerarse como una colección de elementos transponibles, encontrándose transposones o remanentes de ellos, en una proporción importante de plásmidos.⁴⁶

Además de la translocación y la mezcla de genes, uno de los resultados de la transposición, es la acumulación de secuencias idénticas en distintas partes de la misma molécula de ADN o en moléculas diferentes. Esta abundancia de identidad de secuencias proporciona un sustrato para la recombinación homóloga y como resultado, la formación de agregados o cointegrados.

Dado que la transposición hace posible que una secuencia definida esté presente dentro de diferentes replicones, las moléculas unidas por recombinación pueden ser plásmidos de distintos tipos, fagos o cromosomas.

La transferencia de genes cromosómicos durante la recombinación es otra consecuencia de la presencia y recombinación posterior entre transposones presentes tanto en plásmidos conjugativos como en el cromosoma. Una vez que un gen se ha establecido o es capturado por un transposon, su diseminación aumenta considerablemente. Un número importante de elementos transponibles se conoce que transportan determinantes de resistencia a los antibióticos y puesto que la aparición de los transposones y la evolución son procesos continuos, parece no haber límites a la asociación de genes de resistencia a esta clase de elementos.

Integrones

Los transposones poseen la habilidad de contener otra clase de elementos móviles: los integrones. El término se propuso inicialmente para designar un elemento móvil encontrado dentro del transposon Tn21 y otros elementos de la familia del Tn3. Se estudió la evolución de los transposones de multirresistencia relacionados con el Tn21 debido a que se observó que diferentes variaciones parecían originarse por la inserción y delección de genes flanqueados por sitios de recombinación específica, mientras que el resto del elemento permanecía constante.⁴⁷ Estudios posteriores detectaron otros sitios además de los de recombinación: un gen para la integrasa y una región promotora que dirige la expresión de la secuencia recién integrada. Se conoce ahora que los integrones promueven la integración y el intercambio de casetes de genes, involucrados comúnmente en la resistencia contra los antibióticos. Se ha propuesto y confirmado un modelo, que presupone la existencia de casetes circulares de genes, que se cortan y posiblemente se adquieren por integrones.⁴⁸

Los reacomodos producidos por y dentro de los elementos del integron devienen en una enorme variedad de determinantes de resistencia a los antibióticos que modifican no sólo el agrupamiento de los mismos, sino también sus patrones de expresión. Un efecto secundario de la estructura de los integrones es la prevalencia de la resistencia a la sulfonamida, aun cuando el uso de estos fármacos ha disminuido drásticamente. Uno de los genes conocidos que codifican la resistencia a las sulfonamidas en las enterobacterias, reside dentro de la región no variable de un integron. Cuando se integra un nuevo casete de resistencia a los antibióticos, el antibiótico respectivo ejercerá una presión selectiva sobre el elemento móvil completo, incluyendo el gen de resistencia a las sulfonamidas. El gen de resistencia a las sulfonamidas contenido en integrones es cotranscrito junto con cualquier casete génico recién integrado.

Como sucede con las secuencias de inserción, los integrones pueden considerarse como módulos de expresión que pueden ser utilizados por una amplia variedad de genes. Esto es particularmente importante cuando se considera el origen de los determinantes de resistencia. Como se expuso anteriormente, se ha propuesto que un número importante de genes de resistencia en eubacterias se derivaron de los organismos productores de antibióticos, generalmente de *Streptomyces*. Los integrones pudieron haber proporcionado los medios para la incorporación de genes de *Streptomyces* en los genomas eubacterianos.¹⁷

La inducibilidad es muy común entre los determinantes de resistencia de plásmidos y transposones y es responsable de una amplia variedad de aspectos colaterales como son: la cotranscripción de los genes de resistencia inducidos junto con los genes adyacentes, lo que puede proporcionar los medios para la expresión de determinantes extraños recientemente insertados. Si los genes cotranscritos son los involucrados en la movilización de genes, mediante la conjugación o transposición, un antibiótico puede inducir de esta manera la diseminación de sus propios genes de resistencia y finalmente, dado que un gen transcrito activamente es más susceptible a mutación, los antibióticos que inducen sus determinantes de resistencia pueden incrementar específicamente la variabilidad de estos genes.

Los movimientos intermoleculares de genes, por recombinación, transposición o integración, tienen diferentes consecuencias en la evolución de las bacterias. La primera y más común es la asociación de distintos genes de resistencia en un solo plásmido. Además de la amenaza obvia que la multirresistencia representa para la terapia antimicrobiana y para la salud pública, ésta tiene otra consecuencia importante. Cuando un número de determinantes de resistencia está agrupado en un mismo elemento genético, un solo antimicrobiano selecciona la multirresistencia completa contenida en el plásmido, lo que hace muy difícil su eliminación espontánea. Esto es válido también para los determinantes de resistencia a los no antibióticos, tales como los desinfectantes, los iones de metales tóxicos, que generalmente se encuentran junto a los determinantes de resistencia a los antibióticos. Así, se amplifica el espectro de agentes que pueden ejercer una presión selectiva sobre la resistencia a los antimicrobianos, incluyendo a los contaminantes ambientales y a los compuestos de uso no médico, presentes casi en cualquier sitio.

1.1.4.2 Movimiento intercelular de genes

Se conocen tres mecanismos generales mediante los cuales las bacterias pueden adquirir material genético horizontalmente: la transformación, la transducción y la conjugación. La transferencia horizontal (TH) de genes comprende una serie de fenómenos que es completamente distinto a la reproducción sexual ya que no está involucrada en la reproducción, tiene un impacto directo en los genomas de las células que participan y los genes adquiridos a partir de la TH pueden ser

heredados a la descendencia verticalmente. La conjugación es un mecanismo importante de TH y junto con la transformación y la transducción representan pasos importantes en la evolución de los procariontes.⁴⁹⁻⁵⁰

Transformación

La internalización de un fragmento de ADN exógeno por la célula bacteriana se denomina transformación y comprende la incorporación del mismo al genoma celular y su posterior expresión. Existe una gran variedad de genomas que pueden ser internalizados, se clasifican en plasmídicos y cromosómicos, según la vía que sigan después de su penetración. Para que una célula sea capaz de transformarse debe estar en un estadio fisiológico determinado llamado de competencia. Aun cuando se ha estudiado la transformación en algunos géneros bacterianos, tanto gram-positivos como gram-negativos, se desconoce la mecánica fina del proceso y sus especificidades.

Como mecanismo de TH de genes, la transformación tiene dos limitantes importantes: la especificidad que muestran ciertos géneros bacterianos en relación con el material genético que pueden incorporar y el segundo y más relevante, la necesidad de homología en las secuencias de ADN para la incorporación y la eventual expresión del material recientemente adquirido. No obstante la necesidad de homología, la transformación pudo haber realizado un papel importante en la dispersión de los determinantes cromosómicos de resistencia a los antibióticos.¹⁷ El proceso complementario a la transformación es la liberación del ADN por la célula bacteriana. Se sabe muy poco acerca del origen y el mantenimiento del ADN libre en el ambiente. Una de las limitantes para la transformación como un mecanismo importante para la transferencia de genes a distancia es la relativa corta vida del ADN libre y sin embargo, ha podido demostrarse que ocurre en ambientes naturales como son el suelo, el agua y los sedimentos marinos.³⁷ Lo mismo puede decirse de la transformación *in vivo*, que ha sido demostrada desde su descubrimiento por Griffith en 1928.⁵¹

Las bacterias del suelo liberan ADN plasmídico y cromosómico y la liberación parece estar asociada a la competencia al menos en *B. Subtilis*. Esto es importante puesto que las bacterias del suelo aparentemente son la fuente de los genes de resistencia a los antibióticos. Es factible que la liberación de los determinantes de resistencia a partir de *Streptomyces* facilitara su transferencia a las eubacterias del suelo, tales como *Bacillus sp* vía transformación y de ahí se dispersara a las demás eubacterias a partir de otros mecanismos más eficientes de TH de genes.¹⁷

Transducción

La transducción es la transferencia de material genético entre células bacterianas mediante un bacteriófago que actúa como vector o transportador. La transducción es un fenómeno totalmente al azar y depende de la incorporación accidental de ADN bacteriano dentro de la partícula del fago. Este error trae como consecuencia un fago defectuoso o partícula transductora que mantiene su capacidad infectiva

pero que contiene ADN extraño o un genoma incompleto. Pueden distinguirse dos mecanismos de transducción: la generalizada y la especializada.

La transducción generalizada se refiere a la movilización de un fragmento de ADN de una bacteria a otra, sin importar el origen del fragmento, cualquier parte del cromosoma o del plásmido.⁵² Durante el ciclo lítico, el cromosoma del huésped generalmente se degrada y pueden incorporarse pequeños fragmentos del mismo en el genoma del fago durante la encapsulación. Lo mismo puede suceder con un plásmido completo. El fago transductor así producido inyectará este ADN en un nuevo huésped donde el fragmento de ADN se recombinará con las secuencias homólogas en el cromosoma o iniciará una replicación autónoma, si se transduce un plásmido completo.

La transducción especializada es un proceso característico de los fagos temperados. Cuando se inicia el ciclo lítico, y el fago se sale del cromosoma, el proceso de escisión puede ser incorrecto. La molécula del ADN resultante es un híbrido de ADN bacteriano y fágico. Cuando este fago infecta otra célula e inicia la lisogenia, las secuencias que transportaba el fago se integran dentro del cromosoma del nuevo huésped. Este proceso se limita a aquellos genes que flanquean los sitios de integración del fago en el cromosoma bacteriano.

Cualquiera que sea la clase de transducción, aquí también se aplica la misma restricción para la recombinación homóloga de los marcadores cromosómicos. Existen ventajas de la transducción sobre la transformación: el ADN transferido se protege del efecto de las nucleasas al ubicarse dentro de la cápside del fago; la transducción no depende de mecanismos de internalización de ADN específicos ni de ninguna condición fisiológica o de otra clase, de las que depende la transformación. También existen limitaciones significativas para la transducción, que limitan su importancia como mecanismo general de transferencia de genes entre las bacterias de importancia clínica. Los fagos poseen una gran especificidad de huésped, lo que reduce su rango de transferencia; los fagos y el ADN transducido son susceptibles a los mecanismos de restricción que reconocen y degradan al ADN extraño; la dilución de los fagos reduce la posibilidad de transducción y la vida media del fago. Y sin embargo, hay excepciones.¹⁷

El fago P1, existe como plásmido en un número relativamente bajo de copias cuando está en su estado de profago y se ha demostrado su capacidad de transducir la resistencia a los antibióticos entre un amplio rango de géneros bacterianos. La transducción parece ser un mecanismo natural importante de transferencia de plásmidos entre los estreptococos, tanto intra como inter específicamente.⁵³

Conjugación

Entre los mecanismos de TH de genes, la conjugación se considera como el mecanismo más efectivo. Consiste en la transferencia de ADN de una célula donadora a una receptora, a partir del contacto célula a célula, por mecanismos complejos de reconocimiento celular, de procesamiento y transferencia del ADN así como de estabilización y expresión del ADN transferido.

Por mucho tiempo se pensó que la conjugación ocurría sólo entre bacterias gram-negativas, en la actualidad sabemos que ocurre también entre gram-positivas y entre gram-positivas y gram-negativas así como entre eubacterias y *Streptomyces*.⁵⁴

La capacidad de conjugación está determinada por genes codificados en plásmidos u otra clase de elementos genéticos móviles, que se transfieren por medio de la conjugación. La formación de pilis, como el pili F de *E.coli*, tiene como función el unir a la célula donadora a la receptora y probablemente participar en la formación de un canal que sirva de transporte al ADN transferido. Una vez que se establece el contacto entre las células participantes, se inicia la síntesis conjugativa de ADN seguida de su procesamiento para su posterior transferencia a la célula receptora. Se conoce poco del mecanismo de separación de las células después de la conjugación.

Para que una molécula de ADN pueda ser transferida por conjugación, se requiere de la existencia de un sitio de origen de la transferencia. Durante la conjugación es transferida la molécula que lleva el sitio de origen, es decir la fusión completa de cromosoma-plásmido. La longitud del cromosoma hace que sea poco probable que se transfiera el cromosoma íntegro y que se sintetice una cadena complementaria completa. De esta manera, los genes cromosómicos transferidos deben incorporarse por recombinación homóloga posterior. El índice de recombinación homóloga del plásmido con el cromosoma de la célula receptora se incrementa por la adquisición de fragmentos cromosómicos.

Pueden identificarse dos clases de plásmidos capaces de transferencia conjugativa: aquellos que codifican para el mecanismo completo de la conjugación, llamados plásmidos conjugativos y los plásmidos, denominados plásmidos movilizables, que tienen sólo los genes necesarios para ser movilizados durante la conjugación por la maquinaria conjugativa codificada por los plásmidos conjugativos; la movilización de este tipo de plásmidos depende de su coresidencia con un plásmido conjugativo compatible.

El rango de huéspedes que puede colonizar un plásmido es muy variable y depende del plásmido mismo. Algunos plásmidos sólo se transfieren conjugativamente entre pocas especies muy relacionadas entre sí. Existen otros plásmidos que pueden transferirse, expresarse y mantenerse estables en una gran variedad de bacterias, por lo que se les conoce como plásmidos promiscuos. La habilidad para expresarse en distintas células no está restringida a los genes de mantenimiento del plásmido sino que incluye a los determinantes de resistencia a los antibióticos. Éstos no sólo necesitan ser transcritos y traducidos apropiadamente para tener un impacto en el fenotipo bacteriano, necesitan también ser compatibles con estructuras bacterianas y/o con procesos bioquímicos. Un mecanismo que actúe en la membrana externa de una bacteria gram-negativa no tendría efecto en una bacteria gram-positiva, como tampoco lo tendrán en estas bacterias, aquellos que involucren a las enzimas modificadoras de antibióticos ubicadas en el espacio periplásmico.

Una consecuencia natural de la promiscuidad de los plásmidos de resistencia es que pueden introducir cambios en las poblaciones bacterianas al nivel de especie,

al promover la selección específica de organismos receptores de plásmidos transponibles. La especie bacteriana que pueda mantener y expresar un plásmido de resistencia en un ambiente que contenga antibióticos podrá sobrevivir. Por otro lado, la especie que no tolere la transferencia, mantenimiento o expresión del plásmido, perecerá. Como resultado se seleccionarán las bacterias más competentes en transacciones genéticas, mismas que enriquecerán a las poblaciones bacterianas con especies permisivas.¹⁷

Existen otras formas de transferencia conjugativa de genes que no son mediados por plásmidos, sino por transposones o por elementos semejantes a éstos, pero se sabe muy poco de los mecanismos de transferencia del ADN involucrados en la misma. La mayoría de la resistencia contra tetraciclina y en algunos casos contra eritromicina, parece efectuarse a partir de transposones conjugativos.⁵⁵

La importancia de este tipo de mecanismos de dispersión de los determinantes de resistencia a los antibióticos es muy grande, porque elimina las limitaciones que puedan existir para la transferencia vertical de un determinado gen y permite que éste sea transferido a nuevos organismos, horizontalmente. Estos procesos participan en la formación de reservorios de genes de resistencia en las bacterias inoñas, desde donde se transfieren los determinantes a los organismos virulentos.

Cuando se estudian los patrones de restricción de los plásmidos de resistencia a los antibióticos se percibe que la frecuencia y la distribución de los plásmidos, no de los microorganismos, explican la frecuencia y distribución de los genes de resistencia. Estas observaciones han conducido al uso del término **plásmido endémico** para referirse a plásmidos de resistencia encontrados, con variaciones mínimas, dentro de un área restringida, en una gran variedad de bacterias, especialmente en brotes hospitalarios; y de **plásmido epidémico** cuando la distribución de un determinado plásmido de resistencia ha sido documentada en diferentes aislamientos y en distintas partes del mundo.⁵⁶

1.1.5 Origen de las subpoblaciones bacterianas

Los aislamientos clínicos pueden presentar multiresistencia a los antibióticos, parámetro indicativo de la existencia de por lo menos un plásmido, o bien, diferentes niveles de sensibilidad o de resistencia a un mismo fármaco, expresado como concentración inhibitoria mínima o CIM. Distintos sucesos moleculares dan lugar a la formación de subpoblaciones durante el cultivo de una cepa pura,^{31,57,58} entre éstos podemos encontrar:

La **resistencia adaptativa** o mecanismo de persistencia de la resistencia, que se desarrolla en las primeras horas de exposición al antibiótico y persiste durante varias horas en ausencia del mismo. La resistencia adaptativa puede reflejarse en: a) la presencia de lipopolisacáridos anormales en la membrana; b) la disminución de alguna proteína de transporte o c) un colapso en el potencial eléctrico de la membrana.

La **mutación al azar** o adaptativa en genes cromosómicos o plasmídicos, o ambas; se postula que es específica del selector y la mutación ocurre en las bacterias que no se dividen durante la selección.

La **amplificación**, mediante este proceso, determinadas regiones del DNA cromosómico, plasmídico (o viral) se multiplican de manera espontánea (amplificación espontánea, natural o endógena) o como respuesta a una presión selectiva (amplificación inducida).

La **amplificación inducida experimentalmente**, que se logra al someter el cultivo bacteriano a concentraciones crecientes de un marcador de selección. Este último puede ser un sustrato enzimático en un determinante de resistencia, el cual puede ser clonado en plásmidos integrativos. Su origen de replicación no es funcional en unas cepas (no permisivas) pero sí en otras (cepas permisivas).

La **resistencia cruzada** y la **corresistencia**, la tendencia de ciertos géneros bacterianos como los gram-negativos no fermentadores, de exhibir resistencia a varios fármacos, puede ser causada en parte por resistencia cruzada y/o por corresistencia. Esta última se refiere a la presencia de distintos mecanismos que causan resistencia a una clase de fármacos determinada en el mismo huésped bacteriano. Un mecanismo común de corresistencia multifármaco involucra la adquisición de material genético que contiene genes que confieren resistencia a una serie de fármacos distintos.

Por otro lado, la resistencia cruzada generalmente se refiere a situaciones en las cuales un mecanismo bioquímico determinado confiere resistencia contra la mayoría de los miembros de una clase de fármacos.

También es el caso del mecanismo de eflujo de fármacos, que se manifiesta como una resistencia cruzada a diferentes clases de fármacos: antibióticos correspondientes a clases distintas, son removidos activamente por la célula bacteriana. Esto puede ocurrir cuando el uso de un fármaco de una clase, crea las condiciones que aumentan la probabilidad de que ocurran mutaciones y de que se lleve a cabo la selección de cepas mutantes que sobre expresan un sistema de eflujo activo con una amplia especificidad de sustratos.⁵⁷

La **presión selectiva** se refiere a las relaciones directas entre el nivel de uso de un antimicrobiano y la selección de genes que confieren resistencia contra ese agente a la cepa bacteriana expuesta al mismo.

1.2. EL SECTOR SALUD

En México se tiene una amplia experiencia en investigación de los sistemas de salud, con énfasis en lo relativo a políticas de salud. Desde la promulgación de la Constitución política de 1917, que plasmó los grandes requerimientos sociales, se creó el Departamento de Salubridad (artículo 16) cuyo contenido fundamental se orientó hacia la salud pública, estableciéndose los fundamentos para que el cuidado de la salud fuera una obligación emanada de la relación laboral (artículo 123).⁵⁹

En 1937, se dio otro paso fundamental al crearse la Secretaría de Asistencia Pública a cuyo cargo se adjudicaron los establecimientos públicos de atención médica, y a la cual se encomendó la expansión sustancial de la red hospitalaria. La etapa moderna del cuidado de la salud se inició en 1943, cuando se fusionó la Secretaría de Asistencia Pública con el Departamento de Salubridad para constituir la Secretaría de Salubridad y Asistencia (SSA) y se creó el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) que, entre otras prestaciones, ofreció el cuidado de la salud de los trabajadores de las empresas privadas así como el de sus familiares. Esta acción se completó en 1959, cuando se fundó el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) dedicado a la protección de los trabajadores del gobierno federal, aun cuando desde años atrás la Dirección de Pensiones Civiles, precursora del ISSSTE, había asumido esa responsabilidad.⁶⁰

En 1943 inició actividades el primero de los 13 Institutos Nacionales de Salud (INS) actuales: el Hospital Infantil de México Federico Gómez, y pronto se añadieron, en 1944, el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y, en 1946, el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán; estas tres instituciones modernizaron la atención de la salud en México. Subsecuentemente, se añadieron los Institutos de Cancerología (1950), Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (1964), Pediatría (1970), Perinatología (1977), Psiquiatría (1979), Enfermedades Respiratorias (1981), y Salud Pública (1987).⁶¹ En el año 2000, el Hospital General fue incluido dentro de los INS y en 2004-2005, se incorporaron los dos últimos institutos: el de Rehabilitación y el de Genómica, respectivamente. Los INS desde su inicio contemplaron el desarrollo de la investigación clínica y básica como parte de sus funciones sustantivas.

En la actualidad una gran parte de la población no se encuentra incluida en los servicios públicos o privados de salud, aun cuando existe una tendencia positiva respecto al número de personas protegidas por las instituciones públicas de salud. El sector salud mexicano se encuentra en un momento que requiere de transformaciones. La transición demográfica que está viviendo el país implica que habrá, en el futuro cercano, una mayor demanda de servicios médicos. La estructura poblacional de México presenta edades promedio mayores y el incremento de la demanda por servicios médicos ocurre en la edad madura. Adicionalmente, en el aspecto institucional, el envejecimiento relativo de la población ha implicado que los seguros públicos de pensiones que habían

presentado hasta hace algún tiempo, flujos superávitarios para financiar la provisión de servicios médicos, en la actualidad representen un problema serio de financiamiento, que demanda un cambio sustantivo en su organización.

Es notable que el gasto de salud en México represente entre 5 y 6% del Producto Interno Bruto (PIB), lo que contrasta fuertemente con el 14 o 15% del PIB de Estados Unidos.⁶² Esta comparación nos marca el grado de desarrollo diferencial que existe en este país, y lo mucho que falta por hacer. Al mismo tiempo, nos previene de incurrir en los errores derivados, por ejemplo, de una tendencia evidente hacia la privatización de los servicios de salud, tan costosa para la cada día más pobre población beneficiaria.

1.2.1 La calidad en los servicios de salud

La desigualdad más grave en el sistema de salud no se da exclusivamente en la cobertura, si no en la calidad de los servicios que reciben los diferentes grupos sociales. Las evidencias obtenidas en México en los años recientes, aunque escasas, muestran una distribución desigual de la calidad y una deficiencia generalizada de ésta, tanto en el sector público como en el privado. No necesariamente los que prestan estos servicios: médicos, enfermeras, directivos, técnicos, cuentan con la información suficiente para juzgar con objetividad el nivel de calidad con el que los otorgan, ni son capaces siempre de identificar con oportunidad sus deficiencias, por lo que no es posible mejorar racionalmente su desempeño.⁶⁰

Es necesaria la articulación de una estrategia nacional por la calidad y la eficiencia, que tenga como objetivos establecer estándares y esfuerzos sistemáticos y continuos para lograr niveles cada vez más altos de calidad con eficiencia, de manera que sean mínimas las diferencias entre los rangos de calidad proporcionados por diferentes tipos de prestadores de servicios de salud, para proteger de manera efectiva y eficiente la salud de las personas en cualquier tipo de servicio de salud y en cualquier región del país. Esto implica la noción de que la calidad se puede medir; evaluar y mejorar.

Para que la mejora en el sistema de salud sea exitosa, debe penetrar al escenario mismo donde interactúan prestadores y receptores de los servicios de salud, es decir, las organizaciones específicas de atención de la salud. Es en estos escenarios donde se concretan los valores y las metas de calidad y eficiencia, pilares fundamentales de un desempeño organizacional adecuado.⁶¹

Es interesante hacer notar que la tecnología utilizada por el sector salud, definida en su sentido más amplio, no ha sido suficientemente probada. Por ejemplo, la prescripción de fármacos no está exenta de reacciones idiosincrásicas y la utilización de algunas técnicas de diagnóstico que ahora sabemos que tienen sus riesgos, anteriormente se consideraron inocuas. Es en este marco de las organizaciones complejas de servicio a humanos en donde se ubican para su análisis, la calidad, la eficiencia y sus mutuas relaciones.

La calidad implica, por definición, resultados de la atención, evaluados como mejoría esperada en la salud, atribuible a la atención misma. La calidad es un atributo de la atención médica que puede darse en grados diversos. Se define como el logro de los mayores beneficios posibles de la atención médica con los menores riesgos para el paciente. Estos mayores beneficios posibles se definen, a su vez, en función de lo alcanzable de acuerdo con los recursos disponibles para proporcionar la atención, a los valores sociales imperantes.

La calidad es un concepto que debe interpretarse en dos dimensiones íntimamente relacionadas e interdependientes: una técnica, representada por la aplicación de conocimientos y técnicas para la solución del problema del paciente, y una interpersonal, representada por la relación que se establece entre el proveedor del servicio y el receptor del mismo. Es importante señalar la diferencia con la típica definición de calidad establecida en el ámbito de la producción de bienes o en otro tipo de organizaciones de servicio a objetos, donde se refiere básicamente al grado de satisfacción del cliente o consumidor. En el caso de la atención a la salud, la calidad no puede referirse solamente como “satisfacción del cliente” aun cuando ésta constituya un elemento indispensable para el juicio.⁶²

En la calidad de la atención médica, la eficiencia se utiliza como concepto pertinente al desempeño organizacional, ello debido a que, existe una relación explícita entre costos y calidad y por ende, entre eficiencia y calidad.

La eficiencia clínica es un componente de la calidad de la atención, en tanto que coincide con la búsqueda de los mayores beneficios con los menores riesgos posibles, dentro de un marco de costos razonables. En este caso, la relación entre eficiencia y calidad es directa y estrecha. La eficiencia clínica se refleja en la producción de salud y se define como el grado en que el médico combina tiempos y secuencias diagnósticas y terapéuticas para lograr un incremento en la salud, dentro de los límites de un gasto razonable. Así, la estrategia más efectiva sería aquella que condujera a un mejor nivel de salud con una menor utilización de recursos.⁶³

1.2.1.1 La eficiencia de la producción de servicios

La eficiencia se refiere al diseño más adecuado al proceso de producción de servicios, para que los especificados por una determinada estrategia de atención puedan lograrse al menor costo posible. Este es el significado más común cuando se emplea el concepto de eficiencia de los sistemas de salud. La relación con la calidad es también directa, en tanto que de ésta depende el balance entre los beneficios y riesgos, aun cuando este tipo de eficiencia no sea un componente *per se* de la calidad, como lo es la eficiencia clínica.

También puede hablarse de la relación calidad-eficiencia. Este vínculo es claro, ya que las estrategias para mejorar la calidad conducen hacia un descenso de los costos, debido a la disminución de número de eventos o procedimientos que deben repetirse por haberse realizado mal la primera vez; además por la reducción de los retrasos de procesos y procedimientos, así como por la mejor utilización de los recursos, entre otros aspectos. De aquí que, al mejorar la calidad

y evitar así las situaciones mencionadas, necesariamente se tiende a un incremento de la eficiencia. Pero la importancia no está en las relaciones entre los conceptos sino en el énfasis en las estrategias que deben adoptarse para mejorar ambas.

En apariencia y durante mucho tiempo, el énfasis se puso casi de manera exclusiva en la eficiencia, como si con ello se incrementara en consecuencia, la calidad. El resultado no fue el esperado pues, si bien la eficiencia mejoró, en muchos casos se constató el deterioro de la calidad. Esto puede explicarse en la secuencia de prioridades. Cuando la prioridad es garantizar la calidad, y se analizan y mejoran procesos y procedimientos, ello debe conducir al incremento racional de la eficiencia del sistema. Actualmente parece más ético y razonable buscar incrementos en la eficiencia, siempre y cuando éstos se consideren parte de una estrategia global de garantía de calidad.⁶⁴

1.2.1.2 Garantía de calidad

El uso de los términos de **calidad**, **control de calidad** y **garantía de calidad** se ha introducido en las descripciones de productos y servicios. Hay mucha confusión y un uso inadecuado de los mismos. La calidad es un término objetivo que significa excelencia y confiabilidad del desempeño. El control de calidad tiene que ver con asegurar el acatamiento de las especificaciones acordadas. La garantía de calidad está referida a la revisión del desempeño de los productos y servicios después de usarlos.⁶⁵

La deficiente **calidad de la atención en la salud**, al igual que la ineficiencia en la producción de servicios, está considerada como uno de los grandes obstáculos que deben vencer las organizaciones prestadoras de servicios de salud en México. Sin embargo, en nuestro país la información referida a la calidad de los servicios de salud es escasa y la relacionada con su eficiencia es todavía más rara.

Los primeros antecedentes⁶⁶ de la evaluación formal de la calidad de la atención a la salud datan de 1957, con el establecimiento de la Comisión de Supervisión Médica del IMSS. A través de los años esta institución ha realizado múltiples estudios respecto de la calidad de la atención médica, usando como principal instrumento el expediente clínico. En esta institución se han integrado comités médicos asistenciales de las unidades de salud, tales como el de Evaluación del Expediente Clínico, el de Detección, Prevención y Control de Infecciones Hospitalarias, de Tejidos, de Mortalidad y de Investigación.⁶⁷

Con la promulgación de la Ley General de Salud en 1984,⁵⁹ se establecieron las bases para dirigir el interés de las instituciones de salud hacia los aspectos de calidad de la atención. De esta forma se hizo explícito que se pretende mejorar las condiciones de salud de la población mexicana mediante el desarrollo de acciones que garanticen, entre otros aspectos, la calidad de la prestación de los servicios y los resultados de la misma.

Gracias a los estudios y a las experiencias obtenidas durante más de treinta años, en 1988 se creó el Grupo Básico Institucional de Evaluación del Sector Salud. Entre sus tareas estuvo la elaboración de las Bases para la Evaluación de la Calidad de la Atención en las Unidades Médicas del Sector Salud.⁶⁸

La conciencia de la importancia del desarrollo de estrategias en pro del continuo mejoramiento de la calidad de los servicios de salud que se brindan a la población mexicana queda asentada en las prioridades establecidas en los Planes Nacionales de Desarrollo elaborados a partir de 1989.

1.2.2 Buenas prácticas de prescripción y calidad de la atención

Las **Buenas Prácticas de Prescripción (BPP)** no son un término nuevo para designar la docencia médica, sino de una metodología que pretende sistematizar las bases para la toma de decisiones prácticas a la hora de escoger una terapia farmacológica, basado en la evidencia científica.⁶⁹

La mayoría de los estudiantes de medicina reciben una formación farmacológica orientada más a la teoría que a la práctica. La enseñanza se centra en el conocimiento del fármaco y sus propiedades. No se considera que cada paciente tiene edad, sexo y otras características distintivas que pueden afectar la selección del tratamiento. Los pacientes tienen además su percepción de lo que es un tratamiento adecuado y deben ser un elemento activo y bien informado para llevar a cabo el tratamiento. Todo ello no siempre se enfatiza en las facultades de medicina, donde las horas dedicadas a la terapéutica no son suficientes.

El esfuerzo de la metodología de las BPP se centra en que los médicos prescriptores piensen y decidan por su cuenta y no basen sus decisiones en lo que otros recomiendan o hacen. La medicina que se basa en la evidencia científica requiere la integración de la experiencia individual con la mejor evidencia clínica externa disponible.

Los resultados de la aplicación del método se deben expresar también en la eficiencia de los servicios de salud. En un estudio realizado en la comunidad Chontal se estimó que el ministerio de salud gastó más o menos 77 000 pesos al año por antibióticos prescritos injustificadamente en menores de 5 años con infecciones respiratorias agudas (IRA); mientras los familiares tuvieron que asumir el costo de recetas innecesarias por un valor estimado de alrededor de 800 000 pesos para el mismo periodo. Las BPP suponen que los pacientes sean mejor tratados (calidad) y que se disminuya el gasto innecesario tanto para las unidades de salud como para la población.⁶⁹

La calidad de la atención médica se verá fortalecida al aplicar la metodología de las BPP que den respuesta a los vacíos que quedan con el actual sistema de enseñanza farmacoterapéutica. La metodología de las buenas prácticas de prescripción responde a esa necesidad, mejorando la prescripción racional y enseñando habilidades cuya aplicación será válida durante toda la vida profesional del médico.

La formación clínica de pregrado a menudo se centra en las capacidades diagnósticas, más que en la terapéutica. El resultado de esta orientación de la enseñanza de la farmacología es que aun cuando se adquieren conocimientos farmacológicos, las capacidades prescriptivas siguen siendo débiles. El problema de la enseñanza de aptitudes prescriptivas no se presenta sólo en nuestro país, es una carencia de los programas en la mayoría de las escuelas de medicina. Esto ha llevado a que se constituya en un objetivo de acción de la Organización Mundial de la Salud (OMS) al impulsar un método progresivo de enseñanza de la buena prescripción, orientado en problemas, para proporcionar una formación racional y responsable. El método de las BPP se dirige sobre todo a estudiantes de pregrado de medicina, pero también es útil para los médicos ya formados y consiste en una guía paso a paso para el proceso de la prescripción razonada con casos ilustrativos.⁶⁹ Prescribir un fármaco es parte de un proceso que incluye muchos componentes, como especificar el objetivo terapéutico e informar al paciente, lo que se conoce como **terapéutica razonada**.⁶⁸

1.2.3 Comité nacional para el uso racional de los medicamentos

Es de interés y preocupación de diferentes instituciones, grupos y personas en el país, mejorar el uso de los medicamentos en la sociedad y así optimizar los recursos relacionados con el mejoramiento de la salud. Se reconoce la importancia de la formación de un criterio médico para el **uso racional de los medicamentos**, así como la capacidad de dispensación adecuada y la adhesión al tratamiento como parte de la responsabilidad de los pacientes.⁷⁰

1.2.3.1 Problemas identificados en relación con el uso de los medicamentos y sus determinantes

Hay consenso de que existen problemas con la forma de prescribir en México. Los resultados de varias investigaciones reflejan la falta de relación entre el diagnóstico y el tratamiento; así como la prescripción de un número excesivo de medicamentos e incongruencias en la prescripción de combinaciones terapéuticas. Se ha considerado que el uso irracional de los medicamentos está relacionado con factores que afectan a los diferentes actores sociales involucrados, siendo los principales.⁷⁰

1. **El personal de salud** (médicos, enfermeras, QFB, dentistas, veterinarios y técnicos) y las instituciones que los forman (universidades, colegios, gobierno). Existen problemas en los diferentes momentos de la carrera de estos profesionales, tanto en la formación universitaria como en la educación continua de los mismos. En general, se considera que la conducta prescriptiva de estos profesionales es resultado de las interacciones de diferentes factores entre los que se encuentran: la formación e información que reciben en su facultad o escuela, sus intereses económicos y profesionales; la literatura médica disponible, la

presión que ejerce la industria farmacéutica a partir de sus visitantes médicos y la presión ejercida por los pacientes.

2. **Los usuarios o pacientes.** Ellos en general tienen poca educación e información respecto de los medicamentos, lo que se ve agravado por la acelerada exposición a la promoción de los mismos en los medios masivos de comunicación. La falta de confianza en los servicios públicos de salud; el bajo poder adquisitivo de la mayoría de la población, los patrones culturales, la exagerada oferta de medicamentos de venta libre, la posibilidad que existe en el país de adquirir casi cualquier medicamento sin receta médica y el acceso desigual a los servicios de salud, lo que fomenta la autoprescripción y la automedicación irracional.

3. **Las instituciones de salud pública o privadas.** El medio en que se practica la medicina, tiene un papel importante. En muchas instituciones públicas la organización de la práctica médica no permite un tiempo adecuado para interrogar y examinar a cada paciente. Los medicamentos de los cuadros básicos de las instituciones públicas son francamente insuficientes. No existen mecanismos para que los médicos participen en la definición de esos cuadros básicos. Además está la percepción equivocada entre médicos y pacientes, de que los medicamentos del cuadro básico son de mala calidad. Se requiere que el Comité Certificador de la Calidad de la Atención de los Hospitales funcione en dar la vigilancia para la que fue formado, no sólo en la capital de la República sino en la infinidad de clínicas privadas que hay en todos los poblados del país en donde es frecuente la comercialización de medicamentos de baja calidad.

4. **La regulación sanitaria en materia de medicamentos.** La regulación farmacéutica y la forma en que se hace cumplir, también tiene un efecto en la calidad del uso del medicamento. Los reglamentos son insuficientes, inadecuados o no se aplican en lo que se refiere a la venta, a la promoción dirigida a los médicos y a la población en general. La ausencia de QFB formados para la atención en farmacias es un problema real de salud pública ya que deja campo abierto para que los despachadores prescriban con información deficiente y según sus particulares intereses económicos. El mecanismo para el registro de medicamentos en México permite la entrada y comercialización de medicamentos muchas veces inútiles o que han sido prohibidos o restringidos en otros países; incluso medicamentos que no se consumen en el país que se producen. De nueva cuenta, no se asume el concepto de medicamento esencial para el país a la hora de otorgar el registro.

5. **La industria farmacéutica.** La industria nacional y la transnacional desempeñan un papel importante en la prescripción. Por un lado determinan los medicamentos que se encuentran en el mercado y por otro, promocionan inadecuadamente sus productos tanto a médicos como a la población, creando una demanda innecesaria. Por otro lado es también conocida la injerencia y presión constante al Comité Nacional del Cuadro Básico de medicamentos del sector público, para incluir en la lista, los medicamentos que a ellos les convienen.

1.2.3.2. Regulación sanitaria

Para tener un efecto significativo en el uso racional de los medicamentos es importante conocer y opinar sobre la reglamentación existente en el área; como son las nuevas disposiciones de la Ley General de Salud en relación con la prescripción de genéricos y su impacto en la práctica médica y la economía del país. Sin embargo, existen otros temas que son de importancia y que deberían ser analizados:⁷⁰

- a) La reglamentación de la venta de medicamentos, las mezclas irracionales que existen en el mercado, la promoción a los médicos y a la población.
- b) El papel del Estado en asegurar la calidad de los medicamentos en el mercado mexicano y el control de precios.
- c) La disponibilidad de fuentes de información veraz y oportuna sobre medicamentos para los médicos y pacientes y el desarrollo de **sistemas nacionales de farmacovigilancia**.

1.2.4 Farmacoepidemiología y resistencia a los antibióticos

La farmacoepidemiología es el estudio del uso y los efectos de los fármacos en un gran número de personas. El término contiene dos componentes: **fármaco** y **epidemiología**. Para apreciarlo y entenderle mejor, se necesita conocer que está y que no está incluido en este nuevo campo; esto es útil para diferenciar su alcance respecto de otros campos relacionados. El ámbito de acción de la farmacoepidemiología debe ser comparado con el de la farmacología clínica y el de la epidemiología.

La **farmacología** es el estudio del efecto de los fármacos mientras que la **farmacología clínica** es el estudio de los efectos de los fármacos en el organismo. Por lo tanto, la **farmacoepidemiología** puede considerarse dentro del campo de la farmacología clínica.

En un intento para optimizar el uso de los medicamentos, uno de los principios centrales de la farmacología clínica establece que la terapia debe ser individualizada o diseñada a las necesidades específicas de cada paciente. Esta personalización de la terapia requiere determinar la relación riesgo/beneficio en cada paciente. Para esto se requiere que quien prescribe esté consiente tanto de los beneficios potenciales como de los efectos dañinos del fármaco en cuestión. Pero también del conocimiento de cómo los elementos del estado clínico del paciente pueden modificar la probabilidad de un buen desempeño terapéutico. La farmacoepidemiología tiende a ser útil para proporcionar información acerca de los efectos benéficos y adversos de cualquier fármaco, permitiendo de esta manera una mejor valoración del balance riesgo/beneficio en el uso de un fármaco en particular y en un determinado paciente.⁷¹

1.2.4.1 Contribuciones de la farmacoepidemiología al estudio de la resistencia a los antibióticos.

Los datos acerca del costo-beneficio que puede obtenerse con la farmacoepidemiología son los que reciben la mayor atención pública y política. Sin embargo muy frecuentemente no se obtiene información nueva, particularmente acerca de los efectos colaterales de los fármacos. La seguridad de un fármaco es una de las contribuciones más importantes que pueden obtenerse de los estudios farmacoepidemiológicos, esto implica también el efecto del uso del fármaco a mediano y largo plazo.

Puede considerarse que los estudios del uso de los medicamentos y sus efectos en el ambiente, natural, comunitario y hospitalario, son parte de la farmacoepidemiología, puesto que están relacionados con el uso que la población tanto médica como usuaria hace de los distintos fármacos y los efectos que de dicha utilización se derivan, no sólo en los pacientes sino en el ambiente microbiano y animal.

La resistencia bacteriana se estudia con frecuencia en las infecciones asociadas al hospital o nosocomiales. Se ha observado que en las instituciones hospitalarias se presentan episodios periódicos de resistencia a ciertos antibióticos que involucran a una variedad de microorganismos. Durante estos procesos se han identificado algunos factores que afectan la resistencia como son: las características del microorganismo, los reservorios naturales (ambientales o humanos) en los cuales los genes de la resistencia o los microorganismos resistentes persisten, los distintos tipos de cambios sociales y tecnológicos que influyen en la transmisibilidad de los organismos resistentes así como las modalidades del uso de los antimicrobianos. Varios autores señalan que el uso exagerado de los antimicrobianos puede promover el incremento en la resistencia y que las modificaciones apropiadas introducidas en el uso de estos fármacos pueden influir en la recuperación de la susceptibilidad.⁷²⁻⁷⁴

En las últimas dos décadas se han multiplicado las investigaciones enfocadas a explorar las causas y las formas de controlar o prevenir la resistencia a los antibióticos. Las evidencias epidemiológicas que sugieren que existe una relación entre la resistencia y el uso de los antibióticos provienen en su mayoría de estudios en un solo hospital. Los estudios longitudinales multicéntricos sobre resistencia generalmente no incluyen datos respecto de la utilización de antibióticos. Se ha reportado que esto último es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de la resistencia en los hospitales, sin embargo se admite también, que la relación es compleja.⁷⁵

Los estudios del uso de antibióticos y la resistencia bacteriana a los antimicrobianos asociada con el mismo, se han enfrentado a problemas relacionados con los métodos utilizados para investigarlos.⁷⁶⁻⁷⁷ Estudios realizados con base en diseños epidemiológicos tradicionales, demostraron distintos grados de asociación entre la resistencia a un antibiótico particular y sus niveles de consumo.⁷⁸⁻⁸³ Sin embargo, el fenómeno de la resistencia a los antibióticos es

complejo y requiere de hipótesis, análisis y nuevas metodologías para estudiarlo.⁸⁴⁻⁸⁹

La información epidemiológica acerca de la resistencia a los antibióticos proviene de tres fuentes principales: de la vigilancia, de la investigación de brotes y de estudios prospectivos. En muy pocas ocasiones se colectan datos sobre la resistencia a los antibióticos como parte del sistema de vigilancia; cuando se llegan a reunir, son útiles para identificar las tendencias en la frecuencia de la resistencia a los antimicrobianos. Sin embargo, dada la falta de una metodología integral, estos estudios no pueden utilizarse para elucidar factores asociados con la emergencia, persistencia y transmisibilidad de las bacterias resistentes. El control del desarrollo y la diseminación de las bacterias multirresistentes en el ámbito hospitalario requiere una combinación de enfoques que necesitan ser aplicados de una manera disciplinada y coordinada.

En general la resistencia a los antimicrobianos se desarrolla por la confluencia de distintos factores: fallas en la higiene institucional; aumento de los mecanismos de resistencia en las clonas nosocomiales bien establecidas, a partir de la captura de unidades genéticas, tales como plásmidos, integrones o transposones; y por la facilitación del proceso coselectivo bajo diferentes presiones.

Al menos un tercio de todas las infecciones nosocomiales, ya sea causadas por patógenos sensibles o resistentes, se piensa que son prevenibles con programas de control de infecciones y con la apropiada adherencia a los mismos.⁹⁰ La transmisión interhospitalaria de las bacterias resistentes fue demostrada en un estudio de 15 hospitales en Nueva York, en el cual se colectaron aislamientos de *A. baumannii* y de *P. aeruginosa* en un periodo de tres meses, en 1999.⁹¹ Por ribotipificación se demostró que 60% de los aislamientos correspondieron a una sola clona de *Acinetobacter baumannii* que fue recuperada de pacientes de todos los 15 hospitales. En el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, tres clonas fueron responsables de cerca de la mitad de los aislamientos multirresistentes y estaban distribuidas en casi todos los hospitales estudiados. La diseminación interhospitalaria de cepas resistentes, muestra la importancia que tiene el reforzamiento a todos los niveles, de los planes y programas de vigilancia.

Las bacterias gram-negativas no fermentadoras constituyen un reto particular para la comunidad médica porque son las representantes del problema de la multirresistencia en su máxima expresión. Entre ellas se encuentran *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*,* y *Burkholderia cepacia*.* Estos gérmenes se consideran nosocomiales y raramente causan infecciones en las personas sanas, pero causan infecciones oportunistas en los pacientes críticamente enfermos o en los inmunocomprometidos. La multirresistencia de estos gérmenes hace que el tratamiento de las infecciones causadas por estos patógenos sea difícil.

* Anteriormente considerada como *Pseudomonas*.⁹²

* *Idem*.

Se requiere de métodos especiales para probar la susceptibilidad de estos microorganismos, así como de medidas específicas de control de infecciones y de vigilancia del uso de antibióticos contra estos gérmenes. La tendencia de las bacterias gram-negativas no fermentadoras a exhibir multirresistencia puede deberse en parte a la resistencia cruzada y/o a la corresponsencia.⁵⁷

La resistencia a los antibióticos afecta el éxito terapéutico de distintas maneras: incrementando la virulencia al causar retraso en la eficacia de la terapia y al limitar las opciones terapéuticas.⁹³ El retraso en la aplicación de una terapia eficaz afecta negativamente el control de las infecciones causadas por este tipo de patógenos.^{94, 95}

El tomar decisiones terapéuticas subóptimas en el uso de antibióticos tiene implicaciones globales por la asociación del uso de antibióticos con el desarrollo de la resistencia a múltiples fármacos. El uso de un agente antimicrobiano particular no sólo puede seleccionar el crecimiento de cepas bacterianas con resistencia innata, sino que también puede seleccionar el desarrollo de diversos vectores genéticos que codifican y son capaces de diseminar mecanismos de resistencia. Estos elementos genéticos pueden distribuirse ampliamente a través de las poblaciones bacterianas de todo el mundo.

Las infecciones causadas por patógenos resistentes, generalmente como resultado de una falla en las terapias iniciales o debido a infecciones y complicaciones asociadas, resultan en estancias hospitalarias más prolongadas, con el subsecuente aumento en los días-cama, además de la necesidad de aislamiento del paciente infectado. Los costos de tratamiento de este tipo de infecciones se incrementan aún más por requerir de pruebas de laboratorio extraordinarias, de tiempo de atención extra del personal del hospital, además de la adquisición y administración de antimicrobianos más caros.⁵⁷

Los programas encaminados al manejo de la resistencia a los antimicrobianos generalmente incluyen cambios en el uso de los mismos. Pero esto no es suficiente, se requiere además, un estricto apego a los procedimientos de control de infecciones y una comunicación idónea de los datos sobre susceptibilidad bacteriana. Los objetivos de cualquier programa de control de la resistencia a los antibióticos deben: optimizar su uso, reducir la resistencia a estos fármacos, mejorar la recuperación del paciente así como reducir los gastos en medicamentos. Es necesaria la cooperación entre los médicos, los farmacéuticos clínicos, el personal de laboratorio de microbiología y los especialistas en el control de infecciones. Esto permitirá la elaboración de guías que optimicen en el momento de la prescripción, la selección y dosificación de los antibióticos por el médico responsable.⁴⁴

Si el organismo infectante no ha sido identificado, se puede realizar una prescripción adecuada sólo si se dispone de información precisa sobre los perfiles de resistencia del hospital, la comunidad o el país. El estar familiarizado con las tendencias y la prevalencia de la resistencia a los antimicrobianos también facilita la identificación temprana de los portadores de los organismos resistentes, realizar el aislamiento oportuno, y minimizar el riesgo de infecciones cruzadas.

Los métodos para medir la susceptibilidad a los antibióticos en las bacterias están estandarizados y existen guías publicadas relacionadas con la metodología, el control de calidad y la forma de reportarlos. En general, la forma de reportar los resultados de la valoración de la sensibilidad es una decisión conjunta de los médicos infectólogos, de los microbiólogos clínicos, farmacéuticos clínicos, de los Comités de Control de Infecciones y de Terapéutica. Considerando las variables tanto biológicas como técnicas que influyen en estas pruebas; la estandarización es crítica para la interpretación y comparación de los resultados de pruebas realizadas en distintas instituciones.⁹⁸

Por tanto, un programa de manejo de antimicrobianos para optimizar el uso de los fármacos anti-infecciosos, implica un enfoque de intervención prospectivo, multidisciplinario y programático. Multidisciplinario porque debe involucrar un médico infectólogo, un farmacólogo clínico especializado en enfermedades infecciosas, a quienes debe pagárseles el tiempo extra dedicado al programa. Además de un microbiólogo, un especialista en análisis de datos y un representante del Comité de Control de infecciones y/ o del de Uso de Antibióticos. Se ha demostrado, que sólo en aquellos hospitales en los que se han utilizado estrategias multidisciplinarias se han obtenido resultados exitosos.⁵⁷⁻⁹¹⁻⁹⁹

Un comité conjunto de la *Society for Health Care Epidemiology of America* y de la *Infectious Diseases Society of America* desarrollaron en 1997, una serie de recomendaciones dirigidas a la administración y a los expertos en el manejo de las enfermedades infecciosas de los hospitales, para modular la resistencia a los antimicrobianos. Enfatizaron la necesidad de que estas instituciones cuenten con un sistema de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos tanto de bacterias nosocomiales como de las adquiridas en la comunidad que especifique el origen del aislamiento y el sitio de localización del enfermo en el hospital y que garantice la difusión de la información con una periodicidad razonable. Que vigilen y registren de manera precisa y periódica el uso de los antimicrobianos en las distintas instancias hospitalarias. Que correlacionen localmente, el nivel de uso de los antimicrobianos con el perfil de resistencia de los diferentes gérmenes de importancia clínica, y finalmente, que establezcan medidas, tanto para remediar, como para prevenir el incremento de la resistencia a estos fármacos.¹⁰⁰

Muchos países han elaborado planes y estrategias, algunas de las cuales son visionarias, pero que tienen problemas en su instrumentación. Se reconoce que el control potencial de la resistencia a los antimicrobianos es un asunto de gestión clínica y se ha enfatizado la importancia de auditar la dispensación de estos fármacos.

Pero hay otros retos que deben enfrentar estas iniciativas, como son la amplia variación en las prácticas de prescripción existentes, la participación de los farmacéuticos hospitalarios, la integración de los programas de vigilancia del desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos con los de uso de estos fármacos y la necesidad de una educación mejor y permanente, de los profesionales de la salud.¹⁰¹⁻¹⁰⁴

Existe la necesidad impostergable de una mejor vigilancia, para definir más claramente la asociación entre la resistencia en casos de enfermedad clínica y la

frecuencia de resistencia en las poblaciones bacterianas comensales de las comunidades humanas y para delinear los cambios longitudinales en la frecuencia de resistencia y el consumo de fármacos, ya que la venta de fármacos no refleja con precisión el perfil de su consumo.⁸⁹⁻¹⁰⁵⁻¹⁰⁶

CAPÍTULO II

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1 OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar el uso de antibióticos y el nivel de resistencia bacteriana a los antimicrobianos, en los hospitales de III nivel en el DF, así como estudiar las estrategias que han desarrollado estas instituciones para controlar su uso.

Objetivos específicos

- Valorar el uso de antibióticos en cada una de las instituciones hospitalarias en estudio.
- Determinar los perfiles de resistencia a los antibióticos en cepas aisladas de muestras de pacientes con infecciones nosocomiales en hospitales de III nivel del DF.
- Identificar la relación del uso institucional de antimicrobianos, con los niveles de resistencia observados en los mismos.
- Conocer y valorar el tipo de medidas que han tomado los hospitales de III nivel en la Ciudad de México para atenuar el problema de la resistencia a los antimicrobianos.*

* Este estudio se realizó antes de la definición de estrategias internacionales para reducir la resistencia a los antibióticos en el ámbito nosocomial.

2.2 HIPÓTESIS

1. En los hospitales con un nivel elevado de uso de antibióticos se detecta un número alto de géneros bacterianos resistentes, especialmente multiresistentes.
2. Existe una relación entre el consumo de antibióticos y el nivel de resistencia a estos en las cepas nosocomiales de los hospitales de III nivel.
3. Los hospitales de los Institutos Nacionales de Salud, al ser instituciones en las que se hace investigación, han instituido un programa integral de vigilancia para mejorar el uso de antibióticos y disminuir los niveles de resistencia a estos fármacos en las bacterias nosocomiales.

CAPÍTULO III METODOLOGÍA

3.1 Características del estudio

Tipo de estudio: fármacoepidemiológico, descriptivo, observacional, transversal, retrolectivo y multicéntrico.

Universo de estudio: hospitales de III nivel pertenecientes al Sector Salud.

Criterio de selección del universo: los hospitales de III nivel poseen la mejor infraestructura y podría pensarse que los mejores sistemas de vigilancia; al tratarse de hospitales de concentración e incluir distintas especialidades los enfermos son representativos de diferentes tipos de infecciones. Se escogió al Sector Público por la facilidad de acceder a la información y por su amplia cobertura en el DF.¹⁰⁷

Elementos de estudio: cada uno de los hospitales de III nivel pertenecientes a los Institutos Nacionales de Salud en el DF (HINSDF)[▼] que reunían los criterios de inclusión[♦] y aceptaron participar en el estudio.

3.2 Características de la muestra

La muestra la constituyeron 6 de los 10 HINSDF[?] que cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio (dos no cumplieron con los criterios y otros dos no desearon participar). Se tomó una muestra de conveniencia por cuotas¹⁰⁹ de 100 casos de infección nosocomial por institución, correspondientes al periodo 1994-1995, y la información sobre identidad y sensibilidad a los antibióticos, de los aislamientos bacterianos efectuados en los mismos, provenientes de 12 diferentes orígenes.

3.3 Registro de la información

Metodología para captar la información

Se elaboraron cinco formatos específicos para cada instancia, en las modalidades de cuestionarios, registros de laboratorio y entrevista. **Forma I**, para la administración del hospital; **Formas II y III**, para el laboratorio de diagnóstico microbiológico del hospital; **Forma IV**, para el Comité de Infecciones y **Forma V**, para la farmacia del hospital. Se dejaron los cuestionarios autoadministrables y se

[▼] Se seleccionaron los HINSDF porque estas instituciones son los modelos de servicio del Sector Salud en México.

[♦] Criterios de inclusión para los hospitales públicos de III nivel, con al menos: 50 camas, dos especialidades médicas; dos servicios de alta tecnología; un curso impartido en áreas médicas; un área de investigación.¹⁰⁸

[?] En ese entonces, hoy son 13.

completó la información con una entrevista realizada a los responsables de cada instancia; salvo la forma III, que la completó el investigador con la información recabada en el laboratorio a partir de la revisión de los registros de resultados en cuadernos o en la computadora. Las instituciones participantes se identificaron con una clave por acuerdo previo de confidencialidad. Se construyó una base de datos específica para cada forma, Anexo A.

Recolección de la información

En la **Dirección médica** del hospital se obtuvo la información relacionada con la institución, para completar la **Forma I**.

En el **Comité de Infecciones** hospitalario, se colectó la información de 100 casos de infección nosocomial con germen aislado y se conoció la metodología seguida en cada comité para detectar la infección, muestrear al paciente infectado y registrar la información sobre su tratamiento con antimicrobianos **Forma IV**. Se revisaron los reglamentos relativos a la utilización de antibióticos y al control de infecciones en cada hospital. Si existía un **Comité para el uso de antibióticos**, se entrevistó a un representante del mismo y se confirmó y completó la información de las Formas IV y V.

Se realizó una visita al **Laboratorio de microbiología** diagnóstica para recavar la información sobre los aislamientos procesados, su identificación y la sensibilidad de los mismos contra los antibióticos. La resistencia bacteriana se registró como diámetro de inhibición en mm o como concentración mínima inhibitoria en µg/ml de principio activo o bien, como **R** resistente o **S** sensible. Y se determinó lo requerido por las **Formas II y III**. Se analizó la confiabilidad de los laboratorios de diagnóstico de los hospitales en estudio, al revisar los métodos de control interno y externo que llevaban a cabo.

Se obtuvo la relación de antibióticos que se compraban en la **farmacia**, registrándose como número de antibióticos dispensados, por nombre comercial, en gramos de principio activo, por clase y por forma farmacéutica, **Forma V**.

Conforme se captaba la información en la farmacia, en el laboratorio de microbiología y en los comités de infecciones y de uso de antibióticos, se observaron las características de la infraestructura física y organizativa así como el desempeño de quienes ahí trabajaban. Adicionalmente, por entrevistas con el personal responsable se obtuvo información adicional respecto del tipo de problemas que limitaban sus funciones específicas y de las necesidades de mejoramiento detectadas.

3.4 Caracterización de variables

3.4.1. Variables relacionadas con

El Hospital

1. **Especialidad:** cancerología, neonatología, neumología, neurología, medicina interna y perinatología.

2. **Infraestructura:** número de infectólogos en servicio, tipo de servicios que ofrece el laboratorio de diagnóstico, tipo de técnicas utilizadas para la identificación bacteriana, técnicas usadas para evaluar la sensibilidad a los antibióticos.

3. **Reglamentación:** existencia de un programa de control de infecciones, de un comité de uso de antibióticos, y de un programa de control de calidad en el laboratorio de diagnóstico microbiológico.

Los aislamientos

4. **Época del año en que se aisló:** invierno I / 94 o 95, primavera P/ 94 o 95, verano V/ 94 o 95 y otoño O/94 o 95.

5. **Origen de la muestra:** 1, oftálmico; 2, gástrico; 3, herida quirúrgica; 4, meningoencefalo; 5, sonda o catéter; 6, mucosas; 7, tejidos; 8, venopunción; 9, sangre; 10 tracto respiratorio; 11, vías urinarias y 12, otros.

6. **Tipo de cepa:** género y especie definidos o género y especie desconocida (*sp*); cepas resistentes R o cepas sensibles S; tipo de resistencia (uni o multivalente).

7. **Sensibilidad a los antimicrobianos:** % de cepas resistentes por antibiótico (% cepas R); % de cepas valoradas (% cepas S); índice de resistencia IR = cepas R / cepas R+ cepas S.

La utilización de antibióticos

8. **Características del antibiótico:** grupo al que pertenece, tipo de antibiótico.

9. **Consumo:** DDD o dosis diarias definidas. Número de antibióticos disponibles en la farmacia del hospital.

La calidad de la vigilancia de la resistencia bacteriana

10. **En relación con el germen responsable de la infección:** identificación de cepas hasta especie.

11. **Respecto de la sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos:** registro cuantitativo de la sensibilidad bacteriana a los antibióticos. Índice de casos de infección nosocomial con germen aislado/datos disponibles sobre sensibilidad a los antimicrobianos, de los gérmenes aislados de estos casos; relación de antibióticos consumidos intrahospitalariamente / antibióticos evaluados en pruebas de sensibilidad en el laboratorio de diagnóstico del hospital.

12. **En relación con la accesibilidad de la información:** difusión de la información sobre perfiles de resistencia de las bacterias aisladas en el hospital y sobre el uso de antibióticos en esa institución, a las distintas instancias dentro del hospital.

3.4.2. Características de las variables

Variables independientes: población que acude al hospital; especialidad del hospital; infraestructura hospitalaria y reglamentación hospitalaria.

Variables dependientes: número de antibióticos dispensados en la farmacia y cantidad de antibióticos consumidos en el hospital; tipo y perfil de la resistencia a los antibióticos de las cepas bacterianas nosocomiales.

Modalidades de las variables

Variable	Valores
Especialidad del hospital	6
Infraestructura hospitalaria	4
Reglamentación hospitalaria	3
Época del año en que se muestreo	8
Origen muestra	12
Tipo de cepa	6
Sensibilidad a los antibióticos	3
Características del antibiótico	2
Calidad de la vigilancia del uso de antibióticos y de la resistencia de las cepas intrahospitalarias	5

3.5 Posibles relaciones entre variables

Con el tipo de cepa: (género, especie, sensible o resistente, uni o multiresistente) puede estar relacionado con: a) la especialidad del hospital b) el sitio de origen de la muestra c) la época del año en que se aísla d) la infraestructura hospitalaria.

Con el consumo de antibióticos: a) tipo de cepas (nosocomiales aisladas de los pacientes internos). b) políticas hospitalarias (en relación con el número de antibióticos disponibles en la farmacia del hospital y con la prescripción de los mismos). c) especialidad del hospital (tipo de enfermos, adultos o infantes, crónicos o agudos).

3.6 Definiciones

3.6.1. Definición de parámetros

Uso de antibióticos: Dosis Diarias Definidas de cada antibiótico dispensado en la farmacia del hospital respectivo; y como número de antibióticos distintos disponibles en la farmacia.

Perfil de resistencia: porcentaje de cepas resistentes por hospital en relación con los aislamientos considerados; número de cepas resistentes; número de géneros bacterianos resistentes; índice de resistencia o relación cepas resistentes/total de cepas, sensibles y resistentes, por género bacteriano; número de géneros bacterianos resistentes por hospital; número de cepas resistentes por antibiótico valorado; tipo de resistencia, uni o múltiple y el número de antibióticos contra los que es resistente cada cepa.

3.6.2. Definición de términos

Infección nosocomial: de acuerdo con la definición de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades.¹¹⁰ La infección nosocomial es una condición sistémica o localizada, que resulta de una reacción adversa a la presencia de un(os) agente(s) infeccioso(s) o su(s) toxina(s) que no estaba presente o en incubación al momento de la admisión del enfermo al hospital.

Resistente: cepa que ha sido valorada en el laboratorio y definida como tal de acuerdo con sus estándares.

Multiresistente: cepa que ha sido valorada en el laboratorio y reportada como resistente a más de un antibiótico de los utilizados en la prueba.

Multiresistencia: número de grupos de antibióticos a los que es resistente una cepa bacteriana.

Cepa R: cepa reportada como resistente.

Cepa S: cepa reportada como sensible.

Índice de resistencia o IR: razón que resulta de dividir el número de cepas R / el total de cepas R y S, de un género y especie determinados.

IR Alto, Medio y Bajo: definido operativamente mediante la clasificación obtenida por el Análisis de Conglomerados y Análisis de componentes principales.

Antibióticos valorados en el laboratorio: Amikacina **Ak**, gentamicina **Gm**, tobramicina **To**, cloranfenicol **C**, ampicilina **Am**, ampicilina-ácido clavulánico **Aug**, amoxicilina **Amo**, amoxicilina-sulbactam **A/S**, azlocilina **Az**, carbenicilina **Cb**, mezlocilina **Mz**, oxecilina **Ox**, penicilina **P**, piperacilina **Pip**, ticarcilina **Ti**, ticarcilina-ácido clavulánico **Tim**, imipenem **Imp**, aztreonam **Azt**, dicloxacilina **Dx**, cefalotina **Cf**, cefaclor **Cec**, cefadroxilo **Cxl**, cefazolina **Cfz**, cefuroxima **Crm**, cefixima **Cfx**, cefamedal **Ma**, cefotaxima **Cft**, ceftizoxima **Cz**, ceftriaxona **Cax**, cefoperazona **Cfp**, ceftazidima **Caz**, cefodizima **Cdz**, ceftiprome **Cme**, vancomicina **Va**, clindamicina **Cd**, eritromicina **E**, nitrofurantoina **F/M**, nitrofurazona **Fd**, nafcilina **Nf**, metronidazol **Mtz**, ofloxacina **Ofl**, norfloxacin **Nxn**, ciprofloxacina **Cip**, perfloxacina **Pfl**, trimetropim /sulfametoxazol **T/S**, tetraciclina **Te**, doxicilina **Dox**, rifampicina **Ra**, tuberculostáticos **Tubs**, fosfomicina **Fna**.

Utilización de antibióticos: medido por dispensación de antibióticos en farmacia y expresado como **DDD**. Para comparar el uso total de todos los antibióticos, se convirtieron los gramos consumidos anualmente de cada antimicrobiano, en cada hospital, en unidades de los agentes individuales a **DOSIS DIARIAS DEFINIDAS** de acuerdo con los métodos estándares.¹¹¹⁻¹¹²

DDD: Dosis Diarias Definidas. De un antibiótico en particular, es la dosis estándar de ese agente para un día de tratamiento.⁷ Es un método aceptado para combinar cantidades de distintos antimicrobianos con dosificaciones muy distintas a fin de comparar las cantidades totales de todos los antimicrobianos utilizados en un momento dado.

DDDp: Dosis Diarias Definidas por paciente (calculadas a partir del consumo anual de cada antibiótico y expresado en DDD, dividido entre el número anual de egresos en ese hospital).

DDDp Altos, Medios y Bajos, definidos operativamente en esta investigación de acuerdo con los datos obtenidos.

DDDcd,¹¹³ Dosis Diarias Definidas por 100 camas día por antibiótico. Para su cálculo, se utilizaron las cantidades de cada antibiótico adquiridas por la institución en el periodo estudiado, y expresadas en DDD, divididas entre el número de camas del hospital, Anexo B.

3.7 Etapas del proyecto

El estudio comprendió cuatro etapas: **I.** Elaboración y aprobación en cada institución hospitalaria del protocolo del proyecto; **II.** Elaboración, validación de los instrumentos, y recopilación de la información; **III.** Procesamiento de datos, análisis y discusión de resultados; **IV.** Comunicación de resultados.

3.8 Análisis estadístico

3.8.1 Captura de los datos

La información se registró en dos bases de datos, una con la información de los formatos **I, II, IV y V** y otra con lo referente a los aislamientos o Forma **III**.

La base con la información recabada en la Forma **III** incluyó lo siguiente:

- clave del hospital (**A, B, C, D, E, F**)
- especialidad del hospital (**02, 11, 13, 14, 17, 20**, según la clave de especialidades médico quirúrgicas del III nivel de atención SSS 81)¹⁰⁸
- estación del año en que se recolectó el espécimen (**I / 94 o 95, P/ 94 o 95, V/ 94 o 95 y O/94 o 95**)
- origen de la muestra (**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12**)
- cepa identificada (**género y especie**, género y especie desconocida (**sp**) o con sólo las características cualitativas del grupo (**Gram+, Gram-, coagulasa+, coagulasa-**)

¹⁰⁸ De acuerdo con el *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*, PLM¹¹² pues esta publicación es la de uso más generalizado entre el cuerpo médico del país.

- sensibilidad a los antimicrobianos (se utilizó la letra **r** para indicar cualquier nivel de resistencia, desde la incipiente hasta la completa; la letra **s** para indicar que se le consideró sensible y la letra **n**, cuando no se le valoró).

3.8.2 Restricciones

La base de datos se elaboró con los datos del hospital y de los aislamientos, la información relativa a los pacientes no se incluyó (sexo, edad, tipo de infección nosocomial, localización del enfermo, periodo de internamiento).

En algunos hospitales, los pacientes fueron multimuestreados en el mismo o en diferentes días y épocas del año, generalmente cuando su estancia en el hospital se prolongaba. En la primera parte del estudio se incluyeron todos los aislamientos; posteriormente, para el análisis del uso de antibióticos y del perfil de resistencia bacteriano a estos fármacos, sólo se incluyeron los primo aislamientos de cada cepa por paciente.

Únicamente se consideraron los datos de resistencia de las cepas. En el análisis final se incluyeron solamente las cepas determinadas hasta especie y en el análisis del uso de antibióticos, se consideraron sólo aquellos antibióticos de los cuales se disponía de datos sobre sensibilidad bacteriana a los mismos y de su dispensación en farmacia, en los seis hospitales.

La información sobre sensibilidad de las cepas a los antibióticos, apareció en la base de datos en forma cualitativa, como R (resistente) o como S (sensible), no pudo hacerse en forma cuantitativa debido a que ciertos laboratorios registraron sus datos de sensibilidad en forma mixta o sólo cualitativamente.

La única información disponible sobre el consumo de antibióticos en el hospital fue la que se encontró en los registros de la farmacia central del hospital, como adquisición anual de medicamentos.

3.8.3 Metodología estadística

3.8.3.1 Análisis descriptivo

Se integró la base de datos por aislamiento, se estratificó por hospital y se cuantificaron las variables por hospital. Con el análisis estadístico descriptivo univariado se exploraron las diferentes variables. De cada variable cualitativa se obtuvo la frecuencia absoluta y relativa para cada modalidad, en algunos casos la variable se estratificó en función de otras variables (especialidad del hospital, estación del año, origen del aislamiento bacteriano en relación con el paciente). Se construyeron curvas de Pareto mismas que permitieron proponer una primera clasificación de las variables.

En una segunda etapa, con el objeto de explorar asociaciones con otras variables, se elaboraron tablas de contingencia de los cruces de las variables entre sí.

Valores cuantitativos obtenidos:

- Frecuencia relativa de resistencia a los antibióticos por hospital, y por grupo de hospitales.
- Número de cepas resistentes por 100 aislamientos en cada hospital y por todos los hospitales estudiados.
- Frecuencia y distribución de cepas resistentes por hospital, y por grupo de hospitales.
- Número de cepas resistentes por antibiótico y por grupo de antibióticos.
- Índice de cepas resistentes contra el total de cepas aisladas, por tipo de cepa.
- Cantidad por tipo de antibiótico, comprada en la farmacia del hospital y en el grupo de hospitales.
- Cantidad y tipo de antibióticos valorados en el laboratorio de microbiología del hospital y en el grupo de hospitales.

Se utilizaron los métodos estadísticos recomendados para estudios descriptivos como fueron: el cálculo de proporciones en las muestras; distribuciones de frecuencia; diagramas de Pareto; tablas de contingencia; y la prueba de Chi cuadrada para conocer la posible asociación entre variables.

Los estudios bivariados no permitieron identificar las interdependencias entre las variables, por lo cual se recurrió al uso de técnicas de análisis multivariado.¹¹⁴⁻¹¹⁵

3.8.3.2 Análisis exploratorio

El análisis de la información obtenida en un estudio se puede organizar en dos etapas distintas. La primera corresponde a la exploración de los datos para reconocer cualquier patrón de relación y alguna estructura entre ellos. El objetivo de esta parte del análisis es generar posibles hipótesis para corroborarlas después. Se utilizan métodos que permitan la detección de patrones de asociación entre las variables involucradas y que abran un rango amplio de explicaciones alternativas. Estas técnicas se caracterizan por enfatizar la importancia de la representación gráfica y su análisis visual y por no incluir modelos probabilísticos asociados, de tal manera que los aspectos estadísticos de los resultados no se consideran todavía. Hasta este punto no se requiere de modelos formales diseñados para responder a preguntas concretas.

Las técnicas exploratorias también pueden ayudar a delimitar posibles modelos. Para un análisis de correlación parcial es necesario decidir cuáles variables necesitan correlacionarse y cuáles deben mantenerse constantes. La correlación múltiple requiere que una variable sea dependiente de alguna o de las variables explicatorias. Estas decisiones dependen de la naturaleza de las variables y de información externa adicional al valor de sus correlaciones. Las conclusiones que puedan sacarse de la estructura de la dependencia resultarán también de estas decisiones. Además, si el análisis se repite para distintas decisiones de las variables dependientes o constantes, los hallazgos sucesivos difícilmente serán

independientes o contendrán información mutuamente exclusiva acerca de la estructura.¹¹⁶

Análisis de conglomerados (ACON)

Cuando se pretende categorizar los datos se pueden utilizar técnicas de clasificación o de agrupamiento. Existen situaciones donde la categorización está basada en grupos pre-especificados, en este caso se habla de *clasificación*. Pero hay situaciones en las cuales la categorización se efectúa en términos de grupos que están determinados por los datos y entonces se habla de *agrupamientos* o *conglomerados*. En ambos casos se trata de problemas multidimensionales por naturaleza.

En el caso del ACON su principal objetivo es el encontrar agrupamientos de n unidades, tales que las unidades en un agrupamiento dado sean más similares que lo que puedan ser entre agrupamientos distintos. En casi todos los procedimientos de ACON, los agrupamientos o conglomerados se determinan por la búsqueda reiterada de vecindades que se definen en términos de alguna métrica.

Una clasificación, como se entiende el término, asigna elementos a grupos o conglomerados inicialmente no definidos, en forma tal que los elementos de un conglomerado son, en cierto sentido, similares o cercanos unos a otros, a partir de ciertas características o variables de interés. Los términos de similaridad y cercanía pueden variar dependiendo de la naturaleza de los datos; esto da origen a que existan varias técnicas de clasificación o asignación de elementos a los conglomerados.

Con base en la idea intuitiva de lo que representa un conglomerado, el método busca inicialmente agrupar los elementos cercanos entre sí en el espacio de K dimensiones, utilizando el concepto de distancia euclidiana y posteriormente reclasifica los elementos, de tal forma que ningún punto se encuentre más cerca del centro de otro conglomerado diferente de aquel al que pertenece. Esto se logra minimizando la "función criterio".

Cada elemento se asigna al grupo cuya media se encuentre más cercana al mismo. Una vez concluida la asignación de todos los elementos, se calcula para cada grupo la media y la suma de cuadrados.

Si alguno de los elementos se encuentra más cercano a la media de otro grupo, se procede a su reasignación, en cuyo caso se obtiene una reducción en la suma de cuadrados de las diferencias a la media.¹¹⁷

Los métodos disponibles para la búsqueda de conglomerados pueden categorizarse en: jerárquicos y no jerárquicos. Los primeros son aquellos en los cuales cada conglomerado obtenido en cualquier etapa representa un agrupamiento de los conglomerados obtenidos previamente. De tal manera que es posible visualizar no sólo dos extremos del conglomerado, por ejemplo, n agrupamientos con una unidad por conglomerado (aglomeración débil) y un solo agrupamiento con todas las n unidades (aglomeración fuerte), sino también un

agrupamiento cuya fuerza se incrementa monótonamente a medida que se pasa de un nivel a otro.

En los procedimientos no jerárquicos, se obtienen nuevos agrupamientos tanto por aglomeración como por división de agrupamientos anteriores, y, aunque los dos extremos de un agrupamiento siguen siendo los mismos, las etapas intermedias del agrupamiento no poseen este carácter de fortalecimiento monótono natural del conglomerado.¹¹⁶

Análisis de componentes principales (ACP)

El análisis de componentes principales es una técnica que se orienta al análisis de las matrices multivariantes de varianzas y covarianzas con el fin de descubrir sus variables o componentes principales, es decir, las que tienen un mayor poder explicativo de la variación total del sistema. Esta técnica se basa en la suposición de que la matriz de varianzas y covarianzas es el reflejo de una estructura subyacente.

La idea central del ACP es reducir la dimensionalidad de un conjunto de datos con un número grande de variables interrelacionadas, manteniendo tanto como sea posible, la variación presente en los datos. Esto se alcanza transformándolos a un nuevo conjunto de variables, los *componentes principales*, las cuales no están correlacionadas, pero sí ordenadas de tal manera que las primeras retengan la mayor parte de la variación presente en todas las variables originales. Un uso importante de la técnica de componentes principales es la de reducir en un sistema multivariado, la mayor parte de la variabilidad observada, en pocas variables.

En la práctica puede conocerse la naturaleza de los datos, por otros análisis, y quizá los patrones en S , de las covarianzas, de los que deben extraerse un cierto número mínimo de componentes con varianzas grandes y distintas. Pueden seguirse añadiendo componentes, hasta que una proporción arbitrariamente grande (quizá el 75% o más) de las varianzas hayan sido explicadas.

Generalmente, si esta proporción no puede explicarse por los primeros cuatro o cinco componentes, resulta infructuoso persistir en la búsqueda de más factores. Frecuentemente es mejor explicar el complejo en términos de los primeros componentes con varianzas grandes y marcadamente diferentes e incluir como variables altamente específicas y únicas, aquellas variables que son generalmente independientes en el sistema.¹¹⁸

Matemáticamente, los componentes principales son combinaciones lineales de las variables iniciales y presentan dos propiedades: son ortogonales, no correlacionados e independientes entre sí, y representan una transformación de las variables en las que se alcanza su máxima varianza posible.

En términos geométricos, los componentes principales representan la selección de un nuevo sistema de coordenadas en el que los nuevos ejes de este sistema representan las orientaciones con variabilidad máxima y proporcionan una descripción más simple de la estructura de las covarianzas.

Aun cuando el ACP no constituye en sí una técnica definitoria que lleve a una decisión sobre una hipótesis, es una técnica básica que a menudo revela relaciones insospechadas en el sistema de variables. Esto permite nuevas interpretaciones de lo observado, y tiene aplicación en otros procedimientos y tipos de análisis multivariados como son el factorial y el de regresión múltiple. Por tanto el ACP se utiliza especialmente para reducir un conjunto de datos a la síntesis de unos cuantos ítems destacados y para mostrar qué variables pueden ser omitidas en un sistema sin alterar de manera importante, la información básica.¹¹⁹

Análisis de correspondencias (ACOR)

El análisis de correspondencias es análogo al de componentes principales pero opera con datos categóricos presentados en tablas de contingencia. Se aplica frecuentemente a tablas de dos dimensiones para obtener una representación gráfica de los residuales del modelo de independencia.

El ACOR es un procedimiento gráfico para representar asociaciones en una tabla de frecuencias. Con él se pretende representar gráficamente por coordenadas, las filas y las columnas de las categorías de la tabla de frecuencias. Así, si se considera una tabla bidimensional de frecuencias o una tabla de contingencia con f filas y c columnas, el gráfico obtenido con el ACOR contendrá dos conjuntos de puntos: un conjunto de f puntos correspondiente a las filas y un conjunto de c puntos correspondiente a las columnas; la posición de los puntos en el gráfico reflejará las asociaciones entre ellos. Los puntos de las filas cercanos entre sí, indican filas que poseen perfiles similares (distribuciones condicionales) a lo largo de las columnas. Los puntos de las columnas que están cercanos entre sí, indican columnas con perfiles similares (distribuciones condicionales) a lo largo de las filas.

Los puntos de las filas que están cercanos a los puntos de las columnas, representan combinaciones que ocurren más frecuentemente de lo que podría esperarse en un modelo de independencia, esto es, en un modelo en el cual las categorías de las filas no están relacionadas con las categorías de las columnas. El producto obtenido con el ACOR incluye la “mejor” representación bidimensional de los datos, junto con las coordenadas de los puntos graficados, y una medida llamada “inercia” de la cantidad de información retenida en cada dimensión.¹²⁰

Las coordenadas del ACOR son análogas a aquellas derivadas del ACP de valores de una variable continua, excepto que en el ACOR se divide el valor total de χ^2 usado al probar la independencia, en lugar de la varianza total. Es la posibilidad de visualización gráfica de los datos lo que hace más atractivo el ACOR ya que permite una visualización directa de las distintas categorías de las variables para analizar su tipo de asociación (positiva o negativa; mayor o menor). No es la cercanía de un punto de la fila a un punto de la columna lo que determina su grado de asociación, sino la comparación de sus distancias al origen. Además con el ACOR se puede valorar qué porcentaje del valor de Chi cuadrada puede ser explicado por cuántos de los eigenvalores calculados, y saber si la

representación bidimensional correspondiente describe o no la situación en estudio.¹¹⁶

3.8.3.3 Análisis confirmatorio

Posteriormente se recurre a las técnicas confirmatorias con las cuales se estiman los parámetros del modelo y se prueba su capacidad explicativa y su bondad de ajuste.

Se realiza un análisis confirmatorio cuando ya se han planteado algunas hipótesis, que pueden o no haber resultado de los análisis anteriores, por lo que se requiere de algún tipo de pruebas de significancia estadística. Muchas de las técnicas utilizadas tienen como objetivo el proporcionar una descripción simplificada de la estructura de las observaciones por medio de un *modelo*. Este último puede variar desde una descripción más o menos imprecisa hasta una representación geométrica o una expresión matemática. Ésta es una descripción precisa de lo que el investigador visualiza que está ocurriendo en la población de interés, y en muchos casos puede ser la base de una prueba formal de significancia. Las representaciones geométricas o gráficas de los datos tienen un impacto mayor por su facilidad de visualización. El propósito de construir un modelo es el de proporcionar una descripción simple de la población en estudio que sea consistente con las observaciones. Entre más simple es el modelo más fácil resulta su interpretación y mayor su poder explicativo. Los modelos son considerados como una manera de simplificar y de estructurar un conjunto de datos, no necesariamente tienen que definir relaciones causales ni explícitamente invocar mecanismos de causalidad.

El modelo es la estructura subyacente y simplificada de los datos considerados en una etapa determinada. El residual representa la diferencia entre el modelo y los datos observados. Es deseable que el residual no contenga un patrón o estructura adicional definidos; si lo hace, entonces el modelo asociado con los datos requiere refinamiento y el proceso necesita continuarse hasta que todas las partes de la estructura puedan asumirse que están contenidas en el modelo. Cuando se construye un modelo, debe recordarse lo dicho por Box en 1965: “todos los modelos son erróneos, pero algunos son útiles”.¹¹⁶

Dentro del análisis estructural de matrices de covarianza se integran dos puntos de vista: a) el análisis de variables latentes, o no observables, en donde se considera que las variables directamente observadas son el reflejo o el efecto, de otras variables no directamente observables; estas últimas representan conceptos más generales, y b) los modelos estructurales, que buscan representar y estimar relaciones de causalidad entre las variables; un sistema de ecuaciones lineales es una de las representaciones más usadas, el caso más simple es el de una sola ecuación. Éste corresponde a la regresión múltiple.

En esta etapa se decidió probar un cierto número de hipótesis establecidas *a priori* con un estudio basado en un modelo de matrices de covarianza, Anexo C.

Los métodos multivariados de Análisis de Componentes Principales y Análisis de Correspondencias, permitieron reducir la cantidad de información y resumir un

conjunto de variables en un número reducido de factores. Esta representación reducida se consideró como un modelo, en donde todas las relaciones entre variables eran posibles.

MODELOS FACTORIALES

Un modelo general puede escribirse con la ecuación 1:

$$X = \Lambda \xi + \varepsilon$$

Donde

X = Vector de variables observadas

ξ = Vector de variables latentes

ε = Vector de términos de error

Λ = Matriz de contribuciones*

* En este caso corresponde a cinco variables observadas (DDD, DDDp, número de géneros R, número de cepas R y % de R/858 y dos variables latentes: consumo de antibióticos y resistencia a antibióticos.

Se midieron las variables latentes a partir del comportamiento de las variables observadas, haciendo una estimación con el modelo de ecuaciones estructurales del paquete EQS¹²¹, que nos permitió probar todas las relaciones posibles y elaborar un primer Modelo Factorial.

Posteriormente se valoró un Modelo Factorial Restringido, mismo que puede representarse por una segunda ecuación, cuya matriz tiene cierto número de coeficientes nulos. El principio es el de comparar la matriz de covarianza S entre las variables observadas X y la matriz teórica correspondiente.

CAPÍTULO IV RESULTADOS

4.1 Uso hospitalario de los antibióticos

Se colectó información relativa a 50 antibióticos, correspondientes a 12 diferentes grupos de antimicrobianos. De 33 antibióticos (66%), se dispuso de información tanto de dispensación en la farmacia como de sensibilidad a los mismos en el laboratorio de microbiología; y del 34% (17) sólo se obtuvo información sobre dispensación (14) o sobre resistencia (3).

El consumo de antibióticos se reportó con base en la información disponible en la farmacia en forma de relación de medicamentos adquiridos en el año 1994. Como puede observarse en el Cuadro 1, dos hospitales presentaron el número más reducido de grupos de antibióticos disponibles en farmacia, con consumos totales distintos, expresados en DDD por 100 camas-día, en un caso 15/133.4 y en el otro 18/43.9. En cuanto al consumo total de antibióticos, los dos hospitales que presentaron las DDD por 100 cama-día más altos (B y D) correspondieron a los que reportaron un número elevado de enfermos crónicos.

Aun cuando se valoraba un número importante de antibióticos en el laboratorio, en ningún caso se evaluaba el 100% de los antibióticos que se dispensaban en cada institución.

Consumo intrahospitalario de antibióticos

Se valoró inicialmente en Dosis Diarias Definidas por paciente o DDDp. 38% de los Abs se dispensaron en dosis igual o mayor a 1 DDDp. Los antibióticos con mayor consumo (DDDp de 1.33 a 11.50), fueron: Gm (gentamicina), Cfz (cefazolina), Cd (clindamicina), Dx (dicloxacilina), Ak (amikacina), T/S (Trimetoprim/sulfametoxazol), P (Penicilina), Cf (Cefalotina), Tubs (Tuberculostáticos), Cxl (Cefadroxilo), Cax (Ceftriaxona), Dox (Doxicilina), Rif/Ra (Rifampicina), Am (Ampicilina), Caz (Ceftazidima), Cip (Ciprofloxacina), Va (Vancomicina), y Cfx/Fox (Cefoxitina).

CUADRO 1
Consumo y valoración de antibióticos por hospital

Hospital	Antibióticos dispensados en farmacia	Antibióticos valorados en el laboratorio	% de Abs valorados / dispensados	Abs dispensados en farmacia en DDD/ 100 días-cama
A	26	37	88	81.2
B	15	24	73	133.4
C	22	37	77	48.6
D	27	41	65	194.8
E	22	31	66	55.8
F	18	34	76	43.9

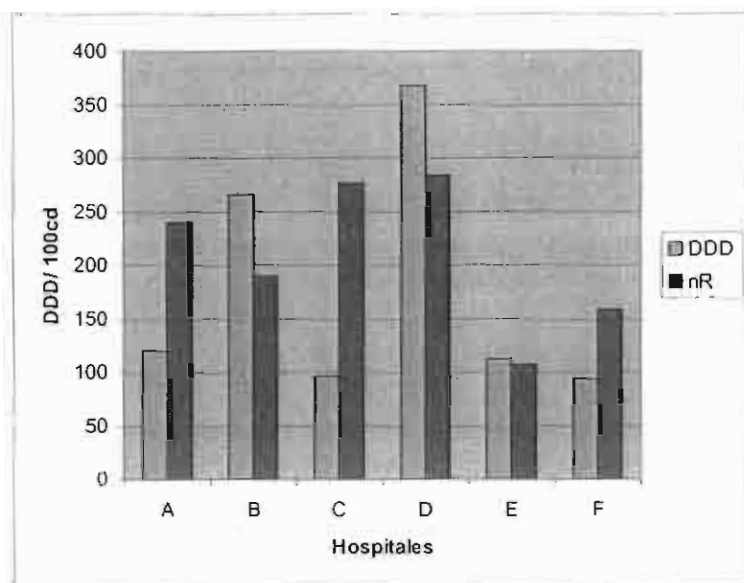
HINSP, México, 1995.

Batería de antibióticos(Abs) valorada en los seis hospitales: Ak, Gm, To, Am, Aug, Ox, Pip, Cf, Crm, Cd, E, Nxn, Cip y T/S

También se realizó el cálculo del consumo de antibióticos en DDD/100cd, en cada hospital. Los hospitales con un consumo mayor de antibióticos fueron D, B y A; mientras que los que presentaron el porcentaje mayor de cepas R resultaron ser F, C y A. La resistencia se mantuvo alrededor del 80% en cinco de las instituciones. La Figura 1, muestra el consumo de antibióticos y la resistencia observada por hospital, considerando únicamente los primo aislamientos bacterianos obtenidos en el periodo estudiado, responsables del 80% de la resistencia observada y los datos de consumo de los 12 antibióticos que se valoraban en todos los laboratorios de los hospitales que integraron la muestra y de los que se disponía de datos de consumo en la farmacia respectiva.

FIGURA 1

Consumo de antibióticos y resistencia



HOSPITALES	A	B	C	D	E	F
DDD/100cd	120	266	96	368	113	94
nR	240	190	277	284	107	159

Cepas responsables del 80% de la resistencia en cada hospital, sólo primo aislamientos. Sólo antibióticos valorados en los seis hospitales: Ak, Gm, To, Am, Aug, Cf, Cxm, Nxn, Cip, T/S E, Cd.

Los antibióticos más consumidos (en DDD/100cd) en este grupo de hospitales fueron: las cefalosporinas, los betalactámicos y los aminoglucósidos. Mientras que los menos consumidos resultaron ser las tetraciclinas, los monobactámicos, los nitrofuranos y anfenicoles. Los antibióticos contra los cuales se detectó mayor resistencia en este grupo de hospitales, fueron los betalactámicos, las sulfadiazinas y los aminoglucósidos, mientras que contra los nitrofuranos y las tetraciclinas se registraron muy pocas cepas resistentes.

Con los resultados de los análisis multivariados de ACON y de ACP al considerar cuatro variables: cepas R, géneros R, % de R y DDD/100cd, pudieron conformarse tres grupos de antibióticos.

Por otro lado, si la clasificación se hace de acuerdo con el consumo: los de **bajo nivel** [con DDD/100 camas-día = 1], los de **nivel medio** [con DDD/100 camas-día = 10] y los de **alto nivel** [con DDD/ 100 camas-día > 10]. con las DDD 100cd de cada antibiótico, la resistencia asociada a cada antibiótico, no necesariamente corresponde a su nivel de uso. Cuadro 2.

CUADRO 2
Relación de Niveles de Consumo de Antibióticos con Número de Cepas Resistentes, en los Hospitales Estudiados

Consumo de Antibióticos	Tipo de Antibióticos	DDD / 100 cd	Número de cepas R
Nivel Bajo	Tetraciclinas	0.20	1
	Monobactámicos	0.30	7
	Anfenicoles	0.45	4
	Carbapenems	0.60	12
	Glucopéptidos	0.97	1
Nivel Medio	Macrólidos	1.60	10
	Nitrofuranos	1.70	1
	Quinolonas	3.90	51
	Lincosaminas	5.50	8
	Sulfonamidas	6.00	20
Nivel Alto	Aminoglucósidos	14.40	56
	Betalactámicos	21.20	131
	Cefalosporinas	36.00	117

HINSP México 1995

Al analizar la resistencia por antibiótico, fueron siete antibióticos los responsables del 80% de la resistencia observada en el grupo en estudio: gentamicina (Gm), ampicilina (Am), ciprofloxacina (Cip), amikacina (Ak), cefalotina (Cf), ticarcilina (Ti) y trimetoprim-sulfametoxazol (T/S). Dos aminoglucósidos; Ak y Gm presentaron resistencia alta en cuatro de las seis instituciones. La resistencia a la Cip sobrepasó el 30% en tres hospitales (Cuadro 3)

CUADRO 3

Resistencia observada en cada hospital contra los principales* antibióticos

Antibiótico	A	B	C	D	E	F
Ak	21.5	12.2		34.3		21.5
Gm	25.2		21.5	27.8		25.3
Am		24.8	20.6		19.3	
Cip	31.6			37.5		31.6
Cf		30	36			
T/S		18			13.1	
Ti		31		43.6		

HINSIP, México, 1995.

En % de la resistencia total observada en cada institución.

Celdas vacías = inexistencia de dato.

* Responsables del 80% de la resistencia.

En el Cuadro 4 puede compararse el consumo total del hospital por grupo de antibióticos, expresado como DDD por hospital y el número total de cepas R detectadas en cada institución, contra ese grupo de antibióticos.

CUADRO 4
Consumo de antibióticos y niveles de resistencia de todos
los aislamientos por hospital

Grupo de antibióticos	A		B		C		D		E		F	
	DDD	CR	DDD	CR	DDD	CR	DDD	CR	DDD	CR	DDD	CR
Amfenicoles	.5	4			0	1	1.3	1	0		0	11
Aminoglucósidos	10.3	101	4.6	30	6.6	58	38.3	131	14.6	8	12.5	8
β lactámicos	10.9	168	13.2	115	10	134	75.6	166	5.8	82	12.2	125
Carbapenems	1	7	.3		.5	29		33	.3	2		12
Cefalosporinas	22.9	108	111	84	24.2	222	23.3	92	21.2	64	13.4	135
Glucopéptidos	2.3	1	.8		1.1		.3	2	.7	1	.6	1
Imidazoles	15.4				.3		3.8		2.4		.1	
Lincosaminas	3.5	8		2	.6	16	15.5	2	4	8	4	7
Macrólidos	.2	12		8	1.2	25	5.4	3	.7	7	.5	3
Monobactámicos	.6	18			.2	3	.1	1		2		2
Nitrofuranos	1.7	1		5		1						
Quinolonas	7.6	67	1	32	2.7	26	3.8	125	4.5	6		6
Sulfonamidas	3.1	22	2.3	22	1.3	20	27.4	37	1.6	16	.7	6
Tetraciclinas	.2	1				14		2		8		
% de R total / hospital		86.5		77.8		97.8		80.2		84		100
Total de DDD / hospital	81.2		133		48.6		194		55.8		43.9	

HINSP, México, 1995.

Celda vacía

DDD

CR

inexistencia de dato.

dosis diarias definidas / hospital.

número de cepas R.

4.2 Perfiles de resistencia bacteriana a los antibióticos

Se consideró la información sobre la sensibilidad a los antibióticos de los aislamientos provenientes de los casos de infección nosocomial (IN) seleccionados en cada institución. Todos los datos corresponden a primo aislamientos de la cepa respectiva por paciente, a menos que se indique lo contrario (como **todos los aislamientos**).

La sensibilidad se reportó como resistente R o sensible S, debido a que no todos los hospitales registraban la sensibilidad a los antibióticos cuantitativamente.

Debido a la gran dispersión del muestreo por **estación del año** y por **origen del aislamiento**, estas variables no resultaron ser representativas y por ende se excluyeron del análisis multivariado, Anexo C.

Del total de 668 de los primo aislamientos bacterianos considerados en este estudio, 86% resultó resistente a alguna clase de antibiótico (Cuadro 5).

CUADRO 5

Frecuencia de cepas resistentes* por hospital y por el total de la muestra

Hospital	aislamientos resistentes	Aislamientos sensibles	total cepas	% Resistencia en el hospital	% Resistencia de la muestra
A	135	20	155	87.0	23.20
B	109	31	140	77.8	20.9
C	92	2	94	97.8	14
D	126	31	157	80.2	23.5
E	42	8	50	84.0	7.4
F	72	0	72	100.0	10.77
TOTAL	576	93	668		

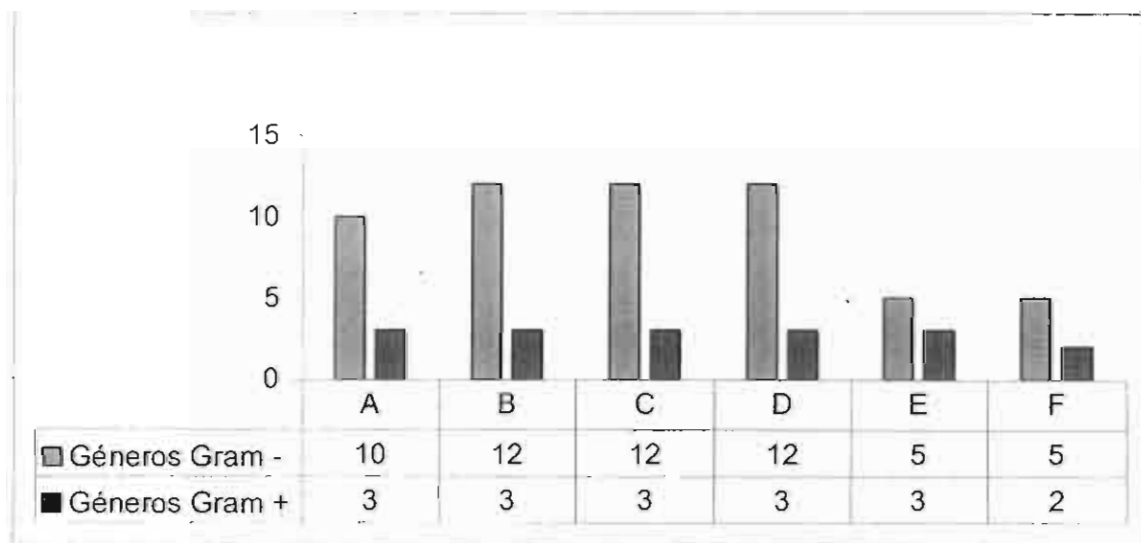
HINSP, México, 1995.

* primo aislamientos

Las cepas resistentes a los antibióticos valorados en estas instituciones hospitalarias, correspondieron a 20 géneros y 48 especies diferentes, con una amplia predominancia de gram-negativas (93%), aun cuando entre las cepas más frecuentes se encontraron dos gram-positivas (Figura 2 y Cuadro 6).

FIGURA 2

Número de géneros bacterianos resistentes por hospital



HINSP, México, 1995.

CUADRO 6

Cepas resistentes* por género y por hospital

GÉNEROS	HOSPITALES						TOTAL cepas R	%R / 668
	A	B	C	D	E	F		
<i>Pseudomonas</i>	41	6	27	44	8	2	128	19.1
<i>Staphylococcus</i>	52	15	23	9	6	11	116	17.3
<i>Escherichia</i>	11	65	10	9	16	2	113	16.9
<i>Enterobacter</i>	34	9	19	11	2	2	77	11.5
<i>Klebsiella</i>	6	26	9	16	3	0	60	8.9
<i>Enterococcus</i>	10	14	15	1	4	2	46	6.8
<i>Acinetobacter</i>	0	2	3	25	0	3	33	4.9
<i>Citrobacter</i>	5	5	1	6	1	0	18	2.6
<i>Streptococcus</i>	6	2	2	1	6	0	17	2.5
<i>Serratia</i>	0	4	4	6	0	0	14	2
<i>Proteus</i>	1	1	2	7	3	0	14	2
<i>Moraxella</i>	1	7	0	2	0	0	10	1.5
<i>Xanthomonas</i>	0	6	0	4	0	0	10	1.5
<i>Haemophilus</i>	1	1	1	2	0	0	5	0.7
<i>Branhamella</i>	1	0	2	0	0	0	3	0.4
<i>Salmonella</i>	0	2	0	1	0	0	3	0.4
<i>Morganella</i>	0	3	0	0	0	0	3	0.4
<i>Alcaligenes</i>	1	0	0	0	0	0	1	0.1
<i>Shigella</i>	0	0	1	0	0	0	1	0.1
<i>Flavobacterium</i>	0	0	1	0	0	0	1	0.1
TOTAL Rs	170	168	120	144	49	22	673	
TOTAL R+S	194	226	122	172	61	83	858	
% R	87.6	74.3	98.3	83.7	80.3	26.5	77.8	

HINSP, México, 1995.

* todos los aislamientos.

Los géneros bacterianos responsables del 80% de la resistencia observada fueron, en orden de importancia: *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Enterococcus*. La mayoría de las cepas mostraron ser multirresistentes. Los géneros resistentes más ampliamente distribuidos fueron: *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Enterobacter* y *Enterococcus*, que fueron detectados en los seis hospitales (Cuadro 7).

CUADRO 7

Índices de resistencia de cada uno de los géneros responsables del 80% de la resistencia observada en todos los aislamientos, por hospital

GÉNEROS	HOSPITALES						R/R+S/858
	A *	B	C	D *	E **	F **	
<i>Pseudomonas</i>	1	.37	1	.83	.88	.18	.81
<i>Staphylococcus</i>	.78	.30	.95	.75	.75	.19	.49
<i>Escherichia</i>	.64	.85	1	.9	.8	1	.83
<i>Enterobacter</i>	.97	1	1	.78	1	1	.97
<i>Klebsiella</i>	.85	1	1	.72	1	0	.82
<i>Enterococcus</i>	1	.7	1	1	.66	.66	.83
TOTAL DE GÉNEROS R	13	16	15	15	9	7	

HINSP, México, 1995.

ÍNDICE DE RESISTENCIA = $\frac{\text{cepas R}}{\text{cepas R} + \text{cepas S}}$

* Hospitales con menor infraestructura para el diagnóstico.

** Hospitales que contribuyeron con menor número de muestras.

La identificación de las cepas en los hospitales se realizaba en general hasta la especie. El número de cepas reportadas como no identificadas fue muy bajo (Cuadro 8).

CUADRO 8

Características de la identificación de los aislamientos

Hospital	aislamientos	géneros	especies	especie no definida (sp)	no determinados
A	156	13	5	8	1
B	140	15	19	2	4
C	94	15	29	3	0
D	157	15	19	10	1
E	50	8	16	3	2
F	72	7	10	3	0

HINSP, México, 1995.

Los antibióticos contra los que presentaron resistencia las principales cepas gram-positivas y negativas en el grupo de hospitales estudiado, se muestran en el Cuadro 9.

CUADRO 9
Resistencia de los géneros bacterianos por antibiótico, por gram-positivas y negativas en los seis hospitales

Gram	Género	Ag			βl				Mb	Cp	Ce						
		Ak	Gm	To	Am	Au	P	Tim			Cf	Cfx	Cft	Cfz	Cax	Caz	Cxm
Negati vas	<i>Ps</i>	73	76	44	10			42	22	42	24	20	1	23	31	64	22
	<i>Es</i>	13	3	1	33			3			39			1	2	4	18
	<i>Kl</i>	12	4	1	14			6			11			2	4	4	2
	<i>Eb</i>	13	13	8	27			10	3	2	15	20		12	8	3	15
	<i>Xa</i>	5		5												4	
	<i>Ac</i>	18	11	7	1			9		5	4			1	7	15	1
Positi vas	<i>Sta</i>		49		45	25	55			29	29			21			
	<i>Ec</i>		2		10	3	7			4	8			1			
	<i>Str</i>				15	1	4			1	3			2			

HINSP, México, 1995.

Grupos de Antibióticos: Ag aminoglucósidos, βl betalactámicos, Mb monobactámicos, Cp carbapenems, Ce cefalosporinas, Gp glucopéptido, Li lincosaminas, Ma macrólidos, Su sulfonamidas, Qu quinolonas.

Antibióticos: Ak amikacina, Gm gentamicina, To tobramicina, Am ampicilina, Aug Amoxicilina/ac.clavulánico, P penicilina, Tim ticarcilina-Ac clavulánico, Azt aztreonam, Imp imipenem, Cf cefalotina, Cfx cefoxitina, Cft cefotaxima, Cfz cefazolina, Cax ceftriaxona, Caz ceftazidima, Cxm cefuroxima, Va vancomicina, Cd clindamicina, E eritromicina, T/S Trimetoprim-sulfametoxazol, Cip ciprofloxacina, Nxn norfloxacina.

Géneros: Ps pseudomonas, Es Escherichia, Kl Klebsiella, Eb Enterobacter, Xa Xanthomonas, Ac Acinetobacter, Sta Staphylococcus, Ec Enterococcus, Str streptococcus.

La mayoría de las cepas mostró ser multiresistente, únicamente 22.6% de los aislamientos fue resistente a un solo grupo de antibióticos. La multiresistencia más común en este grupo de hospitales se presentó contra tres grupos de antibióticos (Cuadro 10).

CUADRO 10
Multirresistencia de los principales* géneros bacterianos

Géneros gram-negativos	Número de grupos de antibióticos a los que es resistente								Total cepas
	1	2	3	4	5	6	7	8 o más	
<i>Acinetobacter</i>	7	4	9	8	2				30
<i>Enterobacter</i>	18	13	7	4	1	1			44
<i>Escherichia</i>	28	23	14	7					72
<i>Klebsiella</i>	22	6	8	2					38
<i>Pseudomonas</i>	5	12	29	43	14	1			104
<i>Xanthomonas</i>			5						5
Total									293
Géneros gram-positivos									
<i>Enterococcus</i>	2	11	5	4	2	2	2		28
<i>Staphylococcus</i>	25	27	38	28	12	6	9	5	150
<i>Streptococcus</i>	1		5						6
Total									184
Total cepas R	108	96	120	96	31	10	11	5	477
% de multirresistentes	22.6	20.1	25.2	20.1	6.49	2.09	2.3	1.04	100

HINSP, México, 1995.

* Responsables del 80% de la resistencia.

Cuando se analizan las características de los géneros resistentes en todos los aislamientos bacterianos obtenidos en el periodo de estudio, no sólo los primos aislamientos, el número de cepas multirresistentes se incrementa como puede verse en el Cuadro 11. Algunos géneros, de más reciente aparición como patógenos nosocomiales, presentan una multirresistencia menor, es el caso de *Alcaligenes*, *Flavobacterium*, *Branhamella*, *Morganella* y *Moraxella*, que están al nivel de los gérmenes que mantienen una poliresistencia baja en este grupo de hospitales, como son *Shigella* y *Salmonella*.

CUADRO 11

Distribución de todos los aislamientos resistentes por grupo de antibióticos

GENEROS	Gram+/ -	n	AG	AF	BL	CP	GP	LI	MA	NF	NI	QU	SU	TE	TB	DA	otro	R /Gpos Abs/género
<i>Acinetobacter</i>	N	31	31	1	46	55	0	0	0	0	0	46	9	0	0	0	0	6
<i>Alcaligenes</i>	N	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
<i>Branhamella</i>	N	4	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4
<i>Citrobacter</i>	N	22	16	2	23	44	0	0	0	3	0	6	8	0	0	0	2	8
<i>Enterobacter</i>	N	81	50	1	115	156	0	0	0	1	0	38	17	0	0	0	10	8
<i>Enterococcus</i>	P	55	6	2	44	37	1	10	24	3	0	22	28	0	21	0	4	12
<i>Escherichia</i>	N	135	29	2	180	138	0	0	0	6	0	37	46	0	4	0	1	9
<i>Flavobacterium</i>	N	1	3	0	3	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
<i>Haemophilus</i>	N	6	1	0	1	4	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	5
<i>Klebsiella</i>	N	73	29	2	126	98	0	0	0	1	1	10	19	0	6	0	4	10
<i>Moraxella</i>	N	11	0	0	3	10	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	1	4
<i>Morganella</i>	N	3	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>Proteus</i>	N	12	1	0	12	6	0	0	0	0	0	0	6	0	1	0	0	5
<i>Pseudomonas</i>	N	157	262	5	266	380	0	0	0	2	0	160	31	1	2	0	14	10
<i>Salmonella</i>	N	4	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
<i>Serratia</i>	N	16	5	1	16	25	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	6
<i>Shigella</i>	N	1	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>Staphylococcus</i>	P	216	107	14	276	229	6	42	47	0	0	39	47	0	7	1	19	12
<i>Streptococcus</i>	P	22	1	1	13	17	0	3	4	0	0	4	3	0	2	0	2	10
<i>Xanthomonas</i>	N	10	20	0	13	11	0	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	5
No.géns/ Gpo Ab			14	10	19	19	3	3	3	6	1	11	17	1	7	1	10	

HINSP, México, 1995.

AG Aminoglucósidos; AF Anfénicoles; BL Betalactámicos; CP Cefalosporinas; CB Carbenicilinas; MB Monobactámicos; GP Glucopéptidos; LI Lincosaminas; MA Macrólidos; NF Nitrofuranos; NI Nitroimidazoles; QU Quinolonas; SU Sulfadiazinas; TE Tetraciclinas; TB Tuberculostáticos; DA Diaminopirimidinas. Los beta lactámicos y las cefalosporinas se tomaron como un solo grupo en el caso de los Gram (-).

4.3 Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana

4.3.1 Estudio descriptivo

La primera etapa consistió en realizar un estudio de cada variable para las 858 observaciones, con los resultados siguientes:

Distribución de observaciones por especialidad: cardiología (122), oncología (60), medicina interna (227), neumología (172) neurología (194), pediatría (83).

Distribución de observaciones por año: año 1994 (383), año 1995 (475)

Distribución de cepas: se detectaron 68 cepas bacterianas distintas*, correspondientes a 20 géneros. 13 Cepas* fueron responsables del 80% de la resistencia observada: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Enterococcus faecium*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Staphylococcus coagulasa positivo*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*.

Distribución de la resistencia a los antibióticos: se obtuvo información sobre sensibilidad a 50 diferentes antibióticos (Abs) la información fue predominantemente cualitativa (modalidades: resistente, con sensibilidad media, Sensible). Los antibióticos contra los que se detectó mayor frecuencia de cepas resistentes (R) fueron: Cf (Cefalotina), Ak (Amikacina), Gm (Gentamicina), Am (Amoxicilina), T/S (Trimetoprim/sulfametoxazol), Pip (Piperacilina), Caz (Ceftazidima), Cip (Ciprofloxacina), Ti (Ticarcilina), Cft/Ctx (Cefotaxima), Crm/Cxm (Cefuroxima), To (Tobramicina), Cax (Ceftriaxona), Cfz (cefazolina), Tim (tic/ac. clavulánico), Imp (imipenem), Aug (Amo/ac.clavulánico), Nxn (Norfloxacina), Cfx/Fox (Cefoxitina), P (Penicilina), E (Eritromicina), Ofi (Ofloxacina).

4.3.2. Estudio exploratorio

Con las técnicas multivariadas de análisis de correspondencias múltiples, análisis de componentes principales y análisis de conglomerados, fue posible establecer la jerarquía entre diferentes modalidades de las variables estudiadas e identificar grupos con características definidas.

Con el Análisis de correspondencias múltiples de las 858 observaciones no fue factible reducir el número de variables (se obtuvieron 141 valores propios, 30% de la varianza se concentró en los cinco primeros). Aunque una presentación visual de los dos primeros planos, responsables del 16% de varianza, permitió a primera vista, clasificar las observaciones en 5 grupos. Dada la dificultad de encontrar una reducción del número de variables, el estudio se orientó hacia el análisis de las unidades estadísticas: hospital, cepas, antibióticos. En el Cuadro 12 se presentan los datos que se utilizaron en los análisis multivariados.

El análisis multivariado del consumo de antibióticos y de las cepas resistentes* a éstos, en el conjunto de hospitales estudiados, se muestra en la Figura 3. Con el análisis de conglomerados ACON, método de Ward, pudieron diferenciarse cinco grupos o clados, de los siguientes antibióticos: **1.** Ak, Gm, Cfz; **2.** Am, Cf, T/S; **3.** To, Aug, Tim, Imp, Nxn, Cfx, C, Azt, Ofi, Fna, Ti, Caz, Cip, Crm, Cfx, Cax; **4.** Amo, F/M, Cdz, Va, Ra, E, Cxl, Dox; **5.** Dx, Cd, P.

Al usar el ACON con el Método Jerárquico por promedios, resultaron también cinco grupos de antibióticos. Se consideró ese número de aglomerados porque es el que resulta a partir de la inflexión en la curva mostrada al pie de la figura y señalada además con un asterisco, como se observa en la Figura 4, a una amplificación mayor.

Se utilizó el análisis de componentes principales ACP para comprender la jerarquía entre diferentes modalidades de las variables estudiadas e identificar grupos con características bien definidas. Con éste fue posible visualizar una clara distribución de las variables en dos ejes: uno de acuerdo con los niveles de resistencia y el otro en relación con los niveles de consumo. Por ejemplo, en la Figura 5, puede observarse en el caso del consumo de antibióticos: un grupo a la derecha, de antibióticos con altos índices de consumo, y otro en el lado izquierdo, con bajos índices de consumo.

* Considerando todos los aislamientos (858).

CUADRO 12

Datos sobre consumo de antibióticos y resistencia, en el total de bacterias nosocomiales, de los seis hospitales estudiados

Grupo	Atbs	CepasR	GensR	%R/858	DDDp	DDD
AG	Ak	24	12	5.8	9.08	113.3
AG	Gm	32	13	5.5	11.49	184.2
AG	To	20	10	3.14	0.01	0.134
AF	C	15	9	0.73	0.12	1.16
BL	Am	39	16	5.42	2.6	41.13
BL	Amo	8	7	0.25	0.93	10.62
BL	Aug	22	11	2.51	0.42	4.39
BL	Dx	12	4	1.37	10.58	127.27
BL	P	19	7	2.08	7.03	62.24
BL	Ti	21	11	4.26	0.09	0.511
BL	Tim	22	11	2.69	0.25	2.91
CP	Imp	23	10	2.66	0.381	3.04
CF	Cf	41	15	6.26	4.91	54.12
CF	Cxl	4	2	0.18	3.7	40.34
CF	Cfz	33	12	3.04	11.4	183.67
CF	Crm	32	15	3.65	0.11	0.921
CF	Cfx	25	10	2.23	1.33	21.56
CF	Cft	34	12	3.72	0.04	0.265
CF	Cax	29	13	3.09	4.17	39.87
CF	Caz	25	11	4.86	2.54	37.77
CF	Cdz	6	4	0.33	0.16	1.84
GP	Va	6	3	0.2	1.56	19.65
LS	Cd	11	3	1.39	11.17	164.2
ML	E	14	3	1.9	0.96	7.51
MB	Azt	17	9	1.19	0.11	0.898
NF	F/M	7	6	0.41	0.01	0.19
QU	Ofi	11	10	1.77	0.21	2.37
QU	Nxn	19	12	2.25	0.0005	0.012
QU	Cip	26	11	4.64	1.58	12.26
SU	T/S	35	17	4.92	8.08	86.33
TE	Dox	1	1	0.03	0.51	20.27
TU	Ra	10	5	0.89	2.8	32.01
OT	Fna	13	10	1.44	0.33	1.9

HINSP, México, 1995.

ATBS= antibióticos, R= resistentes, Gens = géneros, DDD = dosis diarias dispensadas, DDD/p = por paciente, AG aminoglucósidos, BL betalactámicos, CP carbapenems, CF cefalosporinas, GP glucopéptidos, LS lincosaminas, ML macrólidos, MB monobactámicos, NF Nitrofuranos, QU quinolonas, SU sulfamidas, TE tetraciclinas, TU tuberculostáticos, OT otros.

En la Figura 5 se muestran los resultados del método de ACP con 4 variables, las mismas que se consideraron en el método de ACON: DDDp, R/(R+S), No de Cepas R y Cepas R responsables del 80% de la R. El 61.91% de la varianza está representada por el eje 1 y el 23.03% por el eje 2, es decir que en dos ejes se logra representar 84.94% de la varianza total. Como se observa, los antibióticos se distribuyen en los cuatro cuadrantes. El primer eje se asocia con la resistencia y el segundo con el consumo de antibióticos. Hacia la derecha del eje 1, aumenta la resistencia y hacia la parte inferior del eje 2, aumenta el consumo. Con esto, es posible visualizar cuatro grupos de antibióticos: I. Antibióticos localizados en el primer cuadrante superior a la derecha, están caracterizados por presentar alta resistencia y bajo consumo de antibióticos; II. Antibióticos localizados en el cuadrante inferior derecho, son los que tienen alta resistencia y altos consumos; III. Antibióticos ubicados en el cuadrante inferior izquierdo, presentan altos consumos y baja resistencia; y IV. Antibióticos que se localizan en el cuadrante superior izquierdo, tienen baja resistencia y bajos consumos. Es importante considerar que mientras más alejado esté un punto sobre cualquiera de los ejes, contribuirá más a la formación del eje, pero tendrá menos calidad de representación (no de todos los antibióticos se tiene el mismo número de datos). Los puntos que se encuentran en el límite del círculo de correlación, tienen buena calidad de representación en el plano, pero no contribuyen a la formación de los ejes.

Si se integran los resultados obtenidos con las dos técnicas de análisis multivariado de ACON jerárquico por promedios y el de ACP, pueden detectarse tres grupos, el primero (de 18 antibióticos) corresponde a los que resultaron con mayores índices de resistencia detectados contra ellos en las bacterias nosocomiales consideradas en este estudio, ante niveles de consumo altos, medios y bajos; el segundo (de siete antibióticos) con índices de resistencia intermedia ante consumos altos, medios y bajos; y el tercero (con ocho fármacos), con índices de resistencia baja ante niveles de consumo medios o bajos. Los antibióticos asociados parecen resultar del efecto de dos variables principales: índices de resistencia y DDDp (Figura 5).

FIGURA 3

Agregación de antibióticos de acuerdo a los métodos de ACON Ward y ACP

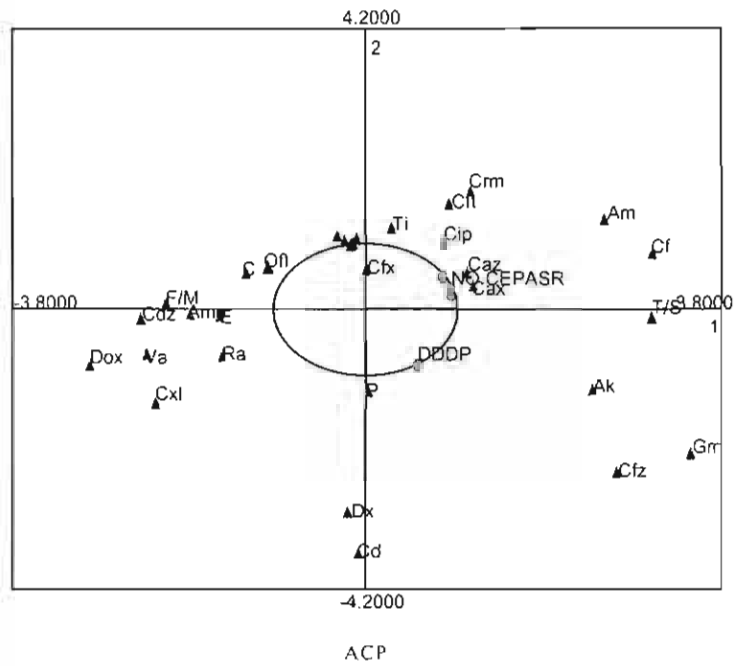
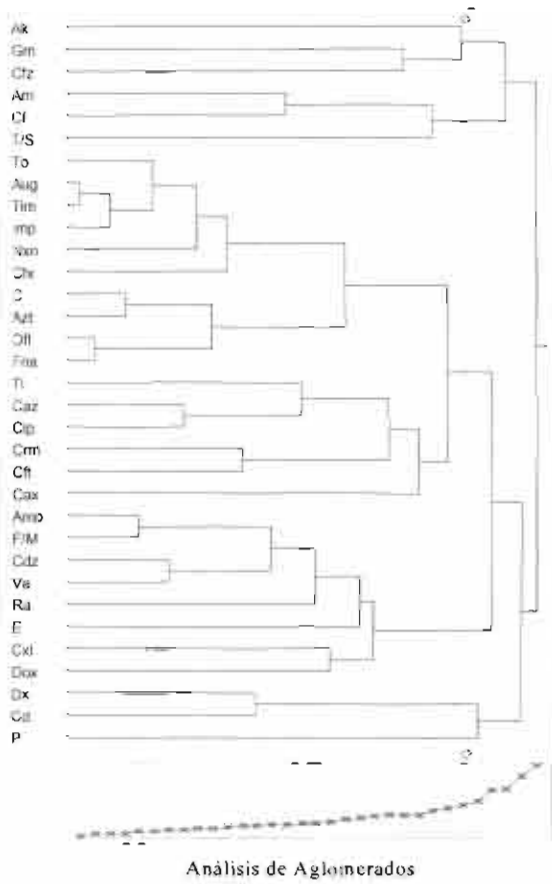


FIGURA 4

Dendrograma por el método ACON, jerárquico

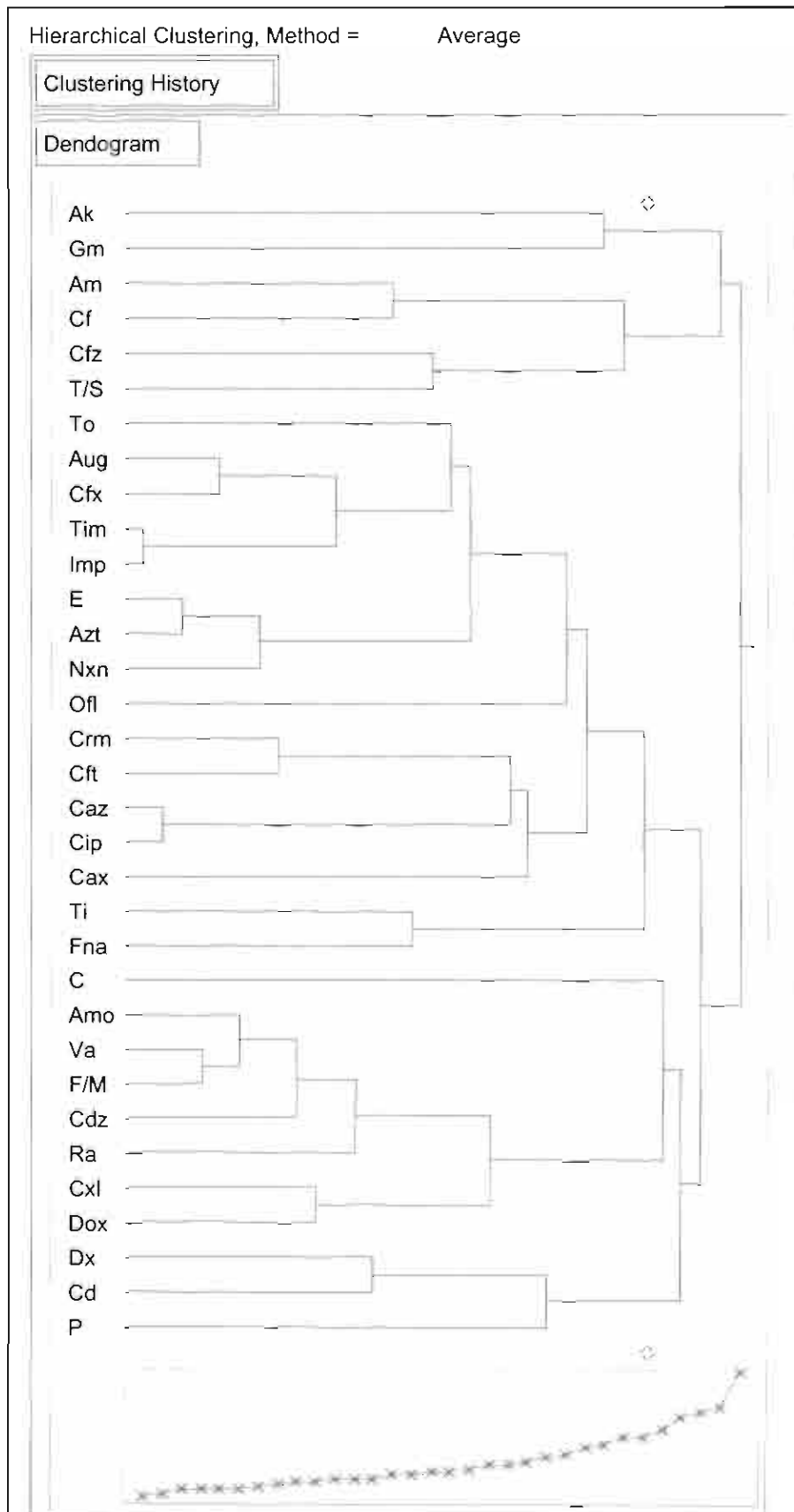
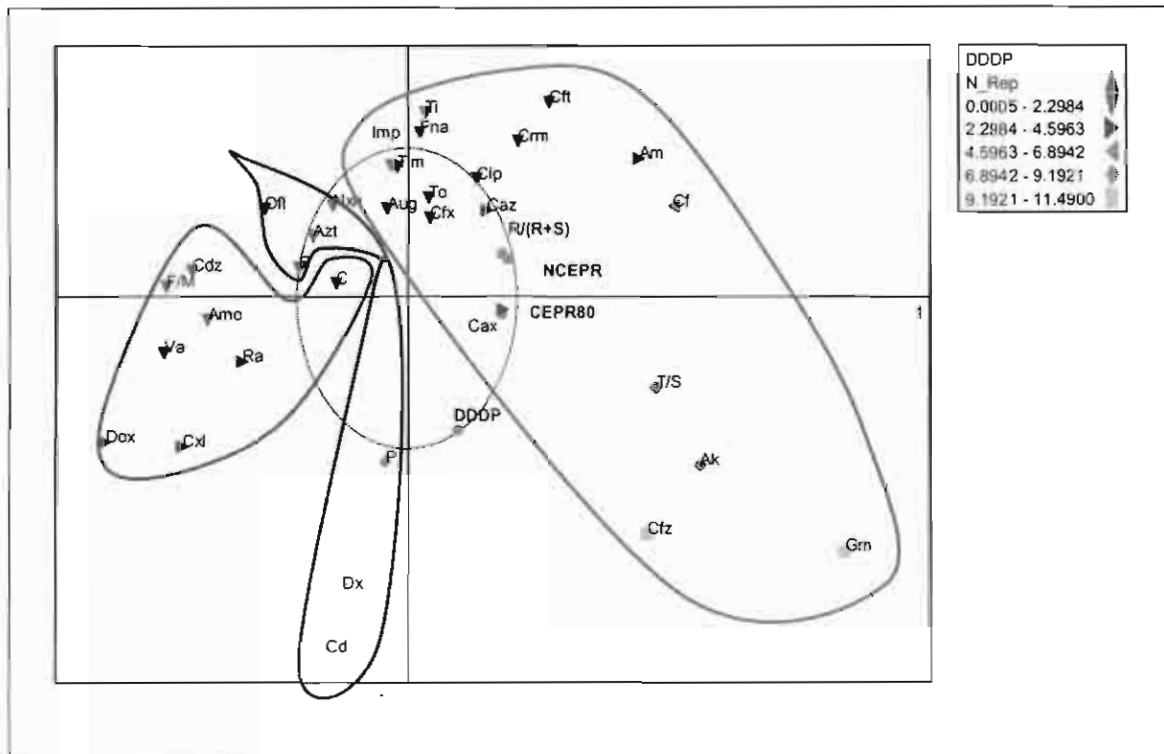


FIGURA 5

ACP Estratificación según DDDp

61.91 el primer eje
23.03 el segundo eje



Como se observa en las figuras 4 y 5, los grupos conformados de baja, media y alta resistencia, asociada al consumo de antibióticos, poseen las características siguientes:

El grupo de los antibióticos con **mayor resistencia asociada** está constituido por aquellos pertenecientes a tres conglomerados en el ACON: 1. Cfz y Gm (con altos consumos), 2. T/S y Ak (que se consumen mucho) y 3. CF, Am (que se consumen poco), conforman un conglomerado. Por otro lado To, Aug, Cfx, Tim, Imp (con consumos bajos), forman el segundo conglomerado y; Crm, Cft, Cip, Fna, Ti, Caz y Cax (todos con consumos bajos, a excepción del último antibiótico), forman parte del tercer conglomerado.

En el grupo de **resistencia intermedia**, se encuentran antibióticos pertenecientes a dos conglomerados: E, Azl, NxN y Ofi (con bajo consumo) y Dx, Cd y P (con alto consumo).

En el grupo de **baja resistencia** se encuentran dos subgrupos: Dox, Cxl y Ra (con consumos intermedios) y Cd, F/M, Va, Amo y C (con consumos bajos), que pertenecen a un mismo conglomerado (Cuadro 13).

CUADRO 13

Relación de índices de resistencia bacteriana* e índices de consumo de antibióticos, por antibiótico

ALTA RESISTENCIA IR A / DDDp A, M y B			RESISTENCIA INTERMEDIA IR M / DDDp A, M, y B			BAJA RESISTENCIA IR B / DDDp, M y B		
Ab	IR	DDDp	Ab	IR	DDDp	Ab	IR	DDDp
Ak	.27	1.51	Dx	.15	2.11	C	.05	.02
Gm	.27	2.29	Cd	.07	2.23	Amo	♦.022	♦.09
Am	.32	.43	P	.15	1.17	Va	.009	.25
Cf	.32	.97	E	.09	.18	F/M	♦.022	♦.01
Cfz	♦.23	♦11.4	Azt	♦.07	♦.05	Cdz	♦.06	.16
T/S	.24	1.34	Nxn	♦.09	♦.0005	Ra	♦.05	♦.12
To	♦.14	♦.01	Ofi	♦.09	♦.10	Cxl	♦.03	♦.88
Aug	♦.11	♦.42				Dox	♦.005	----
Cfx	♦.16	♦1.33						
Tim	♦.13	♦.08						
Imp	.16	.09						
Crm	♦.18	♦.05						
Cft	♦.22	♦.04						
Caz	.25	.5						
Cip	.18	.31						
Cax	.15	.83						
Ti	♦.21	♦.09						
Fna	♦.29	♦.33						

HINSP, México, 1995.

* de todos los aislamientos obtenidos en cada hospital

A alto, M medio, B bajo.

DDDp: Dosis Diarias Definidas por paciente egresado

- ♦ Con datos completos de valoración de sensibilidad en bacterias y de dispensación en farmacia, de al menos tres hospitales

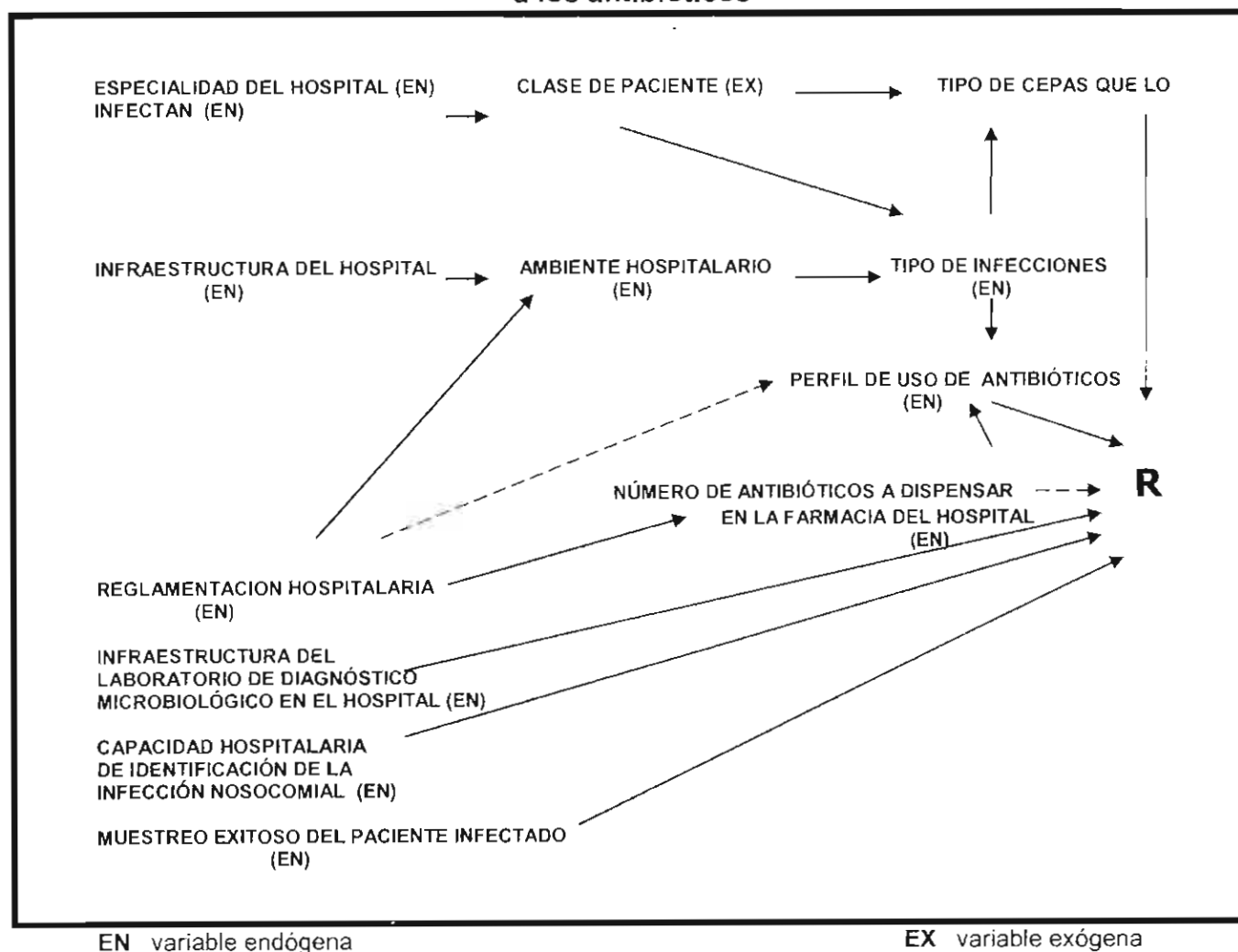
IR = índice de resistencia: cepas R/cepas R+cepas S.

Ak amikacina, Gm gentamicina, Am ampicilina, Cf cefalotina, Cfz cefazolina, T/S trimetoprim / sulfametoxazol, To tobramicina, Aug amoxicilina/ácido clavulánico, Cfx cefoxitina, Tim ticarcilina-ácido clavulánico, Imp imipenem, E eritromicina, Azt aztreonam, Nxn norfloxacin, Ofi ofloxacin, Crm cefuroxima, Cft cefotaxima, Caz ceftazidima, Cip ciprofloxacina, Cax ceftriaxona, Ti ticarcilina, Fna fosfomicina. C cloranfenicol, Amo amoxicilina, Va vancomicina, F/M nitrofurantoína, Cdz cefodizima, Ra rifampicina, Cxl cefadroxilo, Dox doxicilina, Dx dicloxacilina, Cd clindamicina, P penicilina.

4.3.3. Estudio confirmatorio mediante el análisis de matrices de covarianza

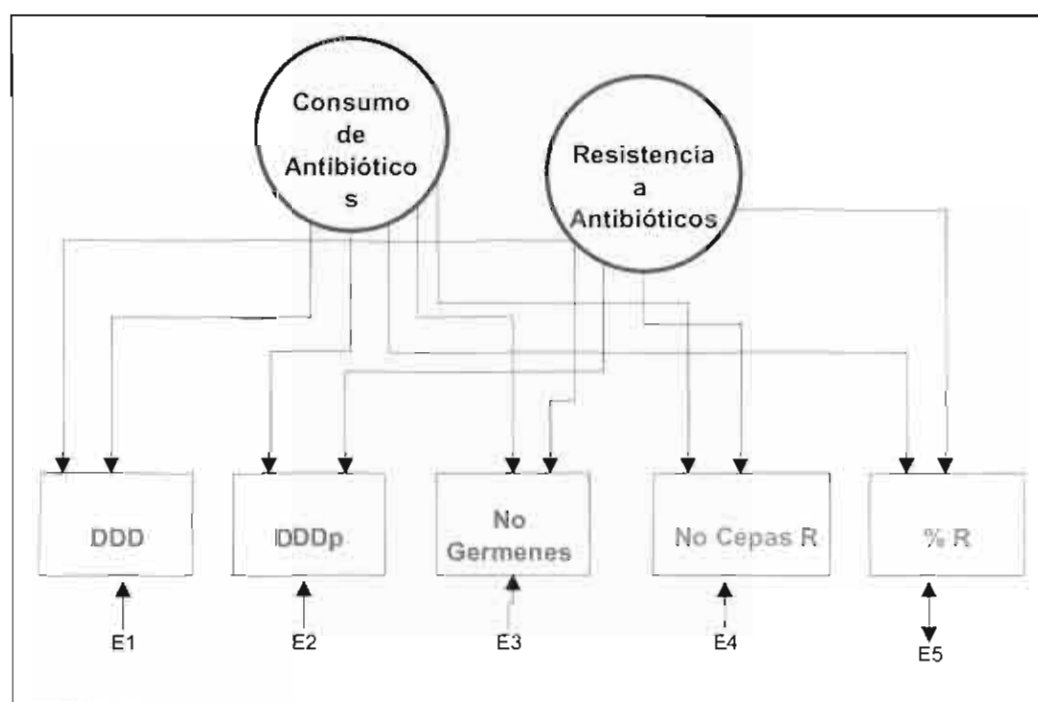
Del análisis del sistema en estudio, surgió un primer modelo, para visualizar el proceso de evolución de la resistencia en las instituciones hospitalarias. Este modelo no se concibió como definitivo y no pretendió considerar las relaciones causa-efecto. Se consideró que la resistencia bacteriana a los antibióticos de las cepas nosocomiales puede estar relacionada con el consumo de antibióticos hospitalario en la forma que se muestra en la Figura 6.

FIGURA 6
Variables que pueden incidir en la resistencia de las cepas nosocomiales a los antibióticos



Una vez reducidas las variables se elaboró un modelo factorial (Figura 7).

FIGURA 7
Modelo factorial



En esta etapa del estudio confirmatorio se probaron hipótesis establecidas *a priori*. Se confrontaron los datos observados con hipótesis con base en la estructura de relaciones entre las variables observadas o factores. Esta estructura se representó en forma matricial. Las relaciones entre variables observadas o latentes se establecieron de tal manera que cada variable observada se relacionara a una sola variable latente.

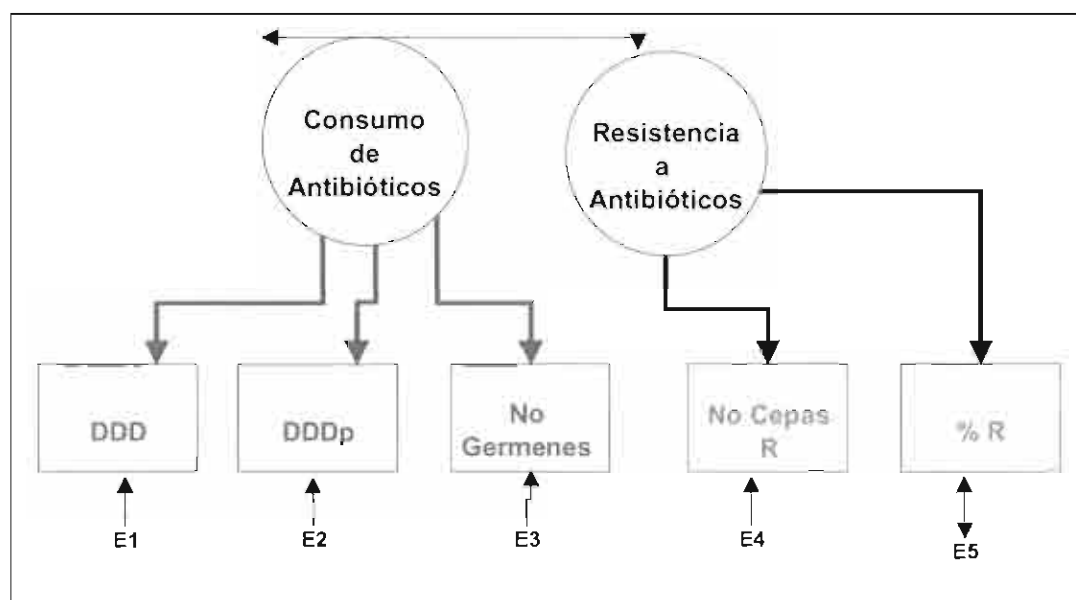
Se supuso la existencia de dos variables latentes, **Consumo de antibióticos** y **Resistencia a los antimicrobianos**, que se consideraron independientes y que se midieron cada una por dos conjuntos de informaciones (variables observables), a saber:

Cantidad de antibióticos: DDDp. (dosis diarias dispensadas por paciente) y DDD (dosis diarias dispensadas).

Desarrollo de la resistencia: Número de Géneros de cepas R, Número de Cepas R y % de R en la muestra.

De esta forma surgió el modelo restringido que se muestra en la Figura 8, y que es un caso particular del modelo anterior presentado en la Figura 7. Como se observa, la flecha superior entre las variables latentes es bicéfala, lo que indica que no puede confirmarse la hipótesis de causalidad entre estas dos variables. Las variables que “explican” el consumo de antibióticos son DDD, DDDp, y número de géneros R; mientras que las que “explican” la resistencia a los antibióticos son, número de cepas R y % de R. El sentido de las flechas indica causalidad. Programa en eqs ANEXO D.

FIGURA 8
Modelo factorial restringido



4.4 Vigilancia del uso de los antibióticos y de la resistencia bacteriana a estos fármacos

El grupo de hospitales que conformaron la muestra estudiada representó seis especialidades distintas que, por acuerdo previo sobre confidencialidad de la información no se identifican en los resultados que aquí se presentan. Las instituciones estudiadas tuvieron características diversas, como se observa en el Cuadro 14.

CUADRO 14

Características de la muestra

Hospital	Número de egresos anuales	Número de camas	Aislamientos procesados en el laboratorio los últimos 3 meses
A	2037	114	1203
B	3788	180	1000
C	3984	210	650
D	4234	218	600
E	7648	111	869
F	5882	105	2500
TOTAL			

HINSP, México, 1995.

Con base en la información obtenida y en las observaciones directas del proceso, fue posible definir un esquema básico en el seguimiento de la resistencia bacteriana a los antibióticos en los hospitales estudiados. En todos los casos comprendía cuatro instancias, a saber:

4.4.1 El enfermo infectado

La detección de la infección se realizaba según las circunstancias y la institución, por alguno o por combinaciones de los profesionales siguientes: el médico de guardia, el médico responsable del paciente, el infectólogo, la enfermera en turno o por la enfermera del Comité de Control de Infecciones (CCI). En cuatro instituciones no se contaba con recursos suficientes en el CCI para muestrear el total de los casos de infección que se presentaban en el hospital y el muestreo no era estadísticamente calculado para que fuera representativo del hospital. La toma y el transporte de muestras, se efectuaban por el médico tratante o por la enfermera y la enviaban al laboratorio de diagnóstico microbiológico. Se reportaba un número elevado de muestras que resultaban inútiles, por falta de crecimiento o por contaminación.

4.4.2 Procesamiento de las muestras

En cuanto al origen de las muestras procesadas, se observó que los urocultivos, aspirados bronquiales, catéteres, piel y tejidos, así como las heridas quirúrgicas, eran los más frecuentemente valorados en los seis hospitales; los hemocultivos en cinco y los otros tipos de muestras se valoraban en unos hospitales y en otros no.

La eficacia en la valoración de los aislamientos varió desde 100%, hasta alrededor del 80%, según el hospital (Cuadro 15).

CUADRO 15

Eficacia en la valoración de los aislamientos bacterianos

HOSPITAL	CASOS DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL	AISLAMIENTOS VALORADOS DE LOS 100 CASOS DE IN
A	100	194***
B	100	227***
C	100	123***
D	100	172***
E	69*	61**
F	100	83**

HINSP, México, 1995.

* Retraso en procesamiento de casos en comité de infecciones.

** Pérdida de información en laboratorio de microbiología.

*** Se muestrea a un paciente en varias ocasiones.

Los laboratorios de microbiología ofrecían los servicios básicos de asesoría para la toma de muestras y de aislamiento, identificación y sensibilidad a los antibióticos del(los) germen(es) aislados responsable(s) de la infección. Las técnicas de identificación bacteriana variaron en los seis laboratorios. En un laboratorio no se llegaba regularmente a determinar la especie, reportándose únicamente el género del germen aislado. Cinco de los seis laboratorios de microbiología diagnóstica poseían equipo automatizado para la identificación y valoración de la sensibilidad a los antibióticos (Cuadro 16).

Ninguno de los seis hospitales evaluaba la sensibilidad bacteriana ante la totalidad de los antibióticos que consumía. La batería de antimicrobianos utilizada en la valoración de la sensibilidad, fue distinta en cada laboratorio y dentro de un laboratorio, de época en época; 15 antibióticos fueron comunes a todas las baterías utilizadas en los seis hospitales: Amikacina, Tobramicina, Ampicilina, Amoxicilina/Ac. Clavulánico, Ampicilina/Sulbactam, Oxacilina, Piperacilina, Cefalotina, Cefuroxima, Ceftazidima, Clindamicina, Entromicina, Norfloxacin, Ciprofloxacina, Trimetoprim/Sulfametoxazol.

CUADRO 16
Técnicas utilizadas para la identificación bacteriana

HOSPITAL	SEROLOGICAS	BIOQUÍMICAS	MOLECULARES	INMUNOLÓGICAS	FAGOTIPIFICACIÓN	OTRA
A	0	1	0	0	0	0
B	1	1	0	0	0	0
C	1	1	0	0	0	0
D	1	1	0	0	0	0
E	1	1	0	0	0	0
F	1	1	0	1	0	0

HINSP, México, 1995.

1: Sí 0: No

La valoración de la sensibilidad a los antibióticos de los aislamientos se efectuaba por métodos cuantitativos (Kirby Bauer o Concentración Mínima Inhibitoria) y se disponía de equipo automatizado. En dos laboratorios se realizaba el análisis automatizado solamente de los hemocultivos, urocultivos y de los aspirados bronquiales y las otras muestras se evaluaban manualmente con el método de Kirby-Bauer (Cuadro 17).

El registro de los datos sobre sensibilidad a los antibióticos presentó características diferentes. En cuatro de los seis hospitales estudiados se recuperó en el laboratorio la información correspondiente a todos los casos de infección nosocomial seleccionados para este estudio y en dos laboratorios se detectó pérdida de información. Los resultados no eran comunicados en forma cuantitativa en todos los casos. Un solo laboratorio registraba los datos cuantitativamente, tres lo hacían en forma mixta y dos en forma cualitativa.

CUADRO 17
Métodos utilizados para valorar la sensibilidad a los antimicrobianos

HOSP.	K.B.	MIC	BAXTER	VITEK	NIVELES BAC/SUE RO
A	1	+/-	0	0	0
B	0	1	1	0	0
C	1	1	1	0	1
D	1*	1	0	1	0
E	1	1	1	0	0
F	1	1	1	0	1

HINSP, México, 1995.

* BECTON-DICKINSON K.B: KIRBY BAUER MIC: CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA 1: Sí 0: NO

La información obtenida en el laboratorio de microbiología diagnóstica fluía de manera irregular y no estandarizada a las distintas instancias hospitalarias. Los médicos tratantes e infectólogos recibían la comunicación por escrito ya fuera manualmente y en muy pocos casos por computadora, en forma de reportes periódicos o a solicitud personal directamente al laboratorio (Cuadro 18).

CUADRO 18

A quiénes se comunican los resultados sobre sensibilidad a los antibióticos

HOSPITAL	MÉDICO TRATANTE	COMITÉ DE INFECCIONES	INFECTÓLOGO	AUTORIDAD	ANEXO AL EXPEDIENTE	COMITÉ DE ANTIBIÓTICOS
A	E	E	E	E	-	NA
B	E	-	-	-	E	NA
C	E	E	E	-	E	NA
D	E	-	E	-	E	NA
E	V	-	C	-	-	NA
F	E	E	E	-	-	NA

HINSP, México, 1995.

V: verbal E: por escrito C: por computadora NA: no se le avisa

El control de calidad en el laboratorio de microbiología diagnóstica mostró ser muy variable: dos de los seis laboratorios disponían de un programa integral de control de calidad y de éstos, uno se sometía a un control de calidad externo. Esto se reflejaba en los procedimientos seguidos desde la toma de muestras, hasta la entrega oportuna a los interesados de la información sobre la identidad del germen y el perfil de resistencia del mismo a los antibióticos.

4.4.3 Comités intrahospitalarios de control de infecciones y de uso de antibióticos

En este rubro las diferencias entre hospital y hospital fueron mayores. Las seis instituciones contaban con un Comité de Control de Infecciones (CCI). El Comité de Uso de Antibióticos (CUA), en dos hospitales se encontraba como entidad independiente del CCI, en dos esta función la realizaba el mismo CCI y en otros dos, un infectólogo era el responsable de la supervisión del uso de antibióticos. En los seis hospitales estudiados se realizaba un seguimiento de la resistencia bacteriana a los antibióticos por el CCI, la mayoría llevaba un registro periódico de la resistencia acumulada.

Se reportaron y observaron diferencias entre las funciones específicas de cada comité y las que realmente se llevaban a cabo. Los CCI no siempre analizaban y difundían la información sobre los perfiles de sensibilidad de los gérmenes responsables de infecciones en su institución, con la amplitud, precisión y periodicidad requeridas. Se detectaron incompatibilidades entre los CCI y los CUA lo que redundaba en información incompleta, repetida a veces y no necesariamente coincidente. En general, la información de los comités se comunicaba a las diferentes instancias de manera no normalizada.

El número de infectólogos en servicio varió de siete en una institución hasta uno, en tres hospitales. La tasa de infecciones reportada por cada institución también varió, de 4.3 por 100 egresos en un hospital, hasta 26% en otro (Cuadro 19).

CUADRO 19
Características de los hospitales estudiados

HOSPITAL	A	B	C	D	E	F
Nº Infectólogos	1	7	1	2	1	4
Programa de Control de Infecciones	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Control de Uso de Antibióticos	no	sí	sí	sí	sí	sí
Tasa de Infecciones/ 100 egresos	26	10.9	7	5.6	7.6	4.3

HINSP, México, 1995.

4.4.4 Dispensación de antibióticos

La adquisición de los antibióticos por la farmacia en la mayoría de los casos se hacía sin la participación de los CUA y de los infectólogos del hospital. El personal de la farmacia no tenía la información necesaria para manejar adecuadamente los distintos tipos de fármacos. La organización en la dispensación de los antimicrobianos en general no garantizaba la utilización racional de estos fármacos, ya que se comentó que se solicitaba lo que no había en existencias y no se utilizaba lo que existía en el almacén.

En todas las instituciones estudiadas se detectó una falta de control en la utilización de los medicamentos. Una vez que salían los antimicrobianos de la farmacia a piso, no se conocía cuántos se usaron, cuántos se quedaron en piso, cuántos caducaron y cuántos se perdieron. La organización interna de la farmacia no contemplaba en general, el registro preciso y actualizado de insumos y

consumos de antibióticos de manera periódica ni por unidades de servicio ni por paciente.

No se llevaba un registro normalizado de la administración de antibióticos por paciente en piso y no se registraba el consumo de antibióticos adquirido por los familiares del paciente en el exterior del hospital.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

5.1 Consumo de antibióticos

Es interesante mencionar, que aun en estos hospitales modelo de servicio en México, fue evidente la carencia de registros de dispensación de antibióticos por paciente, tanto en la farmacia como en piso. La única información disponible sobre consumo de antibióticos, aparecía en el registro de adquisición anual de medicamentos de la farmacia central, como cantidades adquiridas por forma farmacéutica de cada fármaco. Al no ser posible conocer el consumo preciso de este tipo de medicamentos en cada institución hospitalaria, los datos sobre uso de antibióticos no representan cifras reales de consumo, y sólo son elementos indicadores del mismo.

Por otro lado, el abastecimiento externo de antibióticos por parte de los familiares del enfermo, no se registraba en los hospitales estudiados. Las razones que se argumentaron en estas instituciones para explicar el control subóptimo del uso de los antibióticos, son similares a las reportadas en otras partes del mundo: recursos insuficientes tanto humanos como financieros, apatía e incompatibilidad entre los propósitos de los especialistas en infectología y los de las autoridades institucionales.

Se detectaron altos índices de utilización de antibióticos en el grupo estudiado, el uso expresado en DDD/100cd, varió desde 43.9 hasta 194.8. Se encontró en dos hospitales el número más reducido de grupos de antibióticos disponibles en farmacia; el número de antibióticos dispensados en las otras cuatro instituciones fue alrededor de 20. Los hospitales con el menor número de antibióticos dispensados en la farmacia fueron aquellas cuyo Comité de Antibióticos participaba en la selección y compra de estos fármacos. Los consumos más elevados de antibióticos, correspondieron a los nosocomios con enfermos crónicos y por tanto, con las estancias hospitalarias más prolongadas.

Los hospitales se caracterizan por un consumo intensivo de antimicrobianos, lo que los convierte en blancos importantes para las intervenciones tendentes a mejorar el uso de estos medicamentos. Diversos estudios¹²²⁻¹²⁷ han demostrado que un programa de intervención que contemple vigilancia, educación y retroalimentación, así como controles en la prescripción, puede ser efectivo para reducir los niveles de la resistencia contra los distintos antibióticos.

El impacto de las estrategias para mejorar el uso de los antibióticos sobre los microorganismos resistentes, llega a variar de acuerdo con la especie bacteriana y con el mecanismo de resistencia involucrado.¹²⁸ Como los genes de resistencia contra varias clases de antibióticos a veces están contenidos en un solo casete génico, la reducción en el consumo de una determinada clase de antibiótico no necesariamente tiene un efecto directo en la existencia de este casete, y los niveles de resistencia pueden permanecer inalterados.¹²⁹⁻¹³²

En México, en un esfuerzo por mejorar la utilización de los antibióticos, recientemente se desarrolló un sistema computarizado de vigilancia e información sobre la utilización de los antimicrobianos en hospitales, el FARMAC.¹³³

Esto representa un avance en la captación de información sobre el consumo hospitalario de los antibióticos en este país; sin embargo, es necesario coordinar esfuerzos para normalizar e instrumentar, en todos los hospitales mexicanos, programas integrales de vigilancia del uso de estos fármacos.^{106, 134}

En la actualidad existe una gran necesidad de conservar el valor terapéutico de los antimicrobianos, por lo que se debe continuar con el intercambio de experiencias e información a fin de optimizar su uso.

5.2 Resistencia bacteriana a los antibióticos

Los grandes hospitales de especialidades enfrentan problemas particulares, ya que sus pacientes tienden a estar más enfermos y por tanto más susceptibles a ser colonizados o infectados por patógenos hospitalarios típicos. Es en estas instituciones donde es más evidente la intensa relación entre el uso de los antibióticos y el desarrollo de la resistencia bacteriana contra estos fármacos. El surgimiento de la resistencia es sólo una parte del problema. Las cepas resistentes se diseminan dentro y entre los hospitales, parte bajo la presión del uso inapropiado de los antibióticos, pero también por otros factores como son las medidas inapropiadas de control de las infecciones y del paciente infectado.

Los datos aquí presentados, correspondieron al primo aislamiento, de la cepa responsable de la infección nosocomial, por paciente. En algunos análisis se utilizaron los datos de todos los aislamientos que se obtuvieron por muestreo repetido de algunos pacientes.

En la evaluación de los niveles de resistencia de las cepas nosocomiales se tuvieron ciertas limitaciones. Así, en todos los laboratorios de microbiología de las instituciones participantes, se utilizaban métodos cuantitativos para valorar la sensibilidad a los antibióticos, y sin embargo en un solo laboratorio se registraba el total de los datos cuantitativamente (B), el resto lo hacía de forma mixta y un hospital lo hacía cualitativamente (A). Es por esta razón que en este estudio se reporta la sensibilidad de las cepas como resistentes **R** o sensibles **S**. Este aspecto mostró ser uno de los que requerían de mayor intervención hacia el mejoramiento de la calidad de los datos para que puedan servir como elementos indicadores en la optimización del uso de los antimicrobianos.

El nivel de resistencia calculado a partir de la resistencia detectada en los 858 aislamientos obtenidos en los seis hospitales fue del 78%; si se consideran únicamente los 668 primo aislamientos de las cepas bacterianas aisladas de cada enfermo, la resistencia se eleva al 86%.

Se detectaron 20 géneros bacterianos resistentes en este grupo de hospitales, 16 géneros estuvieron presentes en las seis instituciones. Mientras que *Alcaligenes*, *Flavobacterium*, *Morganella* y *Shigella* se encontraron en un solo hospital. *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* y

Staphylococcus, resultaron responsables del 80% de la resistencia observada, y variaron en frecuencia según el hospital. En un hospital, dos géneros: *Pseudomonas* y *Staphylococcus*, representaron 84.7% de la resistencia registrada en ese nosocomio.

En todos los hospitales estudiados fue notoria la predominancia de gram-negativos entre los géneros resistentes a los antibióticos, especialmente: *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* y *Xanthomonas* que mostraron una resistencia mayor contra: Amikacina (Ak), Gentamicina (Gm), Ciprofloxacina (Cip), Ceftazidima, Cefalotina, Ampicilina y Trimetoprim/Sulfametoxazol. El género resistente gram-negativo más ampliamente distribuido en los seis hospitales resultó ser *Pseudomonas* con resistencia mayor a Ak, Gm y Cip y menor contra Cefazolina y Cefoxitina.

Los géneros gram-positivos más resistentes en este grupo de hospitales estuvieron representados por: *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Streptococcus*, con resistencia fundamentalmente contra Penicilina (P), Ampicilina (Am), Eritromicina (E), Gentamicina, Cefalotina y Ciprofloxacina. El género gram-positivo más resistente y presente en las seis instituciones fue *Staphylococcus*, con mayor resistencia contra P, Am y E; y menor a Vancomicina y Norfloxacina.

La resistencia se mantuvo alrededor del 80% en cinco de las instituciones, estudiadas. Los análisis uni y bivariados detectaron niveles de R importantes contra la mayoría de los antibióticos valorados. El hecho de observar resistencia aun en los antibióticos dispensados en bajas dosis podría explicarse por un subregistro del consumo real de estos fármacos en las instituciones muestreadas, por las características de cada antimicrobiano y por el hecho, mencionado anteriormente, de que los determinantes de R se localizan en casetes y pueden ser seleccionados por otros antibióticos no relacionados.

El nivel de resistencia de las cepas bacterianas en este grupo de hospitales resultó alto, lo que era de esperarse para el ámbito hospitalario. El número de géneros y especies bacterianas resistentes, parece ser un indicador importante del nivel de resistencia institucional, al igual que el porcentaje de cepas resistentes frente a cepas sensibles, detectadas contra cada antibiótico.

Los niveles de resistencia a los antimicrobianos determinados en esta muestra de hospitales, coinciden con los observados en instituciones similares en Europa. Allí se ha detectado un incremento en la resistencia a las fluoroquinolonas en 15 de los 26 países que participan en el Sistema Europeo de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (EARSS) en el periodo comprendido entre 2001 y 2005. Cuatro países mostraron un incremento mayor al 25%; lo mismo puede decirse de la resistencia a la gentamicina, que aumentó en 8 de los 26 países. Contra las cefalosporinas de tercera generación, la resistencia creció en 10 de los 26 países. La frecuencia de *E. faecium* resistente también va en aumento en ese continente. La *E. coli* multiresistente (al menos contra ciprofloxacina, gentamicina y ampicilina) continúa incrementándose, lo que podría explicarse por el excesivo e inapropiado uso de los antibióticos, especialmente de los de amplio espectro.¹³⁵

Los resultados obtenidos en este estudio permitieron vislumbrar el posible efecto del consumo de ciertos antibióticos sobre el desarrollo de la resistencia de los

aislamientos bacterianos a algunos de ellos. Es importante destacar que aun cuando se conoce la presión selectiva y algunas veces inductiva, del uso intrahospitalario de antimicrobianos sobre las cepas bacterianas nosocomiales, es necesario identificar qué antibióticos en particular (no grupos de antibióticos), están ejerciendo mayor presión, sobre cuáles géneros bacterianos, de manera tal que se disponga de elementos que fundamenten las estrategias de uso de estos fármacos en cada institución.

El contar con datos confiables sobre estos dos aspectos, coadyuva a la toma de decisiones. Con este tipo de estudios y una vez asignados pesos a las distintas variables, es posible incorporar las más importantes, al diseño de un programa que permita hacer el seguimiento periódico de la resistencia a los antibióticos en cada hospital.

3.3 Relación entre uso de antibióticos y resistencia a estos fármacos

La principal limitante en el diseño de este estudio, fue la dificultad para trabajar en los hospitales de III nivel del DF. Al inicio se planeó integrar la muestra con seis hospitales del Sector Salud y seis de la iniciativa privada, pero estos últimos no aceptaron participar en el estudio. Al reducirse la muestra, se redujeron las posibilidades de construir un modelo de la evolución de la resistencia a los antibióticos en el ámbito hospitalario, que describiera de manera significativa las diferentes variables de acuerdo con sus características y funciones.

Además de las limitaciones mencionadas, la falta de estandarización en el registro de los datos en las distintas instancias hospitalarias involucradas en el consumo de los antimicrobianos, imposibilitaron establecer asociaciones válidas entre el uso de antibióticos y los perfiles de resistencia de cada hospital, y entre los distintos hospitales.

Se hizo uso de los análisis multivariados a fin de encontrar posibles asociaciones entre las variables relacionadas con el consumo de antibióticos en las distintas instituciones estudiadas, y los niveles de resistencias encontrados en éstos. Fue así que se eliminaron las variables: especialidad del hospital, época del año en que se llevaron a cabo los aislamientos y el origen de la muestra; variables que no mostraron ser significativas en las circunstancias de este estudio.

Cuando se consideraron todos los aislamientos, y las siguientes variables: número de cepas R, número de géneros R, % de R /858 aislamientos, las DDD totales y las DDD/p y se usaron las técnicas de ACON método jerárquico por promedios y el de ACP, fue posible identificar tres grupos de antibióticos: uno de 18 antibióticos con niveles altos de resistencia asociados a consumos altos, medios o bajos de estos fármacos; uno de siete antibióticos con niveles intermedios de resistencia ante consumos altos, medios o bajos de antibióticos y un tercero con niveles bajos de resistencia asociados a consumos medios o bajos de antibióticos, que podrían considerarse respectivamente **resistógenos, intermedios y no resistógenos**,

según su capacidad de presentar altos, medios o bajos índices de resistencia asociados a su consumo.

Estos grupos presentan algunas “inconsistencias” aparentes como es el hecho de que la ampicilina (con un consumo bajo) se encuentre dentro del grupo de los resistógenos, mientras que la penicilina (con un alto consumo) se encuentre entre los de resistencia intermedia, siendo ambos betalactámicos. Esto podría explicarse por la selección de la resistencia a ampicilina efectuada por otro antibiótico no relacionado.

Sabemos que los determinantes de resistencia ante varias clases de antibióticos pueden estar contenidos en un mismo casete. De esta manera, la reducción en el uso de una clase de antibiótico no necesariamente tiene un impacto directo en la existencia del casete génico, por lo que los niveles de resistencia pueden permanecer inalterados al mantenerse por el uso de otros antibióticos, cuya resistencia está codificada en el mismo casete. Esto se ha sugerido como explicación de la no disminución en la resistencia de *Escherichia coli* ante las sulfonamidas, aun cuando su uso se ha reducido en algunos países¹³⁶

Otra discordancia aparente en ubicación, se observa entre ciprofloxacina, ofloxacina y norfloxacina, que ante consumos similares, la Cip se encuentra entre los resistógenos mientras que las otras dos quinolonas se consideran intermedias. Esto puede explicarse por la diferencia en el comportamiento de la resistencia ante las distintas quinolonas.

La resistencia a las quinolonas resulta generalmente de mutaciones en el cromosoma bacteriano pero también puede estar codificada por genes ubicados en plásmidos, como en las enterobacterias. En este tipo de microorganismos se han encontrado varios integrones con determinantes de resistencia a las quinolonas. Un nuevo integrón reportado en 2005 contiene una serie de casetes génicos, con genes que codifican a betalactamasas de amplio espectro, a ribosiltransferasas que inactivan rifampicina y varios marcadores de resistencia a los aminoglucósidos. Este es el primer reporte de una resistencia a quinolonas mediada por plásmidos en enterobacterias, asociada a una multiresistencia contra varios tipos de antimicrobianos.¹³⁷

El lapso entre la introducción de un nuevo agente antimicrobiano y las consecuencias derivadas de la resistencia ante éste puede ser corto. Entre 1995 y 2002 la prescripción de fluoroquinolonas aumentó de 10 a 24% en todas las prescripciones de antibióticos. Este incremento siguió a la introducción y utilización de fluoroquinolonas nuevas de amplio espectro, principalmente levofloxacina. No es de sorprender que apareciera la resistencia en aquellos microorganismos contra los cuales este antimicrobiano es utilizado (*S. pneumoniae*, *E coli*, *K pneumoniae*).¹³⁸

La resistencia se ve afectada por factores relacionados con la bacteria y el huésped, así como con el medio en el que ambos se encuentran. Las características bacterianas como especie, virulencia, velocidad de replicación, habilidad para colonizar, tamaño poblacional, mutagenicidad, capacidad de transferir horizontalmente sus genes y el grado de supervivencia de las cepas resistentes, son características asociadas con la resistencia. Algunos factores

importantes del huésped son la edad, su índice de contactos, tamaño poblacional, prácticas de manejo, exposición a los antibióticos y desinfectantes, así como las especies bacterianas presentes.

La resistencia a un antibiótico puede estar relacionada genéticamente con la resistencia contra otros antimicrobianos. Por tanto, la resistencia al fármaco utilizado puede resultar de la exposición a ese antibiótico, a otros antibióticos o a otros factores, por lo que la asociación entre el surgimiento de la resistencia y la exposición al antibiótico puede no ser tan directa.¹³⁹

El impacto de las distintas estrategias desarrolladas para mejorar el uso de los antibióticos ha sido variable, dependiendo entre otros factores del tipo de antibiótico, de la especie bacteriana y de los mecanismos de resistencia involucrados.

Estudios aparecidos con posterioridad al desarrollo de este proyecto,⁸⁴⁻⁸⁸ enfatizan la necesidad de efectuar observaciones estandarizadas, en un número elevado de instituciones, por un periodo prolongado, a fin de establecer con cierta precisión las tendencias en el desarrollo de la resistencia a los antibióticos, en relación con el consumo hospitalario de estos fármacos.

5.4 Vigilancia hospitalaria

El presente trabajo se realizó en hospitales modelo del Sector Salud en México, de esta manera, se esperaba que la información obtenida sobre las características de la resistencia de las cepas nosocomiales y sobre el consumo intrahospitalario de antibióticos fuera completa, precisa y confiable.

En la primera etapa del proyecto, durante el proceso de obtención de información, se identificaron en cada hospital, las distintas instancias involucradas en la detección de la resistencia bacteriana a los antibióticos, así como las relacionadas con el uso intrahospitalario de estos fármacos. Aun cuando no en todos los casos fue posible acceder directamente a la información, por políticas institucionales, la mayoría de las veces se realizaron observaciones respecto del estado de la infraestructura y de la organización interna de la farmacia, así como del laboratorio de microbiología. Esto fue importante para valorar la calidad de la información obtenida y para la captación de necesidades, problemas y limitaciones en el desempeño de la vigilancia en cada hospital.

La accesibilidad a la información varió según la institución; y según si se hacía al interior del hospital o hacia afuera. Se presentaron problemas con la obtención de datos, no a nivel institucional sino especialmente al nivel de las distintas instancias: dos casos en el laboratorio de microbiología, dos en la farmacia del hospital y dos en el Comité de Control de Infecciones. No se trató de las mismas instituciones, en todos los casos.

La vigilancia del uso de antibióticos (UA) era muy heterogénea en los hospitales muestreados y en todos ellos incompleta. Los únicos registros de UA eran: a) los de la farmacia del hospital que se limitan a los datos de adquisición de antibióticos por año; y b) los registros de los Comités de Infecciones Nosocomiales y/o del de

Uso de Antibióticos que eran parciales, ya que incluían sólo los antibióticos de uso restringido. En ninguna institución se registraba la adquisición externa de antimicrobianos, que se conoce que llevan a cabo los familiares de los pacientes. El registro de las infecciones nosocomiales mostró deficiencias importantes. El muestreo, en la mayor parte de las instituciones estudiadas, no era exhaustivo ni sistemático ni estadísticamente representativo. Se detectaron problemas en la identificación de casos y en la toma de muestras, relacionados con la falta de capacitación del personal responsable de las mismas, esto originaba subregistro de casos, registros incompletos y un número considerable de muestras bacteriológicas inútiles que repercutían en desperdicio de recursos y pérdida de tiempo.

La falta de equipo o la restricción de material y de reactivos reportados por algunos de los laboratorios de microbiología diagnóstica, limitaban su efectividad en la identificación y valoración de la sensibilidad a los antibióticos.

El control de calidad en el laboratorio no siempre era el adecuado. Fue aparente la falta de estandarización entre las distintas instituciones no sólo de baterías de antibióticos para valorar la sensibilidad de las cepas bacterianas, sino también de métodos y técnicas.

En la mayoría de los hospitales se contaba con una buena infraestructura física y con personal suficiente y entrenado para el trabajo en el laboratorio, sólo en dos hospitales se detectaron carencias en infraestructura, personal o presupuesto, que afectaban de manera importante el desempeño del laboratorio de diagnóstico microbiano. Las principales fallas encontradas en los laboratorios estudiados fueron: una deficiente organización para la transportación, recepción e identificación de muestras provenientes de las infecciones nosocomiales (IN) de distintos orígenes; tecnología insuficiente para el aislamiento e identificación hasta especie, de todo tipo de gérmenes; y tecnología insuficiente para la valoración de la sensibilidad de los gérmenes a todo tipo de antimicrobianos.

En el estudio se identificaron algunos aspectos que requerían modificarse o instrumentarse para mejorar la vigilancia a nivel de cada institución; entre los más importantes pueden mencionarse:

- Entrenamiento de médicos y enfermeras para mejorar la detección, el muestreo y el registro de las infecciones nosocomiales.
- Estandarización y mejora continua de la calidad en el laboratorio de microbiología diagnóstica. Normalización de los procedimientos de identificación, valoración de la sensibilidad a los antibióticos de los aislamientos bacterianos; así como del registro y la difusión de resultados.
- Estandarización de una batería común de antibióticos a escala nacional, a fin de poder comparar los resultados de los cambios en los perfiles de resistencia de las cepas nosocomiales.
- Valoración de la sensibilidad bacteriana a todos los antibióticos consumidos en el hospital.

- Concientización de los médicos sobre la importancia de utilizar los antibióticos apropiados según las circunstancias y en las dosis y tiempos necesarios para evitar su uso irracional.
- Establecimiento de una forma de registro de dispensación de antibióticos por paciente, en la farmacia del hospital y en piso, de fácil acceso para su consulta.
- Definición de mecanismos de seguimiento de la utilización de los antibióticos dispensados en farmacia, para lograr la cuantificación precisa de su consumo en forma periódica.
- Delimitación de funciones de los comités de infecciones y de uso de antibióticos y la promoción del intercambio de información entre ellos y entre instancias relacionadas.
- Instrumentación de un Programa Integral de Vigilancia del uso y de la resistencia a los antibióticos, que coordine todas las instancias involucradas en el mismo, como son el cuerpo médico y de enfermería, el comité de infecciones, el comité de uso de antibióticos, el laboratorio de microbiología diagnóstica, la farmacia y las autoridades del hospital.

Con base en la metodología de mejoramiento continuo de la calidad, se integró una propuesta para optimizar el proceso de seguimiento intrahospitalario de los gérmenes resistentes a los antibióticos y se elaboró un esquema de las variables a considerar en un sistema integral de vigilancia del uso de antibióticos y del desarrollo de la resistencia a estos fármacos en el ámbito hospitalario (Anexo D).

Las asociaciones médicas, los planes de salud, así como las distintas instancias gubernamentales locales e internacionales, han reconocido la gravedad y las potenciales consecuencias del fenómeno de la resistencia a los antibióticos. Desde hace más de una década se promueven campañas de educación para mejorar el uso de estos fármacos, con el intento de reducir la presión hacia la proliferación de los patógenos resistentes y a la evolución en los microorganismos, de mecanismos de resistencia transferibles, tanto en el ámbito comunitario como en el hospitalario.

Aun cuando el impacto clínico de la resistencia bacteriana ante los antibióticos ha sido difícil de medir, es inaplazable intervenir, si se quiere mitigar el aumento inevitable de la morbilidad y mortalidad por episodios infecciosos. La necesidad de intervenciones y del desarrollo de sistemas de vigilancia confiables, se vuelve urgente ante la disminución del desarrollo y aprobación de nuevos antibióticos, particularmente ante los agentes infecciosos más resistentes.^{104, 140}

Se ha señalado que la utilización exagerada de los antimicrobianos puede promover el incremento en la resistencia y que modificaciones apropiadas introducidas en el uso de estos fármacos pueden influir en la recuperación de la susceptibilidad de los microorganismos ante ellos.

Los programas encaminados al manejo de la resistencia a los antimicrobianos generalmente incluyen cambios en su uso. Asimismo, se ha enfatizado la necesidad de cooperación entre los médicos, los farmacéuticos clínicos, el

personal de laboratorio de microbiología y los especialistas en el control de infecciones. Esto permite proporcionar al médico, direcciones útiles relativas a la selección y dosificación de los antibióticos, en el momento de la prescripción.^{141,142}

La instrumentación de guías para el uso de los antimicrobianos debe estar basada en evidencias. No se sabe con seguridad qué pasa cuando se dejan de utilizar los antimicrobianos restringidos. Se tienen informes de que algunos tipos de resistencia persisten, mientras que otros revierten cuando el antibiótico en cuestión deja de usarse. No se dispone generalmente de información sólida para fundamentar la optimización y regulación de la prescripción de antibióticos, y ésta debería generarse en cada institución hospitalaria.¹⁴³⁻¹⁴³

En diciembre de 2005 la Comisión Europea del Consejo Europeo definió las estrategias diseñadas para el uso prudente de los agentes antimicrobianos con el fin de contener la resistencia a los antibióticos en esa parte del mundo. Su primer objetivo fue establecer o reforzar los sistemas de vigilancia del uso de antimicrobianos y del desarrollo de la resistencia bacteriana a estos fármacos.¹⁴⁸

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

Los logros alcanzados con este proyecto fueron:

i. Se realizó un estudio multicéntrico de la resistencia bacteriana y el consumo intrahospitalario de antibióticos, en seis hospitales de III nivel en la Ciudad de México.

ii. Se obtuvo información tanto de dispensación como de perfiles de sensibilidad, de 33 antibióticos, en los seis hospitales.

iii. Se determinó el consumo de antibióticos en estas instituciones: tres hospitales dispensaron 20% y un hospital 53% de los antibióticos, en $DDDp \geq 1$. Los consumos más elevados de antibióticos correspondieron a los nosocomios con enfermos crónicos (A, B y D) y por tanto, con las estancias hospitalarias más prolongadas.

iv. Se identificaron los antibióticos más consumidos en estas instituciones: Gm, Cfz, Cd, Dx, Ak, T/S, P, Cf, Cxl, Cax, Dox, Ra, Am, Caz, Cip, Va y Cfx.

v. Se definieron los antibióticos responsables del 80% de la resistencia observada en estas instituciones: Gm, Am, Cip, Ak, Cf, Ti y T/S.

vi. Se descubrió que ninguna institución hospitalaria valoraba el total de los antibióticos que consumía.

vii. Se detectaron niveles altos de resistencia en las cepas nosocomiales de estos hospitales, expresados tanto como porcentajes de cepas resistentes respecto al total de cepas analizadas (78%), como por el número de géneros resistentes: 20 géneros bacterianos diferentes.

viii. Se encontró que 93% de las cepas R correspondían a gram-negativas.

ix. Seis géneros fueron identificados como responsables del 80% de la resistencia observada en la muestra: *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Enterococcus* y *Klebsiella*. Los cinco primeros fueron detectados en los seis hospitales.

x. Se conoció que la mayoría de las cepas R, mostraron ser multirresistentes, y que el tipo más común de multirresistencia fue contra tres antibióticos.

- xi. Se evidenció que los hospitales con enfermos crónicos (A, B y D), contribuyeron con 86% de la resistencia observada en la muestra.
- xii. No se encontró relación entre el número de géneros R y el número de antibióticos dispensados en la farmacia del hospital.
- xiii. Se comprobó que no siempre los niveles de consumo de antibióticos de un hospital, corresponden a los niveles de resistencia de las cepas nosocomiales del mismo.
- xiv. Se aplicó una metodología novedosa para el análisis de los datos sobre consumo y resistencia a los antibióticos, misma que es la aportación más importante de este estudio. Con la aplicación de dos técnicas de análisis multivariado se pudo postular la existencia de tres tipos de antibióticos, dependiendo de su cualidad de generar resistencia en las bacterias cuando se utilizan rutinariamente: 1) **“No resistógenos”**, con resistencia baja asociada a consumos medios y bajos, 2) **“Intermedios”**, con resistencia media asociada a consumos altos, medios o bajos, y; 3) **“Resistógenos”**, con alta resistencia asociada a consumos altos, medios o bajos.
- xv. Se captó información de primera mano respecto del estado de la vigilancia de la resistencia a los antibióticos y de las estrategias existentes para modular el uso de estos medicamentos en los distintos hospitales. En cada nosocomio, se identificaron los problemas a resolver y las variables a incorporar en el diseño de un programa para el seguimiento periódico de la resistencia bacteriana a los antibióticos y del uso de estos medicamentos.

La hipótesis subyacente, de que los HINSP, al ser instituciones con investigadores facilitaba la toma de conciencia y el desarrollo de un programa integral de vigilancia del uso de antibióticos y de los niveles de resistencia a estos fármacos en bacterias nosocomiales, se constituyó en la tesis fundamental de este trabajo, misma que no pudo confirmarse.

El diseño del proyecto inicial tuvo que modificarse por factores externos insoslayables, que limitaron los alcances de este estudio. Por lo restringido del número de hospitales y de los aislamientos nosocomiales considerados, no fue posible distinguir asociaciones entre el uso de cada antibiótico y los niveles de resistencia observados contra el mismo.

Con este estudio se obtuvo un panorama del consumo de antibióticos y de los perfiles de resistencia de las bacterias a los antimicrobianos, antes de que se emitieran recomendaciones internacionales que intentaran normar el uso de antibióticos en este tipo de instituciones. Es importante resaltar el hecho de que, el disponer de estrategias internacionales para la vigilancia del uso de antibióticos y de la resistencia bacteriana, no implica que las instituciones hospitalarias en los países en vías de desarrollo, dispongan de recursos humanos, materiales y financieros suficientes para instrumentarlos.^{149, 150.}

PERSPECTIVAS DE ESTE ESTUDIO

I. Sería interesante confirmar la clasificación de los antibióticos postulada en este trabajo (como resistogénicos, intermedios y no resistogénicos) con estudios controlados que se efectuaran en una misma institución hospitalaria, considerando los datos de uso de antibióticos y de resistencia de las cepas nosocomiales de por lo menos 5 años. El diseño podría ser retrospectivo o prospectivo, pero sería indispensable contar con datos precisos del consumo de cada antimicrobiano utilizado en el hospital, así como de información más específica (técnicas moleculares) sobre las características genéticas de las cepas a fin de detectar las posibles relaciones entre la resistencia de los gérmenes nosocomiales y los de la flora normal de los pacientes. Podrían considerarse otras variables como son el tiempo de utilización de cada antibiótico y las características moleculares de los mismos. Además sería importante estudiar el comportamiento diferencial de las cepas gram-negativas y gram-positivas, en relación con el nivel de uso de los antibióticos utilizados para controlarlas.

II. La información obtenida en este estudio podría contrastarse en cada hospital participante, para conocer los niveles de resistencia de las cepas nosocomiales actuales; asimismo, sería interesante definir los avances que han realizado estas instituciones para mejorar el uso de los antimicrobianos.

REFERENCIAS

1. Cohen, M.L. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992; 257:1050–1055.
2. Levy, S.B. Antibiotic availability and use: consequences to man and his environment. *J. Clin. Epidemiol.* 1991; 44(Suppl II): S83 –87.
3. Ballow, C.H., Schentag, J.J. *Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance*. Report of the National Nosocomial Resistance Surveillance Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15:37S- 42S.
4. Murray, B.E. Can antibiotic resistance be controlled? *New England Journal of Medicine*.1994; 330: 1229 – 1230.
5. Mc Gowan, J.E. Do intensive hospital antibiotic control programs prevent the spread of antibiotic resistance? *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1994; 15 (7): 478 – 4830.
6. Chiew, Y.F., Yeo, S.F., Hall, L.M., Livermore, D.M. Can susceptibility to an antimicrobial be restored by halting its use? The case of streptomycin versus Enterobacteriaceae. *J Antimicrobial Chemotherapy* 1998, 41: 247-251
7. Sales DM, Dale N, Gerding MD. Joseph F, John Jr MD, William A et al. Society for Health Care Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 275-291.
8. Department of Health. The path of least resistance. Main report. Standing Medical Advisory Committee. Sub-group on antimicrobial resistance. London: Department of Health. Publication Unit PHLS. Headquarters Office]; 1998. Disponible en: <http://www.doh.gov.uk/smacful.htm>.
9. United States General Accounting Office. Antimicrobial resistance. Data to assess public health threat from resistant bacteria are limited. GAO/HEHS/NSIAD/RCED-99-132. Disponible en: <http://www.gao.gov/archive/1999/hx99132.pdf>.
10. Patton KA. Role of JACO standards and clinical practice guidelines in promoting appropriate antimicrobial use. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59 (Supl 3): S16-S18.
11. Organización Panamericana de la Salud. Prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos en las Américas. Plan estratégico de vigilancia de la resistencia a los antibióticos. OPS/HCP/HCT/139/99. Disponible en: http://www.paho.org/spanish/HCP/HCT/EER/Plan_Regional_Paraguay.doc.

12. World Health Organization. Antibiotic resistance: Synthesis of recommendations by expert policy groups (1987-2000). WHO/APUA, USAID. World Health Organization; 2001. Disponible: <http://www.who.int/csr/resources/publication/drugresist/antibiotics.pdf>.
13. World Health Organization. WHO Global Strategy for the Containment of Antimicrobial Resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001/2/EN. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publication/drugresist/WHO_CDS_CSR_DRS_2001_2-EN/en/.
14. Hugues VM, Dotta N. Conjugative plasmids in bacteria of the "pre antibiotic" era. *Nature* 1983; 302:725-726.
15. Amábile-Cuevas CF, ed. Multiple Drug Resistant Bacteria. Londres: Horizon Scientific Press; 2003.
16. Behra-Miellet J, Calvet L, Mory F, Muller C, Chomarat M, Bézian MC et al. Antibiotic resistance among anaerobic gram-negative bacilli: Lessons from a french multicentric survey. *Anaerobe* 2003; 9:105.
17. Amábile-Cuevas CF. Origin, evolution and spread of antibiotic resistance genes. Molecular Biology Intelligence Unit. Report 1. Austin: Landes Bioscience Publishers; 1995.
18. Gogarten JP and Townsend JP. Horizontal gene transfer, genome innovation and evolution. *Nature Reviews Microbiology* 2005; 3:679-687.
19. Kunin CM. Evaluation of antibiotic usage: A comprehensive look at alternative approaches. *Rev Infect Dis* 1981; 3:745-753.
20. Avom J, Solomon DH. Cultural and economical factors that (mis)shape antibiotic use: The nonpharmacologic basis of therapeutics. *Ann Intern Med* 2000; 133:128-135.
21. McGowan Jr JE. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983; 5:1033-1048.
22. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 455-458.
23. Landman D, Chockalingam M, Quale JM. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1062-1066.
24. Gaynes R. The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial -resistant bacteria in hospitals. *Infect Dis Clin North Am*.1997; 11:757-765
25. Metlay JP, Shea JA, Crossette LB, Asch DA. Tensions in antibiotic prescribing. *JGIM* 2002; 17:87-94.

26. William K. Streptomycin, Schatz vs Waksman, and the balance credit for discovery. *Journal of the history of medicine and allied sciences*, 2004 (59.3):441-462
27. Davies J. What are antibiotics? Archaic functions for modern activities. *Mol Microbiol* 1990 (4):1227-1232.
28. Cisneros-Benavides M.E., Mecanismos de farmacoresistencia en poblaciones y subpoblaciones bacterianas (primera parte). *Infectología* 1995; 15(12): 516 – 523.
29. Fuchs Y. Mecanismos moleculares de la resistencia bacteriana. *Salud Pública de México*.1994 (36):428-438.
30. Cisneros-Benavides M.E., Mecanismos de farmacoresistencia en poblaciones y subpoblaciones bacterianas (segunda parte). *Infectología* 1996; 16(1): 18 – 26.
31. Remo, M.B., Antibióticos. 5° ed. México: Editorial Médica Panamericana 1993.
32. New antimicrobial agents approved by the US Food and Drug Administration in 2005. *Antimicrob Agents Chemother*, mayo 2006, pág. 1912.
33. Neyfakh AA. The multidrug efflux transporter of *Bacillus subtilis* is a structural and functional homolog of the *Staphylococcus* Nor A protein. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 (36): 484-485.
34. Guifoile PG, Hutchinson R. A bacterial analog of the *mdr* gene of mammalian tumor cells is present in *Streptomyces peucetius*, the producer of daunorubicin and doxorubicin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991(88):8553-8557.
35. Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *N Eng J Med* 1991 (324): 601-612.
36. Costerton JW, Cheng K-J, Geesey GG, Ladd TI, Nickel JC, Dasgupta M, Marrie TJ. Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev Microbiol* 1987 (41):435-464.
37. Thomas CM, Nielsen KM. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. *Nature Reviews Microbiology* 2005 (3):711-721.
38. Davies J. Another look at antibiotic resistance. *J Gen Microbiol* 1992 (138):1553-1539.
39. Benveniste R, Davies J. Aminoglycoside antibiotic-inactivating enzymes in actinomycetes similar to those present in clinical isolates of antibiotic-resistant Bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973(70):2276-2280.
40. Trieu-Cuot P, Courvalin P. Emergence and transfer of aminoglycoside resistance genes under natural conditions. *J Antimicrob Chemother* 1986 (18, suppl C): 93-102.
41. Tettelin H, Massignani V, Medini D, Ward NL, Angiuoli SV, Crabtree J, Jones AL, Durkin AS *et al*. Genome analysis of multiple pathogenic isolates of *Streptococcus agalactiae*: implications for the microbial "pan genome". *Proc Natl Acad Sci USA*

- 2005 (102):13950-13955.
42. Boe L, Marinus MG. Role of plasmid multimers in mutation to tetracycline resistance. *Mol microbiol* 1991 (5):2541-2545.
 43. Foster TJ, Kleckner N. Properties of drug resistance transposons, with particular reference to Tn 10. En: Stuttard C, Rozee KR, ed. *Plasmids and transposons, environmental effects and maintenance mechanisms*. New York: Academic Press, 1980: 207-224.
 44. Berg DE. Transposable elements in prokaryotes, En: Levy SB, Miller RV, ed. *Gene transfer in the environment*. New York: Mc Graw-Hill Publishing Co., 1989:99-137.
 45. Nakatsu G, Ng J, Singh R, Straus N, Wyndham C. Chlorobenzoate catabolic transposon Tn7251 is a composite class I element with flanking class II insertion sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 (88): 8312-8316.
 46. Cohen SN. Transposable genetic elements and plasmid evolution. *Nature* 1976 (263):731-738.
 47. Martínez E, De la Cruz F. Genetic elements involved in Tn21 site-specific integration, a novel mechanism for the dissemination of antibiotic resistance genes. *EMBO J* 1990 (9):1271-1281.
 48. Collis CM, Hall RM. Gene cassettes from the insert region of integrons are excised as covalently closed circles. *Mol Microbiol* 1992 (6):2875-2885.
 49. Amábile-Cuevas CF, Chicurel ME. Bacterial Plasmids and gene flux. *Cell* 1992 (70):189-199.
 50. Mazodier P, Davies J. Gene transfer between distantly related bacteria. *Annu Rev Genet* 1991 (25):147-171.
 51. Griffith F. The significance of pneumococcal types. *J Hyg* 1928 (27):113-159.
 52. Kokjohn TA. Transduction: mechanisms and potential for gene transfer in the environment. En: Levy SB, Miller RV, ed. *Gene transfer in the environment*. New York: Mc Graw-Hill Publishing Co. 1989: 73-97.
 53. Novick RP. Staphylococcal plasmids and their replication. *Annu Rev Microbiol* 1989 (43):537-565.
 54. Ippen- Ihler K. Bacterial conjugation. En: Levy SB, Miller RV, ed. *Gene transfer in the environment*. New York: Mc Graw-Hill Publishing Co. 1989:33-72.
 55. Clewell DB. Movable genetic elements and antibiotic resistance in enterococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990 (9):90-102.
 56. O'Brien TF, Mayer KH, Hopkins JD. Global surveillance of the deployment of antibiotic resistance genes and plasmids. En: Levy SB, Novick RP, ed. *Antibiotic resistance genes: ecology, transfer, and expression*. Cold Spring Harbor: Cold Spring

Harbor Laboratory, 1986:3-15.

57. Mc Gowan Jr JE. Resistance in non fermenting Gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *The American Journal of Medicine*, 2006(119):529-536.
58. Wenzel RP, Edmond MB. Managing antibiotic resistance. *The New England Journal of medicine*. 2000(343): 1961-1963.
59. Ley General de Salud. 7ª ed. México: Porrúa, 1991.
60. La dimensión política en los procesos de reforma del sistema de salud. *Economía y Salud, Documentos para el análisis y la convergencia*, núm. 13. México: Fundación Mexicana para la Salud 1995: 41-60.
61. Soberón G, Valdés C. Investigación en políticas y sistemas de salud: el interés de FUNDSALUD, En: *Innovaciones de los Sistemas de Salud: una perspectiva internacional*, Ruelas BE, Querol VJ eds. México: Fundación Mexicana para la Salud-Ed. Panamericana, 1995:15-34.
62. Kaztman, R Desarrollo económico y social y Salud Para Todos, En: *Atención a la salud en América Latina y el Caribe en el siglo XXI* Bezold C, Frenk,J, Mc Carthy S eds. México: Institute for Alternative Futures, Fundación Mexicana para la Salud, Smith Kline Beecham Pharmaceuticals, 1998: 37-48.
63. Donabedian A. The definition of quality and Approaches to its assessment. *Health Administration Press*. Ann Arbor, Mich. 1980.
64. Scott, R.W., Schortell, S.M., *Organizational Performance Management Fro Efficiency and Effectiveness*. En: Shortell, S.M., Kaluzny, A. *The health care management; A text in organization theory and behavior*. A Edition Wiley Medical, New York, 1988: 418 – 457.
65. Aguirre-Gas, H., Evaluación de la calidad de la atención médica. Expectativas de los pacientes y de los trabajadores de las unidades médicas. *Salud Pública México*, 1990; 32:170 – 180.
66. Ruelas E. De la calidad a la calidad y de la evaluación a la garantía. Ed. *Salud Pública*. México, 1990, 32:108 – 109.
67. Aguirre-Gas, H., Evaluación de la calidad de la atención médica. Expectativas de los pacientes y de los trabajadores de las unidades médicas. *Salud Pública México*, 1990; 32:170 – 180.
68. Ruiz de Chávez Hugo. Bases para la evaluación de la calidad de atención en las unidades médicas del sector salud. *Salud Pública de México*. 1990; 32:156 – 169.
69. AIS, Nicaragua. Coordinación Internacional de Medicamentos Esenciales. *Acción Internacional por la Salud*. Boletín N° 14 Noviembre, 1999.
70. HAI, México. *Acción Internacional por la Salud*. Alerta Farmacéutica. Comité Nacional

por el uso Racional de los Medicamentos. N° 10 Mayo, 2000.

71. Brian, L. S., *Pharmacoepidemiology*, Third ed. University of Pennsylvania USA: Ed. Wiley, 2000.
72. Schwartz B, Bell DM, Hughes JM. Preventing the emergence of antimicrobial resistance. A call for action by clinicians, public health officials, and patients. *JAMA* .1997; 278:944-945.
73. Levy SB. The antibiotic paradox. How the misuse of antibiotics destroys their curative powers. 2d Ed. Boston: APUA, 2002.
74. Alvarez Lerma F, Política de antibióticos en medicina intensiva. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 1997; 15(Suppl 3):33-40.
75. Goldmann DA, Huskins WC. Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria: a strategic priority for hospitals worldwide. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 1):S139-145.
76. McGowan Jr JE. Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? *Bull NY Acad Med* 1987; 63:253-268.
77. Cooke D, Salter AJ, Phillips I. Antimicrobial misuse, antibiotic policies and information resources. *J Antimicrob Chemother* 1980; 435-443.
78. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shankoltzer C, Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: Ten years of experience in one hospital. *Antimicrobial Agents Chemother* 1991; 35:1284-1290.
79. Lipsitch M, Bergstrom CT, Levin BR. The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: Paradoxes and prescriptions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:1938-1943.
80. Lesch CA, Itokazu GS, Danziger LH. Multi-hospital analysis of antimicrobial usage and resistance trends. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41:149-154.
81. Rubin MA, Samore MH. Antimicrobial use and resistance. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4:491-497.
82. Mutnick AH, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC programme in North America. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 290-296.
83. Levin BR, Lipsitch M, Perrot V, Schrag S, Antia R, Simonsen L et al. The population genetics of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl1):S9-S16.
84. Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE Jr, Gaynes RP. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: Complexities of analysis and modeling. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:388-394.
85. Guillemot D. Antibiotic use in humans and bacterial resistance. *Curr Opin Microbiol* 1999; 2:494-498.

86. López-Lozano JM, Monnet DL, Yague A, Burgos A, Gonzalo N, Campillo P et al. Modeling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: A time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14:21-31.
87. Monnet DL, López-Lozano JM, Campillo P, Burgos A, Yague A, Gonzalo N. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: Application of ARIMA and transfer function models. *Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 7 (Suppl 5): S29-S36.
88. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: A population perspective. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:347-354.
89. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:1152-1156.
90. Camacho-Ramírez RI, Avila-Reyes R, Sánchez-Zapata MH, Montoya-Razo NA, Yunes-Zárraga JLM et al. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en un hospital pediátrico de III nivel. *Enfermedades infecciosas y microbiología* 2002(22):200-205.
91. Owens Jr RC, Rice L. Hospital based strategies for combating resistance. *Clin Infect Dis* 2006 (42):S173-S181.
92. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. 8th Ed. En: <http://www.microbiologyprocedure.com/bacterial-taxonomy/bacterial-taxonomy.htm>
93. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis*. 2003(36):1433-1437.
94. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Oh MD, Choe KW. Bloodstream infections caused by antibiotic resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agent Chemother*. 2005(49):760-766.
95. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: variability by site of infection. *Arch Intern Med*. 2005(165):1375-1380.
96. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of blood stream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000(118):146-155.
97. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999 (115):462-474.

98. Clinical and Laboratory Standards Institute (NCCLS). Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Fifteenth informational supplement. NCCLS document. M100-515 Wayne PA: NCCLS, 2005.
99. Owens RC, Frase GL, Stogsdill P. Antimicrobial stewardship programs as a means to optimize antimicrobial use. *Pharmacotherapy*, 2004(24): 896-908.
100. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA *et al* Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25:584-599.
101. Mc Gowan JE Jr, Hill HA, Volkova NV, Lawton RM, Haber MJ, Tenover FC, Gaynes RP. Does antimicrobial resistance cluster in individual hospitals? *J Infect Dis* 2002 (186): 1362-1365.
102. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saul M, Salamone F, Oliva ME. A hospital wide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis* 2003(37):180-186.
103. Wise R. Antimicrobial resistance: paradox, actions and economics. *J Antimicrob Chemother* 2006(57)1024-1025.
104. Metlay JP, Powers JH, Dudley MN, Christiansen K, Finch RG. Antimicrobial drug resistance, regulation and research. *Emerg Infect Dis* 2006(12): 183-190.
105. Calva JJ, Niebla-Pérez A, Rodríguez-Lemoine V, Santos JI, Amábile-Cuevas CF. Antibiotic usage and antibiotic resistance in Latin America, en: Amábile-Cuevas CF Comp. Antibiotic resistance: from molecular basics to therapeutic options. Nueva York: Chapman y Hall, 1996:73-97.
106. Benavides-Plascencia L, Aldama-Ojeda AL, Vázquez HJ. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. *Salud Pública de México* 2005; 47:219-226.
107. Directorio de Hospitales Latinoamericanos y del Caribe. Organización Panamericana de la Salud, OPS/HSS/94.08.1994.
108. Sistemas de Servicios de Salud. Coordinación General de Planeación.SSA; 1981: 21.
109. Mendenhall W, Beaver RJ, Beaver BM. Introducción a la probabilidad y estadística. México: Thomson Learning, 2000: 248.
110. CDC definitions for nosocomial infections. En: Olmstead RN, Ed. APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice. St.Louis: Mosby; 1996:A1-A20

111. World Health Organization (WHO). Guidelines for ATC classification and DDD assignment. OSLO. World Health Organization Collaborating Centre for Drug statistics Methodology. <http://www.whocc.no/atcddd>
112. Thomson PLM. Diccionario de especialidades farmacéuticas. Ed 48. México: Ediciones. PLM, 2002.
113. ABC Calc 1.8_2 European Study Group on antibiotic Policies. ESGAP. www.escmid.org/sqwp.esgap2/esgap_abc_introduc.html
114. Hanneman RA Multivariate Analysis Course. University of California, Riverside. 1997. <http://wisard.ucr.edu/~rhannema/soc203a/diagram.html>
115. Suser M. Causal thinking in health sciences: Concepts and strategies in epidemiology, New York: Oxford University Press. 1973.
116. Everitt BS, Dunn G. Applied multivariate data analysis. London: Edward Arnold. 1991.
117. Jarque C. (1981). A Solution to the Problem of Optimum Stratification in Multivariate Sampling. Journal of the Royal Statistical Society. Serie C. Vol, 30. No. 2.
118. Morrison DF Multivariate statistical methods. 2a ed. Singapore: Mc Graw-Hill, 1978.
119. Sierra Bravo R. Análisis estadístico multivariable. Teoría y ejercicios. Madrid: Editorial Paraninfo. 1994.
120. Johnson RA, Wichern DW. Applied Multivariate Statistical Analysis. 4th Ed. New Jersey: Prentice Hall. 1998.
121. Dunn G, Everitt B, Pikles A. Modelling covariances and latent variables using EQS. London: Chapman & Hall. 1993.
122. Kupersztach-Portnoy YM. Antibiotic resistance of Gram negative bacteria in Mexico: relation to drug consumption. En: Molecular biology, pathogenicity and ecology of bacterial plasmids. Levy SB, Royston C, Clowes C, Koenig EL., Eds. New York: Plenum Publishing, 1981: 529-537.
123. Thamlikitkul V, Danchaivijitr S, Kongpattanakul S, Chokloikaew S. Impact of an educational program on antibiotic use in a tertiary care hospital in a developing country. J Clin Epidemiol 1998 (51):773-778.
124. Nouwen JL. Controlling antibiotic use and resistance. CID 2006(42):776-777
125. Van Kasteren ME, Mannien J, Kullberg BJ, de Boer AS, Nagel Kerke NJ, *et al.* Quality improvement of surgical prophylaxis in Dutch hospitals: evaluation of a multisite intervention by time series analysis. J Antimicrob Chemother 2005(56): 1094-1102.

126. Schouten JA, Hulscher ME, Kullberg BJ, Cox A, Gyssens IC, van der Meer JW, Grol RP. Understanding variation in quality of antibiotic use for community –acquired pneumonia: effect of patient, professional and hospital factors. *J Antimicrob Chemother* 2005(56):575-582.
127. White ACJr, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 1997 (25):230-239.
128. Courvalin P. Antimicrobial drug resistance: prediction is very difficult, especially about the future. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(10), En:
<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no10/05-1014.htm>
129. Sandiumenge A, Diaz E, Rodríguez A, Vidaur L, Canadell L, Olona M, Rue M, Rello J. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2006 (57):1197-1204.
130. Brown E, Nathawani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother* 2005 (55):6-9
131. Magee JT. The resistance ratchet: theoretical implications of cyclic selection pressure. *J Antimicrob Chemother* 2005(56):427-430.
132. Bergstrom CT, Lo M, Lipstich C. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004(101):13101-13102.
133. Medina-Cuevas F, Navarrete-Navarro S, Avila-Figueroa C, Santos-Preciado JI. FARMAC: programa diseñado para vigilar la prescripción de antimicrobianos en hospitales. *Gaceta Médica de México* 2000; 136:107-111.
134. Navarrete-Navarro S, Avila-Figueroa C, Medina-Cuevas F, Santos-Preciado JI. Surveillance and the costs related to the prescription of antimicrobials in a pediatric hospital. *Gac Med Mex* 1999 (135):383-389.
135. Murchan S, Cunney R. Rise in antimicrobial resistance in invasive isolates of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecium* in Ireland. *Euro surveillance weekly releases*. 2006 (11) issue 4. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060413>
136. Sandiumenge A, Diaz E, Rodríguez A, Vidaur L, Canadell L, Olona M, Rue M, Rello J. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2006 (57): 1197-1204.
137. Mammeri H, Van De Loo M, Poiret L, Martinez-Martínez L, Nordmann P. Emergence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Escherichia coli* in Europe. *Antimicrob Agent Chemother* 2005 (49): 71-76.

138. Weber Todd J. Appropriate use of antimicrobial drugs. A better prescription is needed. Editorial. JAMA 2005 (294):2354-2356.
139. Davison HC, Low JC, Woolhouse MEJ. What is antibiotic resistance and how can we measure it? Reviews. Trends in microbiol 2000 (8): 554-559.
140. Talbot G, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. CID 2006(42):657-668.
141. Yates RR. New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. Chest 1999(115):24-27.
142. Schentag JJ, Ballou CH, Fritz AL, Paladino JA, Williams JD, Cumbo TJ, Ali RV, Galletta VA, Gutfeld MB, Adelman MH. Changes in antimicrobial agent usage resulting from interactions among clinical pharmacy, the infectious disease division and the microbiology laboratory. Diagn Microbiol Infect Dis 1993(16):255-264.
143. Metlay JP, Shea JA, Crossette LB, Asch DA. Tensions in antibiotic prescribing. JGIM 2002(17): 87-93.
144. Larson EL, Saiman L, Haas J, Neumann A, Lowy FD, Fatato B, Bakken S *et al* Perspectives on antimicrobial resistance: establishing an interdisciplinary research approach. Am J Infect Control 2005 (33):410-418.
145. Weber JT. Appropriate use of antimicrobial drugs, JAMA 2005(294):2354-2356.
146. Bolon MK, Arnold AD, Feldman HA, Goldmann DA, Wright SB. An antibiotic order form intervention does not improve or reduce vancomycin use. Pediatric Infectious disease Journal 2005 (24):1053-1058.
147. Antibiotic optimization. Concepts and strategies in clinical practice. Owens RC, Ambrose PG y Nightingale CH Editors. New York: Marcel Dekker. 2005.
148. Ensuring prudent use of antimicrobials in human medicine: forceful action needed in Europe. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060112.asp>
149. Infections and inequalities. The modern plague. Farmer P. Berkley: University of California Press. 1999 pp 37-58.
150. Franco-Paredes C, Jones D, Rodríguez-Morales AJ, Santos-Preciado JI. Commentary: Improving the health of neglected populations in Latin América. BMC Public Health 2007 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/7/11>

RELACIÓN DE CUADROS

	Pág.
1. Consumo y valoración de antibióticos por hospital	62
2. Relación de niveles de consumo de antibióticos con número de cepas resistentes en los seis hospitales estudiados	64
3. Resistencia observada en cada hospital contra los principales antibióticos	65
4. Consumo de antibióticos y niveles de resistencia de todos los aislamientos por hospital	66
5. Frecuencia de cepas resistentes por hospital y por el total de la muestra	67
6. Cepas resistentes por género y por hospital	69
7. Índices de resistencia de cada uno de los géneros responsables del 80% de la resistencia observada en todos los aislamientos por hospital	70
8. Características de la identificación de los aislamientos	70
9. Resistencia de los géneros bacterianos por antibiótico, por Gram positivas y negativas en los seis hospitales	71
10. Multiresistencia de los principales géneros bacterianos	72
11. Distribución de todos los aislamientos resistentes por grupo de antibióticos	73
12. Datos sobre consumo de antibióticos y resistencia en el total de las bacterias nosocomiales de los seis hospitales	76
13. Relación de índices de resistencia bacteriana e índices de consumo de antibióticos por antibiótico	81
14. Características de la muestra	85
15. Eficacia en la valoración de los aislamientos bacterianos	86
16. Técnicas utilizadas para la identificación bacteriana	86
17. Métodos utilizados para valorar la sensibilidad a los antimicrobianos	87
18. A quienes se comunican los resultados sobre sensibilidad a los antibióticos	88
19. Características de los hospitales estudiados	89

RELACIÓN DE FIGURAS

	Pág.
1. Consumo de antibióticos y resistencia	63
2. Número de géneros bacterianos resistentes por hospital	68
3. Agregación de antibióticos de acuerdo a los métodos de ACON Ward y ACP	78
4. Dendrograma por el método de ACON jerárquico	79
5. ACP estratificación según DDDp	80
6. Variables que pueden incidir en la resistencia de las cepas nosocomiales a los antibióticos	82
7. Modelo factorial	83
8. Modelo factorial restringido	84

RELACIÓN DE ANEXOS

Anexo A	Protocolo de la investigación
Anexo B	Programa ABC Calc para el cálculo de DDD
Anexo C	Construcción de Modelos descriptivos de la interacción consumo hospitalario de antibióticos y perfiles de resistencia de las bacterias nosocomiales
Anexo D	El mejoramiento continuo de la calidad y la vigilancia de la resistencia bacteriana en los hospitales de III nivel

ANEXOS

ANEXO A

México, D.F. a ¹de febrero de 1996.

Dr. Jesús Rodríguez Carvajal

Sr. Director del Hospital del Instituto Nacional de Neurología,
PRESENTE

Por este conducto comunico a usted que el Hospital que usted dirige ha sido seleccionado al azar para participar en un ESTUDIO MULTICENTRICO SOBRE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS a efectuarse por el Departamento de Sistemas Biológicos de ésta Institución entre hospitales de III nivel en el D.F.

Adjunto a la presente el resumen del proyecto para someterlo a su consideración. De estar de acuerdo en participar con nosotros en este estudio, le agradeceré me lo comuniqué a la brevedad posible para afinar los detalles sobre el mismo. Queda entendido que existe el compromiso de mi parte de que la información obtenida será usada con fines exclusivos de investigación y será estrictamente confidencial. A lo largo del estudio y en los reportes científicos, los hospitales se manejarán siempre por clave.

INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGIA Y NEUROQUIRURGIA MVS

18 MAR. 1996

DIRECCION GENERAL



ATENTAMENTE



M en C Lilia Y. Benavides Plascencia
Depto. Sistemas Biológicos, UAM Xochimilco

Tel. 724 - 5261

FAX 724 - 5237

Email: benavidl(arroba)cueyatl.uam.mx.

RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS EN BACTERIAS CAUSANTES DE INFECCIONES NOSOCOMIALES EN HOSPITALES DE III NIVEL DEL D.F. ESTUDIO MULTICENTRICO.

El problema del aumento en la resistencia a los antibióticos observado en las bacterias en los últimos años es de naturaleza compleja. Se ha atribuido en parte, a la poderosa presión selectiva que ejerce el uso de los antibióticos sobre las poblaciones bacterianas, pero para comprender el comportamiento de la resistencia bacteriana es necesario establecer parámetros específicos para cada microorganismo, cada fármaco y cada medio hospitalario. La experiencia ha demostrado que dadas las condiciones y el tiempo suficientes, existe una fuerte asociación entre la magnitud del uso de un antibiótico y la emergencia, selección y distribución de las cepas resistentes (1,2).

Una gran parte de la población en los países del tercer mundo vive bajo condiciones de pobreza, de insuficiente o nula cobertura médica y en condiciones preocupantes de ignorancia, sanidad y desnutrición además de contar con ingresos raquíticos, que limitan de manera importante el uso de medicamentos por estos estratos sociales. Las condiciones anteriores, aunadas a la automedicación y a la falta de regulación en la venta de antibióticos, han convertido a estos países en campo fértil para la emergencia de organismos resistentes (3 - 7). Hasta ahora no existe información suficiente acerca del estado de la resistencia a los antibióticos en los países en desarrollo, en México lo realizado al respecto es poco y fragmentario (8 - 13).

La información sobre la epidemiología de la resistencia a los antibióticos proviene de tres fuentes principales: de la vigilancia, de la investigación de brotes y de estudios prospectivos. En muy pocas ocasiones se colectan datos sobre la resistencia a los antibióticos como parte de un sistema de vigilancia; cuando se llegan a reunir, son útiles para identificar las tendencias en la frecuencia de la resistencia a los antimicrobianos pero no pueden utilizarse para elucidar los factores asociados con la emergencia, persistencia y transmisibilidad de las bacterias resistentes. La información sobre estos aspectos se obtiene generalmente de la investigación de brotes o a partir de estudios prospectivos diseñados para tal propósito. Los datos proporcionados por los sistemas de vigilancia no son completos ni representativos, ya que en general son reportados de manera fragmentaria presentan múltiples desviaciones. Para evitar estos problemas es necesario que la información que se obtenga a partir de estudios prospectivos, se capte en tal forma que permita hacerlo de manera uniforme y que contemple en su universo de trabajo, instituciones representativas de distintos modelos de servicio y de uso de fármacos (14).

La resistencia bacteriana se estudia con frecuencia en las infecciones asociadas al hospital o nosocomiales. Se ha observado que en las instituciones hospitalarias se presentan episodios periódicos de resistencia a ciertos antibióticos que afectan a una variedad de microorganismos (15). Una de las consecuencias más importantes de la resistencia bacteriana es que puede conducir a un aumento en la incidencia de las enfermedades.

Es necesario realizar estudios epidemiológicos que ayuden a comprender porqué ocurre la resistencia en distintas frecuencias en los diferentes ecosistemas. Se han identificado algunos factores que la afectan como son: las características del microorganismo, los reservorios naturales (ambientales o humanos) en los cuales los genes de la resistencia o los microorganismos resistentes persisten; los distintos tipos de cambios sociales y tecnológicos que afectan la transmisibilidad de los organismos resistentes así como las modalidades del uso de los antimicrobianos.

Desde los años setentas se manifestó la preocupación de los Comités de Salud Pública Internacionales por el notorio incremento del uso de antibióticos tanto en hospitales como en las comunidades y se intuía que esta práctica podría tener consecuencias negativas en el fenómeno de resistencia a los antimicrobianos (16). Debido a que las formas de utilización de antibióticos varían de hospital a hospital y dentro de un mismo hospital, de tiempo en tiempo, se ha sugerido que cada hospital debe identificar sus modelos de prescripción y sus problemas con la prescripción de antibióticos. Este sería el primer paso a seguir en cualquier programa dirigido a hacer más racional la terapia antimicrobiana y disminuir con esto la resistencia bacteriana a los antibióticos (18).

El presente estudio pretende aportar información confiable sobre el estado de la resistencia a los antibióticos en los Hospitales de III nivel del D.F. así como de la situación en la que se encuentran nuestras instituciones hospitalarias, tanto públicas como privadas, en su esfuerzo por controlar el desarrollo de la resistencia a los antibióticos. Se propone desarrollar una metodología que por su rigor y efectividad en la captación de datos, pudiera ser aplicable a todo el sistema hospitalario nacional. De lograrse el objetivo, se tendrá un panorama real del problema de la resistencia a los antibióticos que presentan las bacterias productoras de infecciones nosocomiales en la Ciudad de México.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir el perfil de la resistencia bacteriana a los antibióticos en los Hospitales del D.F. así como los mecanismos de que disponen estas instituciones para tratar de controlarla.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer los perfiles de susceptibilidad a los antibióticos de las cepas aisladas de infecciones nosocomiales en algunos hospitales de III nivel del D.F.

Identificar las tendencias del uso de antibióticos en cada una de las instituciones hospitalarias en estudio.

Conocer el tipo de medidas que han tomado las instituciones hospitalarias en su afán de modular el problema de la resistencia a los antimicrobianos.

HIPOTESIS

HIPOTESIS TEORICA

Existen problemas de resistencia a los antibióticos en bacterias causantes de infecciones nosocomiales.

HIPOTESIS EMPIRICAS

Es alto el porcentaje de cepas resistentes a los antibióticos comunmente usados en los hospitales del D.F. para tratar las infecciones.

En el D.F., la mayoría de los hospitales no disponen de un sistema adecuado de control de infecciones ni de utilización de antibióticos.

CARACTERISTICAS DEL PROTOCOLO

TIPO DE ESTUDIO: Se trata de una **encuesta descriptiva, observacional y transversal**.

POBLACION OBJETIVO: Los Hospitales de III nivel del D.F

ELEMENTOS DE ESTUDIO: Cada uno de los Hospitales de III nivel del D.F.

CARACTERISITICAS DE LA MUESTRA

Para estudios de uso de medicamentos, la OMS considera adecuada una muestra de 20 X 100, al menos 20 instituciones hospitalarias diferentes con 100 muestras en cada una de ellas. Debido a que en la Ciudad de México se tienen seis tipos de instituciones hospitalarias de III nivel y a que en una de ellas, el ISSSTE, solo existen cuatro Hospitales de III nivel, establecí **seis grupos con cuatro hospitales cada uno = 24 HOSPITALES DE III NIVEL y 100 aislamientos por hospital , TOTAL 2400 AISLAMIENTOS**

Grupos de hospitales y claves asignadas a cada uno: Número de Hospitales de III Nivel / Grupo:

Institutos Nacionales de Salud	IN	7
Secretaría de Salud	SS	5
IMSS	IM	12
ISSSTE	IS	4
Privados	PR	9
Otros	O	6
		43 POBLACION TOTAL (N)
		24 población muestral (n)

* En el caso del ISSSTE la población muestreada representa al total de los Hospitales de III nivel en el D.F.

La selección de las instituciones hospitalarias se hace con base en el DIRECTORIO DE HOSPITALES LATINOAMERICANO Y DEL CARIBE, OMS - OPS (19) . Los cuatro hospitales de cada grupo se seleccionaron aleatoriamente con excepción de los del ISSSTE que sólo son cuatro, formando seis estratos representativos, homogenizados. Representativos porque se incluyen en la muestra todos los tipos de Hospitales de III nivel existentes en el D.F. , homogenizados porque se consideraron en la muestra hospitales de III nivel con un mínimo de 100 camas y que cumplieran con los criterios de inclusión siguientes:

- con dos especialidades médicas cuando menos.
- que ofrezcan como mínimo dos servicios de alta tecnología.
- que impartan al menos un curso en áreas médicas.
- y con una área de investigación como mínimo (no para los privados).

En cada hospital se colectarán en el mismo período de tiempo, los datos de 100 aislamientos provenientes de igual número de casos de infecciones nosocomiales y de éstos se registrarán las cepas resistentes a los antibióticos probados = 2400 aislamientos bacterianos.

Se levantarán encuestas en las instancias siguientes dentro de cada hospital :

- Administración del Hospital. FORMA I
- Laboratorio de diagnóstico microbiológico. FORMAS II Y III
- Comité de Control de Infecciones. FORMA IV
- Farmacia del hospital. FORMA V

Se verificará la confiabilidad de los laboratorios de diagnóstico de los hospitales en estudio, por un control realizado externamente.

Se analizarán los datos relativos a :

- b) Aislamientos bacterianos procedentes de infecciones nosocomiales.
- c) Registros del laboratorio y de la Farmacia del Hospital..

Se revisarán :

Los reglamentos relativos a utilización de antibióticos y al control de infecciones en cada Hospital.

VARIABLES Se buscará algún tipo de asociación entre las variables funcionalmente clasificadas como dependientes e independientes.

Independientes

- población que acude al hospital
- infraestructura hospitalaria
- reglamentación intrahospitalaria

Dependientes

- tipo y perfil de sensibilidad de las cepas bacterianas resistentes a los antibióticos.
- vigilancia de infecciones nosocomiales y uso de antibióticos en cada hospital.

FORMAS DE CAPTACION DE INFORMACION

Los datos se captarán en formas únicas y específicas para cada instancia en las modalidades de cuestionarios y registros de laboratorio .

Se elaborará una **base de datos específica** para cada forma. La **resistencia bacteriana** se registrará como diámetro de inhibición en **mm** ó como concentración mínima inhibitoria en **ug/ ml** .

Se reportará el **número de cepas resistentes por 100 aislamientos** a partir de infecciones nosocomiales en un periodo definido e igual para todos los hospitales .

Se medirá el **número de cepas resistentes detectadas en cada hospital** ; el **número de antimicrobianos** y el **tipo de los mismos** contra los cuales se ha desarrollado resistencia por cepa , por hospital y por tipo de institución hospitalaria.

Se cuantificará el **número de antibióticos surtido por la Farmacia del Hospital** por forma farmacéutica, por clase de antibiótico y por nombre comercial.

Se reportará el consumo de antibióticos con relación al por ciento de fármacos surtidos en la **Farmacia del Hospital**.

Se definirá el **consumo intrahospitalario de antibióticos** por tipo de antibiótico.

LOGISTICA

El estudio comprende tres etapas:

- I. Validación de instrumentos (encuestas y formatos de registro).
- II Levantamiento de encuestas y entrenamiento del personal de laboratorio para la recolección de información en la FORMA III (registro de aislamientos).
- III Procesamiento de datos, análisis y presentación de resultados.

ANALISIS ESTADISTICO

Valores cuantitativos que se obtendrán:

- frecuencia relativa de resistencia a los antibióticos por hospital, grupo de hospitales y tipo de hospital.
- número de cepas resistentes por 100 aislados en cada hospital
- frecuencia y distribución de cepas resistentes por hospital, por grupo y por tipo de hospitales
- cepas resistentes por antibiótico.
- distribución de cada cepa resistente por hospital, por tipo y por nivel.
- tipo y cantidad de antibióticos usados intrahospitalariamente
- la diferencia entre el porcentaje de resistencia obtenido con respecto al número de pacientes del hospital y el número esperado de casos de resistencia en cada hospital.

A partir de las distintas bases de datos, por forma, instancia, institución ó categoría institucional y dado que se trata de variables numéricas continuas, se calcularán: el error estándar, la dimensión del intervalo de confianza y la varianza.

Evaluar con intervalos de confianza, las proporciones de cepas resistentes encontradas por hospital, por grupo, por sistema y por nivel socioeconómico de la población que acude al Hospital y al sistema de Hospitales.

OBSERVACIONES

Se consideraran los datos de resistencia disponibles en el Hospital en los meses de 1995 inmediatamente anteriores al inicio del estudio. También se tratará de correlacionar la información obtenida sobre resistencia intrahospitalaria con la disponible sobre resistencia en la comunidad ante los mismos antimicrobianos.

BIBLIOGRAFIA

1. ASM News, 61, 1995: 58.
2. Salud Pública de Mexico, 36, 1994: 428.
3. The New England Journal of Medicine, 330, 1994: 1229.
4. Clinical Infectious Diseases, 17 (Suppl 2) 1993: S346.
5. Journal of Clinical Epidemiology, 44 (Suppl II) 1991: 83S.
6. Review of Infectious Diseases, 12 , 1990: 12.
7. Journal of Infectious Diseases, 152, 1985: 1103.
8. JAMA, 271, 1994: 1577.
9. Molecular biology, Pathogenicity and Ecology of Bacterial Plasmids, De. S.B. Levy, R.C. Clowes y E. L. Koenig, Plenum Publs. Co., 1981: 529.
10. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 8 , 1959: 324.
11. Gaceta Médica de México, 105, 1973 : 123.
12. Infect. Immun., 30, 1980: 617.
13. Salud Pública de México, XXII, 1980: 521.
14. Science, 257, 1992: 1050.
15. Am. J. of Medicine, 91 (Suppl 3B), 1991: 3B-76S.
16. CMA Journal, 116, 1977: 256.
17. Amer. Intern. Med., 79, 1973: 600.
18. Directorio de Hospitales Latinoamericanos y del Caribe (Versión preliminar)., Organización Panamericana de la Salud, OPS/ HSS/ 94.08, 1994.
19. Desarrollo y Fortalecimiento de los Sistemas Locales de Salud, El Control de Infecciones Hospitalarias, Organización Panamericana de la Salud, HSD/ SILOS - 12, 1991: 178.
20. Reviews of Infectious Diseases,) (Suppl 3), 1987.
21. Sistemas de Servicios de Salud, Secretaría de Salubridad y Asistencia, México, 1981: 21.

A. Datos Generales

Nombre del Hospital
Dirección
Colonia Delegación
Zona Teléfono Fax

B. Códigos de clasificación

Subsistema al que pertenece (público, privado, otro)
Número de camas en operación Principales especialidades médicas que cubre el hospital, (clave SSS-81)

C. Tipo de laboratorios clínicos existentes

- | | |
|---|--|
| 1. ☐ Banco de sangre | 5. ☐ Hematología |
| 2. ☐ Análisis clínicos | 6. ☐ Inmunología |
| 3. ☐ Microbiología | 7. ☐ Hormonas |
| 4. ☐ Parasitología | 8. ☐ Anatomía patológica |
| | 9. ☐ Otro(s) <input type="text"/> |

D. Número de: 1. epidemiólogos y de 2. infectólogos que laboran en el Hospital.

E. Cursos que se imparten en la institución: 1. médicos 2. técnicos 3. otros

F. Áreas de investigación existentes: 1. básicas 2. clínicas 3. otra
 4. No se hace investigación

G. Servicios especializados que ofrece: (clave SSS-81)

H. Con Programa de **Control de Infecciones**, Si ☐ No ☐

I. Con Comité de **Uso de Antibióticos** Si ☐ No ☐

J. Con **Farmacia** en el hospital Si ☐ No ☐

K. El administrador del hospital tiene injerencia en la adquisición de antibióticos. Si ☐ No ☐

Con base a qué, decide el tipo de antibióticos a adquirir:

1. Costo, accesibilidad en el mercado 2. Razones médicas
3. Mezcla de las dos 4. Otra (especificar)

Datos de quien proporcionó la información:

Nombre completo Cargo
Teléfono: Fecha:

A. Nombre del laboratorio donde se realiza el diagnóstico:

1. Microbiología ☐
2. Infectología ☐
3. Bacteriología ☐

B. Ubicación dentro del hospital:

Edificio: Piso: Laboratorio número:

C. Servicios que ofrece el laboratorio de diagnóstico:

- | | | | |
|--------------------------------------|---|-----------------------------------|---|
| 1. Toma de muestras | Si ☐ No ☐ | 4. Aislamiento | Si ☐ No ☐ |
| 2. Identificación de microorganismos | Si ☐ No ☐ | 5. Sensibilidad a antimicrobianos | Si ☐ No ☐ |
| 3. Mantenimiento de cepas | Si ☐ No ☐ | 6. Otros(s) especificar | <input type="text"/> |

D. Estudios que se realizan en el laboratorio

- | | | | | | |
|----------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| 1. Cultivos de secreciones | ☐ | 2. Hemocultivos | ☐ | 3. Urocultivos | ☐ |
| 4. Coprocultivos | ☐ | 5. Cultivos de LCR | ☐ | 6. Exudados faríngeos | ☐ |

E. Tipificación del microorganismo:

- | | | | |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Serología | ☐ | 4. Pruebas inmunológicas | ☐ |
| 2. Pruebas bioquímicas | ☐ | 5. Fagotipificación | ☐ |
| 3. Técnicas de biología molecular | ☐ | 6. Otras, especificar | <input type="text"/> |

F. Método(s) utilizado(s) para conocer la sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos; especificar: automatizado (a), manual (m).

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Medición de diámetro de inhibición (Kirby-Bauer) | ☐ | ☐ |
| 2. Diluciones seriadas (Concentración mínima inhibitoria) | ☐ | ☐ |
| 3. Niveles bactericidas del suero | ☐ | ☐ |

G. Forma de registro de datos:

- | | | | |
|-----------|--------------------------|----------------|--------------------------|
| 1. Manual | ☐ | 2. Electrónica | ☐ |
|-----------|--------------------------|----------------|--------------------------|

H. Esta información se envía a quien (es) y en qué forma verbal (v), escrita (e), por computadora (c) o se anexa al expediente (x)

- | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Médico tratante | ☐ | ☐ | 3. Infectólogo | ☐ | ☐ |
| 2. Comité de infecciones | ☐ | ☐ | 4. Otro, especificar | <input type="text"/> | |

I. Número de aislados analizados en los últimos tres meses:

- | | | |
|-------------------------|-----------------|--------------------------|
| 1. <input type="text"/> | 2. No se conoce | ☐ |
|-------------------------|-----------------|--------------------------|

Datos de quien proporcionó la información:

Nombre completo Cargo

Teléfono: Fecha:

A. Ficha de identificación del aislado: [] [] [] [] [] []
 (los dos primeros dígitos corresponden a la clave asignada al hospital en este estudio, los otros al número con el que cada laboratorio tiene registrado al aislado)

B. Fecha de aislamiento Dia [] Mes [] Año []

C. Origen del aislamiento, por tipo de infección nosocomial

1. Conjuntivitis []	8. Mucositis []
2. Fiebre postoperatoria []	9. Piel y tejido subcutáneo []
3. Fiebre (origen infeccioso) []	10. Infección post vertepunción []
4. Gastroenteritis []	11. Septicemias []
5. Heridas quirúrgicas []	12. Vías respiratorias []
6. Meningoencefalitis []	13. Vías urinarias []
7. Catéter, sonda u otro dispositivo []	14. No se conoce []
	15. Otro, especificar []

D. Caracterización de la cepa:
 Tipo de microorganismo de que se trata

1. E. coli []	6. Shigella sp. []
2. Klebsiella pneumoniae []	7. Staphylococcus catalasi negativo []
3. Pseudomona aeruginosa []	8. Serratia marcescens []
4. Enterobacter cloacae []	9. Staphylococcus aureus []
5. Proteus mirabilis []	10. Salmonella sp. []
	11. Otro especificar []

Perfil de sensibilidad de la cepa (diámetro de inhibición en mm), concentración inhibitoria mínima en (ug/ml).

1. Penicilina []	7. Cefalotina []	14. Gentamicina []
2. Ampicilina []	8. Cefoxitina []	15. Tetraciclina []
3. Carbenicilina []	9. Ceftazidima []	16. Vancomicina []
4. Piperacilino []	10. Cloranfenicol []	17. Amikacina []
5. Imipenem []	11. Clindamicina []	18. Acido nalidixico []
6. Aztreonam []	12. Eritromicina []	19. Ciprofloxacin []
	13. Metronidazol []	20. Trimetoprim []
		21. Otro especificar []

E. Lugar del hospital donde se aisló

1. Internamiento []	4. Terapia intensiva []
2. Urgencias []	5. Consulta externa []
3. Quirófanos []	6. Otro, especificar []

F. El paciente se encuentra en

1. Cuarto privado []	3. Cuarto compartido []
2. Aislamiento []	

G. Fecha de ingreso al hospital Dia [] Mes [] Año []

H. Diagnóstico al ingreso: []

I. Edad [] Sexo []

Datos de quien proporcionó la información:

Nombre completo

Congo

Telefone: _____ Fecho: _____

A. Existe un Programa de Control de Infecciones en el hospital

1. Sí ☐

2. No ☐

3. No sabe ☐

B. Con un Comité para el Control de Infecciones

1. Sí (contestar incisos C., D y E) ☐

2. No ☐

C. El comité de Control de Infecciones está integrado por:

Profesionales:

Número

1. Infectólogos (con registro en AMI) ☐

2. Médicos ☐

3. Farmacéuticos ☐

Profesionales:

Número

4. Epidemiólogos (con reconocimiento) ☐

5. Enfermeras ☐

6. Otros especificar:

D. La vigilancia se efectúa en forma programada y sistemática

1. Sí ☐

2. No ☐

E. Como hacen su seguimiento:

1. Vigilancia de pacientes en riesgo de adquirir infección ☐

2. Estudio de pacientes con infección nosocomial manifiesta ☐

3. Se revisan expedientes de pacientes con cultivos positivos ☐

4. Vigilancia de pacientes con fiebre ☐

5. Se revisan resultados del Laboratorio de

Diagnóstico Microbiológico ☐

F. Se lleva un registro de los antibióticos usados con relación a:

1. Eficacia terapéutica ☐

2. Resistencia a los mismos ☐

G. Se hacen reportes de lo observado

Sí ☐

No ☐

¿Con qué periodicidad?

¿A quién lo reportan?

H. No cuenta con Comité para Control de Infecciones, pero:

Llevar registro de infecciones ☐

No lo llevan ☐

I. La tasa de infecciones en el último año es de:

/ 100 pacientes ingresados

No la conocen ☐

J. Llevan un registro de gérmenes resistentes a los antibióticos

Sí ☐

No ☐

K. Los cuatro gérmenes más frecuentes causantes de infecciones nosocomiales en este hospital en el último año son:

1.

3.

2.

4.

L. Se tiene un control de utilización de antibióticos en el hospital

Sí ☐

No ☐

M. El control comprende:

Reglamentación institucional ☐

Supervisión de la prescripción de antibióticos

por los infectólogos ☐

Selección de antibióticos a ofrecer en farmacia ☐

Sistema de monitoreo institucional de la resistencia

a los antibióticos ☐

Datos de quien proporcionó la información:

Nombre completo

Cargo:

Teléfono:

Fecha:



Casa abierta al tiempo

UAM-Xochimilco

Estudio Multicentrico de la resistencia a los antibióticos

Forma V Farmacia del hospital

- A. Clave del hospital
- B. Ubicación de la farmacia
1. Dentro del hospital
2. No hay farmacia
- C. Tipo de estudio
1. Prospectivo
2. Retrospectiva
- D. Manejan un cuadro básico de medicamentos
- Sí No
- E. Relación de antibióticos que surte la farmacia (clave anexa)

F. Por ciento de recetas que contienen la prescripción de al menos un antibiótico: %

G. Relación de los 10 antibióticos que surten con mayor frecuencia (clave adjunta)

H. ¿Utilizan en el hospital antibióticos que no existan en la farmacia?

Sí

No

Pocas veces

Especificar

I. ¿Lleva la farmacia una relación de antibióticos que surte al hospital?

Sí

No

J. Distribución de antibióticos por vía de administración:

Orales %

Parenterales %

K. Existe un control de dispensación de algunos antibióticos en la farmacia del hospital:

Sí

Cuáles

No

L. Quién decide el tipo de antibióticos que se adquieren en la farmacia:

Jefe de la farmacia

Autoridades del hospital

Un comité especializado del hospital

Autoridades del sector salud

M. Si es el jefe de la farmacia ¿con qué criterios los selecciona?

Especifique

N. ¿Usted participa en la selección de los antibióticos que se usan en el hospital? , Si

No

Poco

Datos de quien proporcionó la información:

Nombre completo

Cargo

Teléfono:

Fecha:

FV

ANEXO B



Nr. beds	105
Occupancy index (during study period)	0.67
Nr. days (during study period)	273

OR

Nr. bed-days	19205.55
---------------------	-----------------

Antibacterials for systemic use, by ATC level							
ATC level 2	ATC level 3	ATC level 4	Additional level of subdivision defined by the official ATC classification system)	(not	Nr. grams	Nr. DDD	gram 100
J01 - Antibacterials for systemic use (overall)					16721.2	8435.0	
	J01A - Tetracyclines				0.0	0.0	
	J01B - Amphenicols				0.0	0.0	
	J01C - Beta-lactam antibacterials, Penicillins				1601.9	800.9	
		J01CA - Penicillins with extended spectrum (PES)			1601.9	800.9	
		PES without anti-pseudomonal activity			0.0	0.0	
		PES with anti-pseudomonal activity			0.0	0.0	
		J01CE - Beta-lactamase sensitive penicillins			4167.0	1133.0	
		J01CF - Beta-lactamase resistant penicillins			801.0	400.5	
		J01CG - Beta-lactamase inhibitors			0.0	0.0	
		J01CR - Comb. of penicillins (Incl. beta-lactamase inhibitors, BLI)			0.0	0.0	
		PES without anti-pseudomonal activity + BLI			0.0	0.0	
		PES with anti-pseudomonal activity + BLI			0.0	0.0	

	Other combinations of penicillins	0.0	0.0	0.0
J01D - Other beta-lactam antibacterials		7802.0	2580.3	40.1
J01DA - Cephalosporins and related substances		7802.0	2580.3	40.1
First-generation cephalosporins		6698.0	2304.3	34.1
Second-generation cephalosporins		0.0	0.0	0.0
Third-generation cephalosporins		1104.0	276.0	5.0
Fourth-generation cephalosporins		0.0	0.0	0.0
J01DF - Monobactams		0.0	0.0	0.0
J01DH - Carbapenems		0.0	0.0	0.0
J01E - Sulfonamides and trimethoprim		244.8	127.5	1.3
J01EA - Trimethoprim and derivatives		0.0	0.0	0.0
J01EB - Short-acting sulfonamides		0.0	0.0	0.0
J01EC - Intermediate-acting sulfonamides		0.0	0.0	0.0
J01ED - Long-acting sulfonamides		0.0	0.0	0.0
J01EE - Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. deriv.		244.8	127.5	1.3
J01F - Macrolides, lincosamides and streptogramins		1021.2	681.1	5.0
J01FA - Macrolides		87.5	87.5	0.3
J01FF - Lincosamides		932.7	773.6	4.4
J01FG - Streptogramins		0.0	0.0	0.0
J01G - Aminoglycoside antibacterials		819.9	2397.4	4.0
J01GA - Streptomycins		0.0	0.0	0.0
J01GB - Other aminoglycosides		819.9	2397.4	4.0
J01M - Quinolones antibacterials		0.0	0.0	0.0
J01MA - Fluoroquinolones		0.0	0.0	0.0
J01MB - Other quinolones		0.0	0.0	0.0
J01X - Other antibacterials		245.0	122.5	1.3
J01XA - Glycopeptide antibacterials		245.0	122.5	1.3
J01XB - Polymixins		0.0	0.0	0.0
J01XC - Steroid antibacterials		0.0	0.0	0.0
J01XD - Imidazole derivatives		15.8	10.5	0.0
J01XE - Nitrofurán derivatives		0.0	0.0	0.0

		Grams per unit dose	Nr. unit doses per package	See the section "Instructions" for the definitions of "unit dose" and "package"	ATC code	Adm. route	DDD (WHO 2002)
Name of product							
J01A - Tetracyclines	Hospital 57 1995 Verificado 28-06-03			Name of antibacterial			
				Demeclocycline	J01AA01	O	0.6
				Doxycycline	J01AA02	O, P	0.1
				Chlortetracycline	J01AA03	O	1
				Lymecycline	J01AA04	O, P	0.6
				Metacycline	J01AA05	O	0.6
				Oxytetracycline	J01AA06	O, P	1
				Tetracycline	J01AA07	O, P	1
				Minocycline	J01AA08	O, P	0.2
				Rolitetraacycline	J01AA09	P	0.35
				Penimepicycline	J01AA10		
				Clomocycline	J01AA11	O	1
				Tetrachlar + demeclocl (1:15 + 1:15) 0.2	J01AA20	O	0.6
				Comb. of tetracyclines (other)	J01AA20		
				Oxytetracycline, combination	J01AA56		
J01B Aminoglycosides	Cloranfenicol 0.005 1			Chloramphenicol	J01BA01	O, P	3
	Cloranfenicol 0.1 1			Chloramphenicol (Z)	J01BA01	O, P	3
with extended spectrum without anti pseudomonal activity	Ampicilina 0.125 1			Thiamphenicol	J01BA02	O, P	1.5
	Ampicilina 0.25 1			Ampicillin	J01CA01	O, P, R	2
	Ampicilina 0.5 1			Ampicillin (2)	J01CA01	O, P, R	2
				Ampicillin (2)	J01CA01	O, P, R	2
				Pivampicillin	J01CA02	O	1.05
				Amoxicillin	J01CA04	O, P	1
				Bacampicillin	J01CA06	O	1.2
				Epacillin	J01CA07	O, P	2
				Pivmecillinam	J01CA08	O	0.6
				Mecillinam	J01CA11	P	1.2
				Metampicillin	J01CA14	O, P	1.5

J01E - Sulfonamides and trimethoprim			
J01EB - Short-acting sulfonamides	J01EC - Intermediate	J01ED - Long-acting sulfonamides	J01EE - Combinations
Sulfaisodimidine			
Sulfamethizole			
Sulfadimidine			
Sulfapyridine			
Sulfafurazole			
Sulfanilamide			
Sulfathiazole			
Sulfathiourea			
Combinations			
Sulfamethoxazole			
Sulfadiazine			
Sulfamoxole			
Combinations			
Sulfadimethoxine			
Sulfalsone			
Sulfametomidine			
Sulfametoxydiazine			
Sulfamethoxypyridazine			
Sulfaperin			
Sulfamerazine			
Sulfaphenazole			
Sulfamazone			
Combinations			
Trimetoprim/sulfamethoxazole	0.48	30	
Erythromycin	0.25	20	

J01F - Macrolides, lincosamides and streptogramins		J01G - Streptogramins		J01H - Other aminoglycosides		
J01F - Macrolides	J01F - Lincos.	J01G - Streptog.	J01H - Other aminoglycosides			
Eritromicina	0.125	20	Erythromycin (2)	J01FA01	O, R	1 g
			Erythromycin ethylsuccinate	J01FA01	O	2 g
			Spiramycin	J01FA02	O	3 g
			Midecamycin	J01FA03	P	1 g
			Oleandomycin	J01FA05	O	1 g
			Roxithromycin	J01FA06	O	0.3 g
			Josamycin	J01FA07	O	2 g
			Troleandomycin	J01FA08	O	1 g
			Clarithromycin	J01FA09	O	0.5 g
			Azithromycin	J01FA10	O	0.3 g
			Miocamycin	J01FA11	O	1.2 g
			Rokitamycin	J01FA12		
			Dirithromycin	J01FA13	O	0.5 g
			Flurithromycin	J01FA14		
			Telithromycin	J01FA15	O	0.8 g
Clindamicina	0.3	1	Clindamycin (Oral)	J01FF01	O	1.2 g
Clindamicina	0.15	1	Clindamycin (Parenteral)	J01FF01	P	1.8 g
			Lincamycin	J01FF02	O, P	1.8 g
			Pristinamycin	J01FG01	O	2 g
			Quinupristin/dalfopristin	J01FG02	P	1.5 g
			Streptomycin	J01GA01	P	1 g
			Streptodurocin	J01GA02	P	1 g
			Tobramycin (Parenteral)	J01GB01	P	0.24 g
			Tobramycin (Inhal. sol.)	J01GB01	Inh. sol.	0.3 g
Gentamicina	0.08	1	Gentamicin	J01GB03	P	0.24 g
			Kanamycin	J01GB04	P	1 g
			Neomycin	J01GB05	O	1 g
Amikacina	0.1	1	Amikacin	J01GB06	P	1 g
Amikacina	0.5	1	Amikacin (2)	J01GB06	P	1 g

J01P		J01RA	J01RB	J01RC	J01RD	J01RE	J01RF	J01RG	J01RH	J01RI	J01RJ	J01RK	J01RL	J01RM	J01RN	J01RO	J01RP	J01RQ	J01RR	J01RS	J01RT	J01RU	J01RV	J01RW	J01RX	J01RY	J01RZ	J01SA	J01SB	J01SC	J01SD	J01SE	J01SF	J01SG	J01SH	J01SI	J01SJ	J01SK	J01SL	J01SM	J01SN	J01SO	J01SP	J01SQ	J01SR	J01SS	J01ST	J01SU	J01SV	J01SW	J01SX	J01SY	J01SZ	J01TA	J01TB	J01TC	J01TD	J01TE	J01TF	J01TG	J01TH	J01TI	J01TJ	J01TK	J01TL	J01TM	J01TN	J01TO	J01TP	J01TQ	J01TR	J01TS	J01TT	J01TU	J01TV	J01TW	J01TX	J01TY	J01TZ	J01UA	J01UB	J01UC	J01UD	J01UE	J01UF	J01UG	J01UH	J01UI	J01UJ	J01UK	J01UL	J01UM	J01UN	J01UO	J01UP	J01UQ	J01UR	J01US	J01UT	J01UU	J01UV	J01UW	J01UX	J01UY	J01UZ	J01VA	J01VB	J01VC	J01VD	J01VE	J01VF	J01VG	J01VH	J01VI	J01VJ	J01VK	J01VL	J01VM	J01VN	J01VO	J01VP	J01VQ	J01VR	J01VS	J01VT	J01VU	J01VV	J01VW	J01VX	J01VY	J01VZ	J01WA	J01WB	J01WC	J01WD	J01WE	J01WF	J01WG	J01WH	J01WI	J01WJ	J01WK	J01WL	J01WM	J01WN	J01WO	J01WP	J01WQ	J01WR	J01WS	J01WT	J01WU	J01WV	J01WW	J01WX	J01WY	J01WZ	J01XA	J01XB	J01XC	J01XD	J01XE	J01XF	J01XG	J01XH	J01XI	J01XJ	J01XK	J01XL	J01XM	J01XN	J01XO	J01XP	J01XQ	J01XR	J01XS	J01XT	J01XU	J01XV	J01XW	J01XX	J01XY	J01XZ	J01YA	J01YB	J01YC	J01YD	J01YE	J01YF	J01YG	J01YH	J01YI	J01YJ	J01YK	J01YL	J01YM	J01YN	J01YO	J01YP	J01YQ	J01YR	J01YS	J01YT	J01YU	J01YV	J01YW	J01YX	J01YY	J01YZ	J01ZA	J01ZB	J01ZC	J01ZD	J01ZE	J01ZF	J01ZG	J01ZH	J01ZI	J01ZJ	J01ZK	J01ZL	J01ZM	J01ZN	J01ZO	J01ZP	J01ZQ	J01ZR	J01ZS	J01ZT	J01ZU	J01ZV	J01ZW	J01ZX	J01ZY	J01ZZ																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
J01P - Other antibacterials		J01RA	J01RB	J01RC	J01RD	J01RE	J01RF	J01RG	J01RH	J01RI	J01RJ	J01RK	J01RL	J01RM	J01RN	J01RO	J01RP	J01RQ	J01RR	J01RS	J01RT	J01RU	J01RV	J01RW	J01RX	J01RY	J01RZ	J01SA	J01SB	J01SC	J01SD	J01SE	J01SF	J01SG	J01SH	J01SI	J01SJ	J01SK	J01SL	J01SM	J01SN	J01SO	J01SP	J01SQ	J01SR	J01SS	J01ST	J01SU	J01SV	J01SW	J01SX	J01SY	J01SZ	J01TA	J01TB	J01TC	J01TD	J01TE	J01TF	J01TG	J01TH	J01TI	J01TJ	J01TK	J01TL	J01TM	J01TN	J01TO	J01TP	J01TQ	J01TR	J01TS	J01TT	J01TU	J01TV	J01TW	J01TX	J01TY	J01TZ	J01UA	J01UB	J01UC	J01UD	J01UE	J01UF	J01UG	J01UH	J01UI	J01UJ	J01UK	J01UL	J01UM	J01UN	J01UO	J01UP	J01UQ	J01UR	J01US	J01UT	J01UU	J01UV	J01UW	J01UX	J01UY	J01UZ	J01VA	J01VB	J01VC	J01VD	J01VE	J01VF	J01VG	J01VH	J01VI	J01VJ	J01VK	J01VL	J01VM	J01VN	J01VO	J01VP	J01VQ	J01VR	J01VS	J01VT	J01VU	J01VV	J01VW	J01VX	J01VY	J01VZ	J01WA	J01WB	J01WC	J01WD	J01WE	J01WF	J01WG	J01WH	J01WI	J01WJ	J01WK	J01WL	J01WM	J01WN	J01WO	J01WP	J01WQ	J01WR	J01WS	J01WT	J01WU	J01WV	J01WW	J01WX	J01WY	J01WZ	J01XA	J01XB	J01XC	J01XD	J01XE	J01XF	J01XG	J01XH	J01XI	J01XJ	J01XK	J01XL	J01XM	J01XN	J01XO	J01XP	J01XQ	J01XR	J01XS	J01XT	J01XU	J01XV	J01XW	J01XX	J01XY	J01XZ	J01YA	J01YB	J01YC	J01YD	J01YE	J01YF	J01YG	J01YH	J01YI	J01YJ	J01YK	J01YL	J01YM	J01YN	J01YO	J01YP	J01YQ	J01YR	J01YS	J01YT	J01YU	J01YV	J01YW	J01YX	J01YY	J01YZ	J01ZA	J01ZB	J01ZC	J01ZD	J01ZE	J01ZF	J01ZG	J01ZH	J01ZI	J01ZJ	J01ZK	J01ZL	J01ZM	J01ZN	J01ZO	J01ZP	J01ZQ	J01ZR	J01ZS	J01ZT	J01ZU	J01ZV	J01ZW	J01ZX	J01ZY	J01ZZ																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				</

ANEXO C

CONSTRUCCION DE UN MODELO PARA UN MULTICENTRICO EN HOSPITALES DE TERC

Lilia **Benavides**(Benavidl@cueyatl.uam.mx) ¹, Alejandro **Aldama** (alao@hp9000a1.uam.mx) y Héctor-Javier **Vázquez** (hvj@hp9000a1.uam.mx) ²

1.- UAM- Xochimilco , 2.- UAM-Azcapotzalco

RESUMEN :

La construcción de un modelo descriptivo, es un proceso que se inicia con la identificación de las relaciones. Con esto es posible postular hipótesis para generar escenarios y relaciones causa efecto entre diferentes entidades del sistema. En este estudio se describen las relaciones entre los perfiles de resistencia de los microorganismos y el consumo de antibióticos en un hospital de tercer nivel. La primera fase de este trabajo presenta la descripción del problema de salud propuesto a partir de los conocimientos teóricos. La segunda fase presenta los resultados del análisis estadístico uni y multivariado. Aunque no fue posible, en este primer estudio se verificó la validez de las relaciones expuestas en el modelo, si fue posible caracterizar los microorganismos y antibióticos dominantes.

OBJETIVOS :

Estudiar un modelo que permita explicar el perfil de la resistencia bacteriana a los antibióticos en los Hospitales del D.F., así como los mecanismos de que disponen estas instituciones para controlarla.

DESCRIPCION DEL SISTEMA:

El problema del aumento en la resistencia a los antibióticos observado en las bacterias en los últimos años ha atribuido en parte, a la posesiva presión selectiva que ejerce el uso de los antibióticos sobre las bacterias. Pero para comprender el comportamiento de la resistencia bacteriana es necesario establecer parámetros para cada microorganismo, cada fármaco y cada medio hospitalario. La experiencia ha demostrado que con el tiempo suficientes, existe una fuerte asociación entre la magnitud del uso de un antibiótico y la distribución de las cepas resistentes (cf. Lilia, 1996).

Una gran parte de la población en los países del tercer mundo vive bajo condiciones de pobreza, de poca cobertura médica y en condiciones preocupantes de ignorancia, sanidad y desnutrición además de condiciones climáticas, que limitan de manera importante el uso de medicamentos por estos estratos sociales. Estas condiciones, aunadas a la automedicación y a la falta de regulación en la venta de antibióticos, han convertido a estos países en un terreno fértil para la emergencia de microorganismos resistentes. Hasta ahora no existe información suficiente sobre la resistencia a los antibióticos en los países en desarrollo, en México lo realizado al respecto es poco.

La información sobre la epidemiología de la resistencia a los antibióticos proviene de tres fuentes principales: de la investigación de brotes y de estudios prospectivos. En muy pocas ocasiones se colectan datos sobre el uso de antibióticos como parte de un sistema de vigilancia; cuando se llegan a reunir, son útiles para identificar

frecuencia de la resistencia a los antimicrobianos pero no pueden utilizarse para elucidar los emergencia, persistencia y transmisibilidad de las bacterias resistentes.

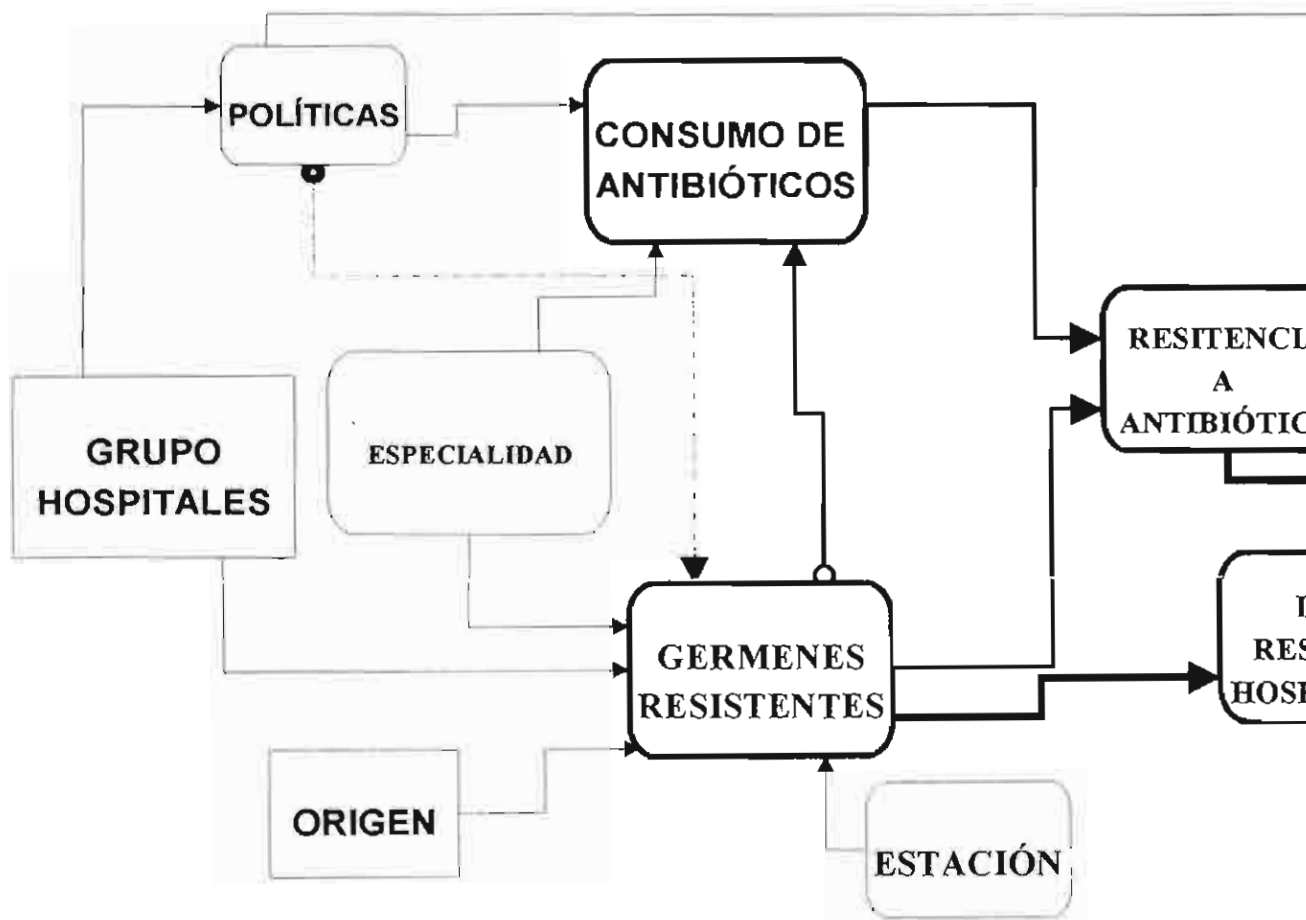
La resistencia bacteriana se estudia con frecuencia en las infecciones asociadas al hospital. Sin embargo, en las instituciones hospitalarias se presentan episodios periódicos de resistencia a ciertos antibióticos de microorganismos. Una de las consecuencias más importantes de la resistencia bacteriana es el aumento en la incidencia de las enfermedades.

Es necesario entonces realizar estudios epidemiológicos que ayuden a comprender porque ocurren estas frecuencias en los diferentes ecosistemas. Se han identificado algunos factores que la afectan como: el tipo de microorganismo, las reservas naturales (ambientales o humanas) en los cuales los genes de resistencia de los microorganismos resistentes persisten ; los distintos tipos de cambios sociales y tecnológicos que afectan a los organismos resistentes así como las modalidades del uso de los antimicrobianos. Por otra parte, la utilización de los antibióticos varía de hospital a hospital y dentro de un mismo hospital, por lo que se sugiere que cada hospital debe identificar sus modelos de prescripción y sus problemas con la resistencia. La obtención de estos modelos sería el primer paso a seguir en cualquier programa dirigido a reducir la resistencia antimicrobiana y disminuir con esto la resistencia bacteriana a los antibióticos.

En base a conocimientos *a priori* es posible construir un modelo (figura 1). Este permite comprender la variación de la resistencia a los antibióticos en los Hospitales del III nivel del D.F., así como la resistencia que encuentran nuestras instituciones hospitalarias, en su esfuerzo para controlar el desarrollo de la resistencia.

Sin embargo, este modelo causal es limitado ya que no permite cuantificar o identificar umbrales de esto sea posible es necesario validar las relaciones con ayuda de un análisis estadístico.

MODELO CAUSAL



En un estudio previo se realizó una encuesta descriptiva observacional por muestreo. cada obse
siguientes:

GRUPO DE HOSPITALES¹: (GRUPO 5)

CLAVE HOSPITAL (5) : 51, 52, 53, 55, 56, 57

ESPECILIDADES (7):

CARDIOLOGIA (M2), MEDICINA INTERNA (M11), NEUMOLOGIA(M13),
NEUROLOGIA (M14), ONCOLOGIA(M17), PEDIATRIA(M20)

ESTACION (8)

Primavera, Verano, Otoño e Invierno de los años 94 y 95

ORIGEN

Conjuntivitis (1), Gastroenteritis (2), Heridas Quirurgicas (5), Meninges (1),
Mucosas (8), Piel (9), Venopuncion (10), Septicemia (11), Vias urinarias (1)

CEPA

68 cepas distintas.

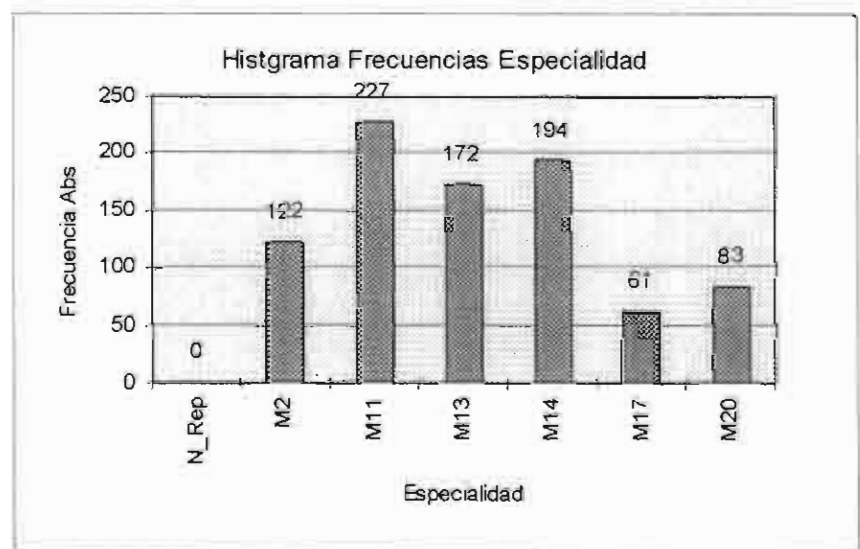
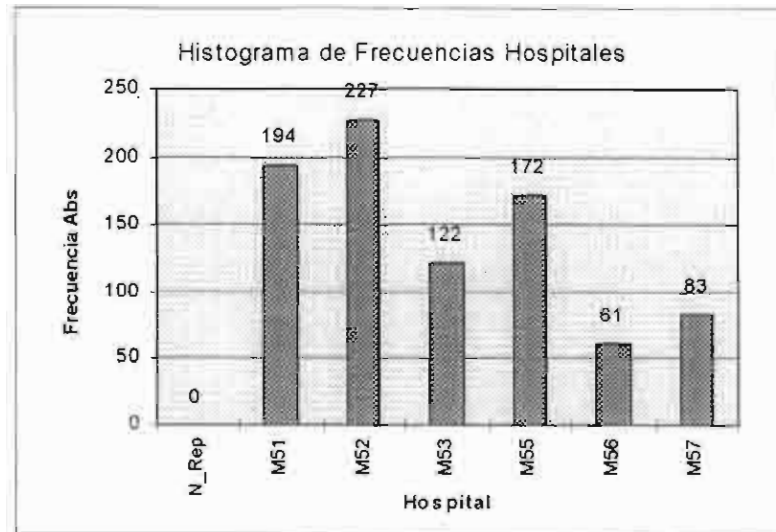
RESISTENCIAS A 50 ANTIBIOTICOS (r, s o n)

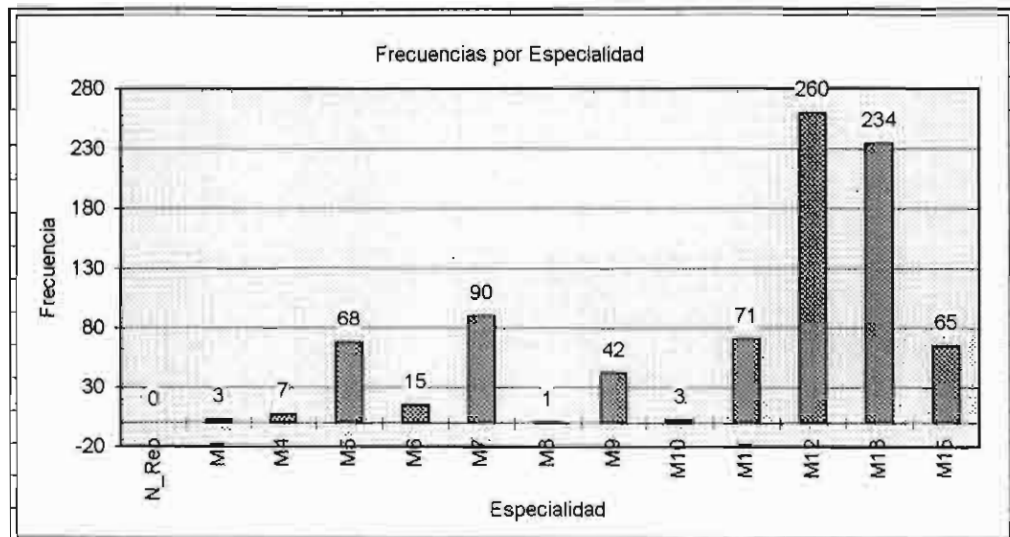
PARA CADA HOSPITAL

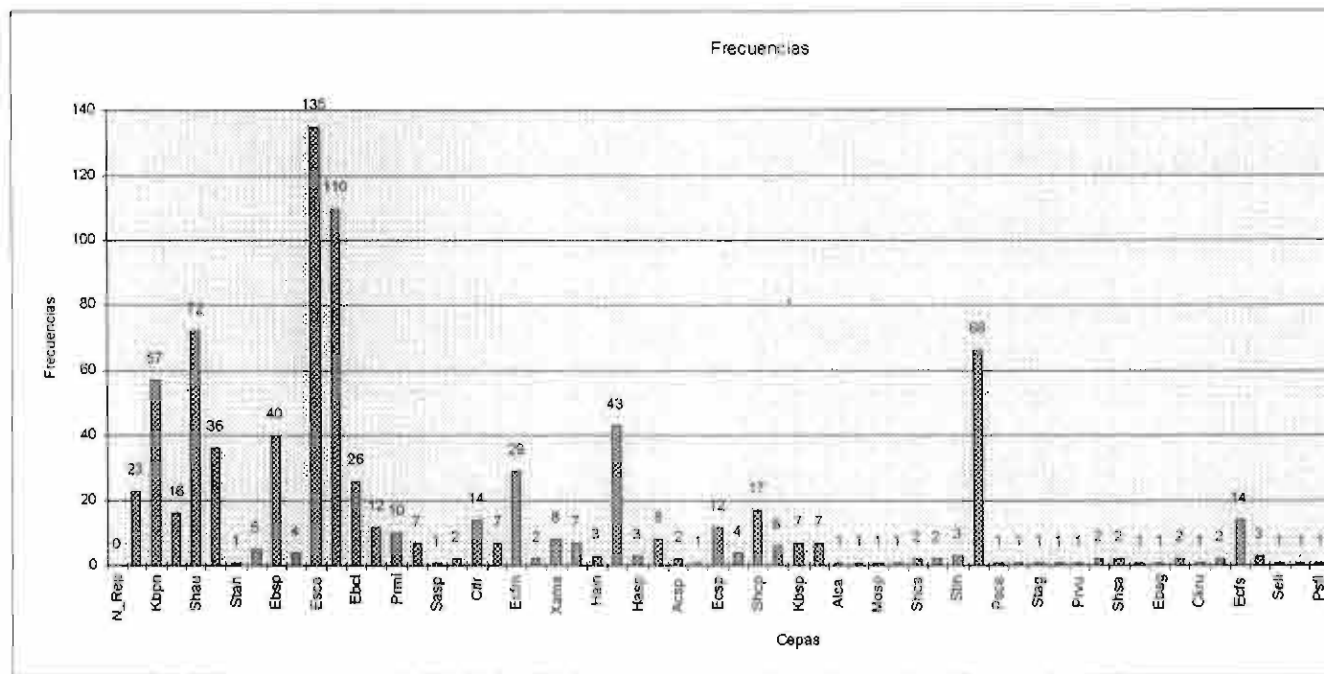
DDD : Dosis diarias dispensadas.

Los resultados que estadísticos se presentan a continuación. Por simplicidad nos limitaremos

¹ En esta presentacion nos limitaremos unicamente al estudio del grupo 5 formado por 6 Hospit
56 y 57) :







PRINCIPALES RESULTADOS DEL ESTUDIO DE CRUCES DE VARIABLES SOBRE 859
GRUPO 5

NB Orig	Orig											
Espc	1	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
2		0	2	33	0	30	0	0	0	0	37	
11		0	0	21	0	8	0	12	0	0	10	
13		0	0	4	0	5	1	19	3	4	127	
14		2	4	4	10	39	0	8	0	2	67	
17		0	0	5	0	6	0	2	0	6	9	
20		1	1	1	5	2	0	1	0	59	10	
Total		3	7	68	15	90	1	42	3	71	260	

Origen por Especialidad

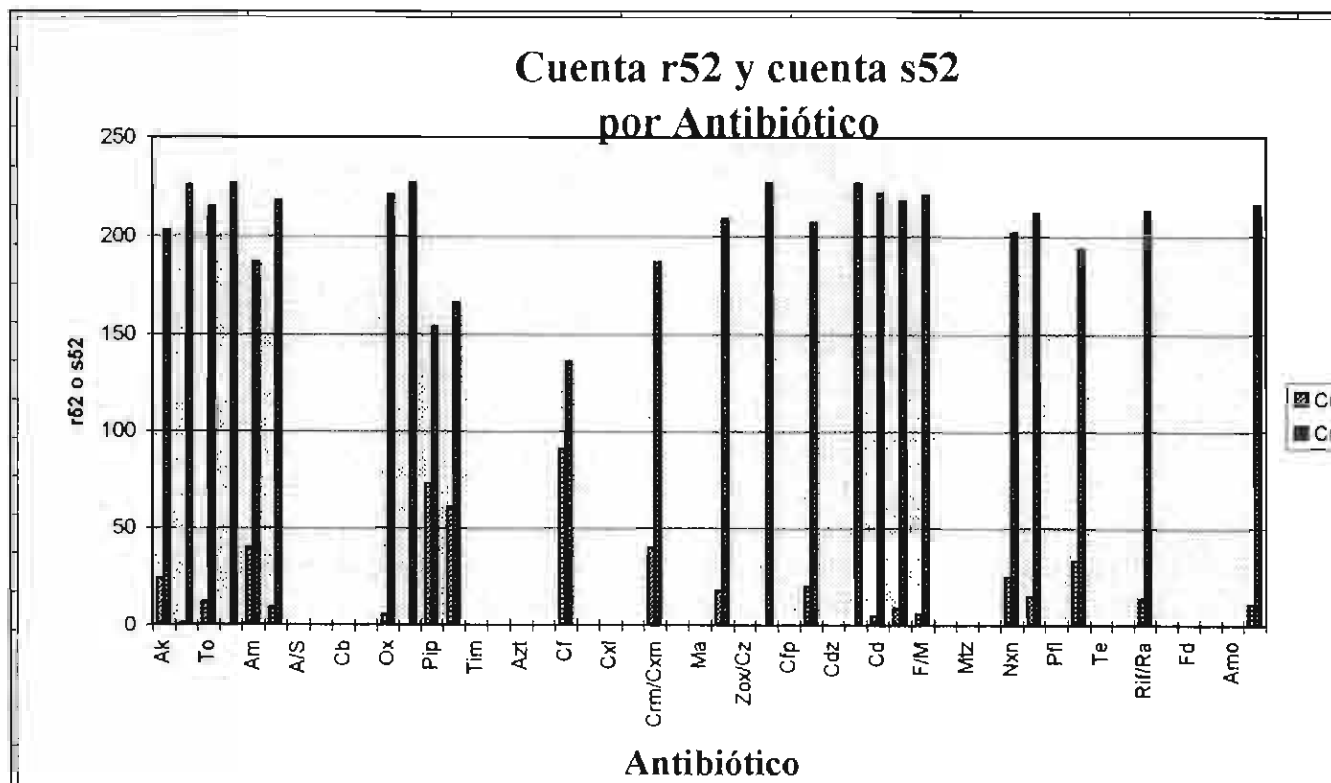
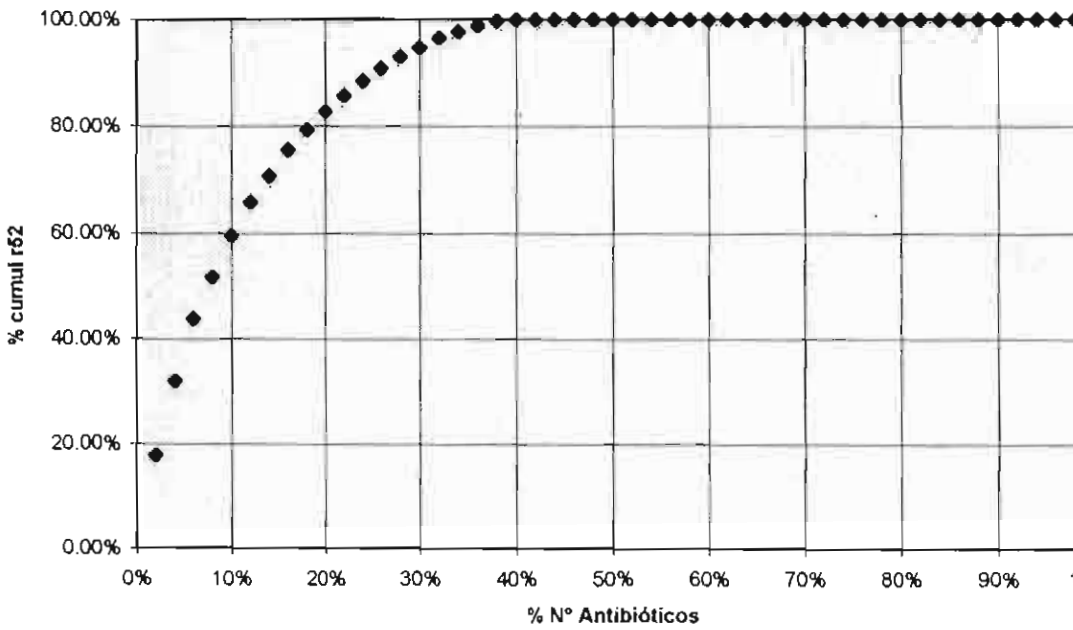
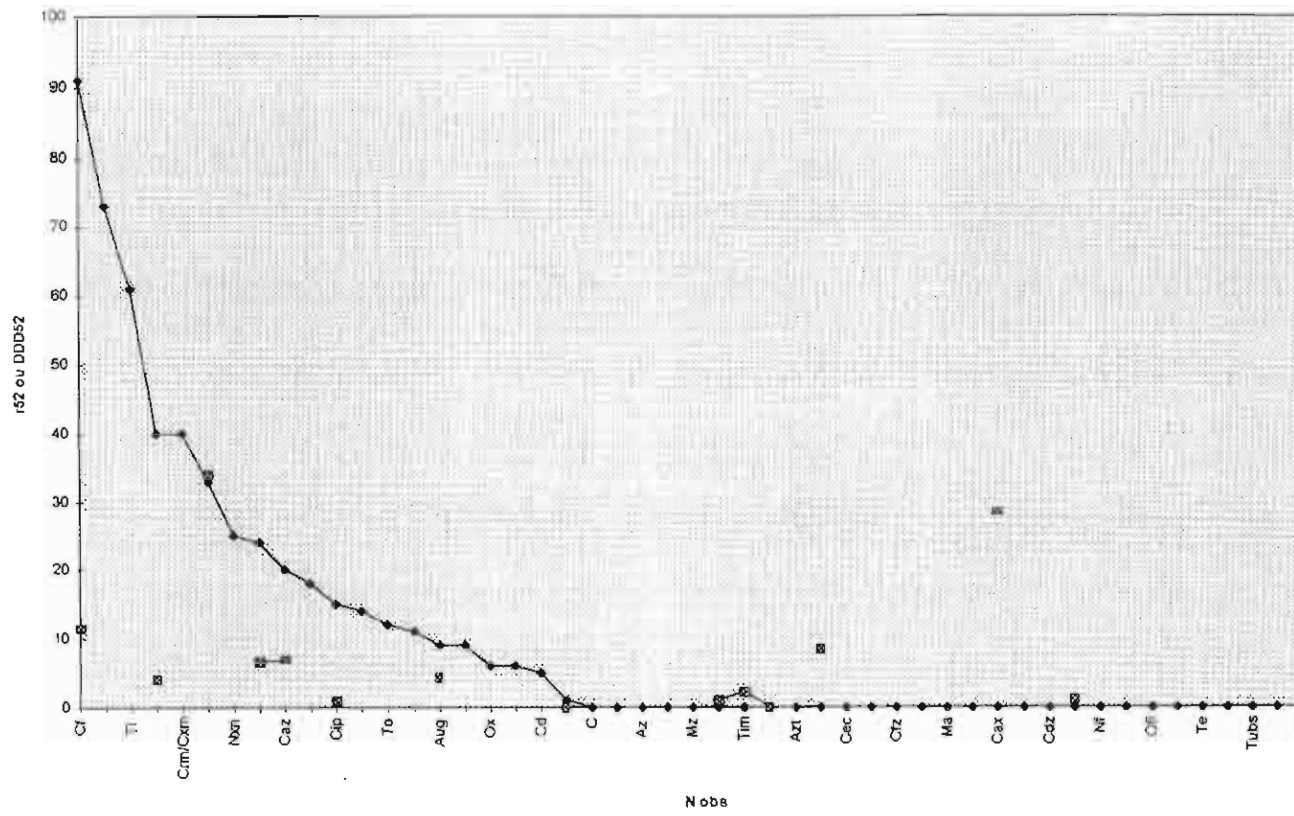


Diagrama de Pareto
Antibióticos/ r52



PERFIL DE RESISTENCIA EN FUNCION DEL CONSUMO DE ANTIBIOT HOSPITAL 52

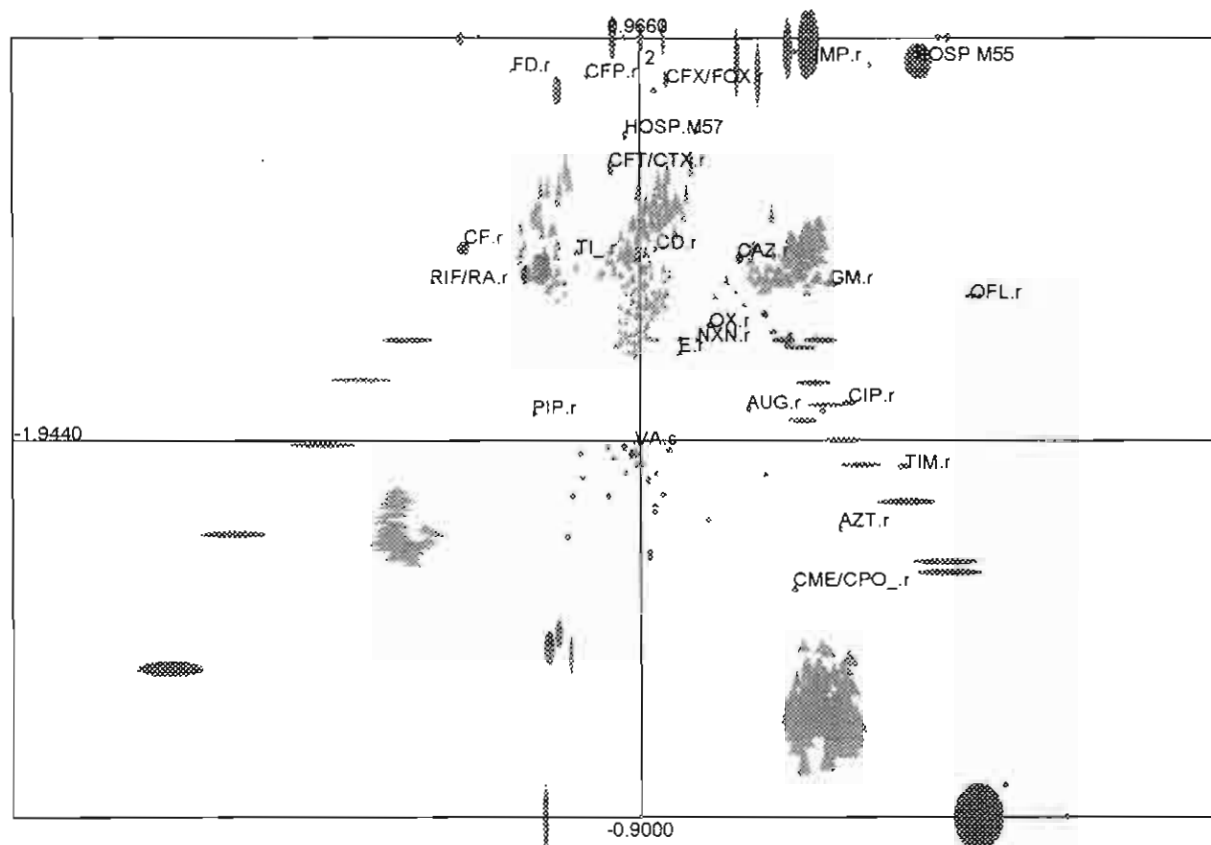
r52 vs DDD52



RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO MULTIVARIADO (6 HOSPITALES y 50 ANTIBIOTICOS)

				STATlab - Obs Hosp Grupo5 0 0			
				Fichier	Edition	Données	A. descriptive A. données Inférence GEOTab ?
				Valours propres de : antibiot			
#	Valueur	Pourcent	Cumul				
1	0.2567	15.97	15.97				
2	0.2022	12.57	28.54				
3	0.1407	8.75	37.29				
4	0.1023	6.36	43.65				
5	0.0905	5.63	49.28				
6	0.0653	4.06	53.34				
7	0.0557	3.48	56.80				
8	0.0397	2.47	59.27				
9	0.0322	2.01	61.27				
10	0.0316	1.97	63.24				
11	0.0301	1.87	65.11				
12	0.0290	1.80	66.91				
13	0.0275	1.71	68.62				
14	0.0252	1.57	70.19				
15	0.0246	1.53	71.72				
16	0.0237	1.48	73.20				
17	0.0216	1.35	74.55				
18	0.0212	1.32	75.86				
19	0.0208	1.30	77.16				
20	0.0196	1.22	78.38				
21	0.0192	1.19	79.57				
22	0.0189	1.17	80.74				
23	0.0178	1.10	81.85				
24	0.0167	1.04	82.89				
25	0.0157	0.98	83.86				
26	0.0151	0.94	84.80				
27	0.0148	0.92	85.72				
28	0.0142	0.89	86.61				
29	0.0139	0.87	87.47				
30	0.0134	0.84	88.31				
31	0.0123	0.76	89.07				
32	0.0120	0.75	89.82				

ANALISIS DE CORRESPONDENCIAS
(850 OBSERVACIONES, 6 HOSPITALES y 50 ANTIBIOTICOS)



CONCLUSIONES

- ESTE ESTUDIO DESCRIPTIVO NOS PERMITE OBTENER UNA BUENA VISION DE LAS CADA VARIABLE Y ASI COMO LOS VALORES DOMINANTES, EN EL CASO CUALITATIVAS. ESTOS RESULTADOS DEBEN TOMARSE EN CUENTA PARA EL ANALISIS MULTIVARIADO YA QUE CON UN ESTUDIO MULTIVARIADO TOMANDO EN CUENTA LAS VARIABLES, COMO EN NUESTRO CASO, SE CORRE EL RIEZGO DE NO PODER SEPARAR LA VARIANZA, NI REDUCIR EL NUMERO DE VARIABLES Y CON ESTO NO PODER VER LAS RELACIONES DEL MODELO CAUSAL.
- QUIZAS SEA INTERESANTE CONSTRUIR VISTAS PARA CADA VARIABLE. ES DECIR, SI SE CONSERVA LA OBSERVACION COMO UNIDAD ESTADISTICA, SE VEAN LOS DIFERENTES TIPOS DE UNIDADES ESTADISTICAS COMO POR EJEMPLO : LA CEPA, EL HOSPITAL, LOS ORIGENES, LA VARIABLE DEL MODELO PODRA ASOCIARSE A UNA UNIDAD ESTADISTICA.
- EN LO QUE RESPECTA A LOS PERFILES DE RESISTENCIA Y CONSUMO DE ANTIBIOTICOS ES POSIBLE VALIDAR UNA RELACION PRECISA.

BIBLIOGRAFIA

Rumeau-Rouquette. Epidemiologie, Guide d'Enseignement. CESAM, Villejuif, France, 1990.

Susser M. Causal thinking in the health sciences : concepts and strategies in epidemiology. New York, Oxford University Press, 1973.

EL USO DE ANTIBIOTICOS Y LA RESISTENCIA BACTERIANA EN EL AMBITO HOSPITALARIO. UN MODELO

Benavides P. Lilia, , Vázquez J. Héctor² , Aldama O. Alejandro ²

M en C. Lilia Benavides Plascencia

Departamentos: Sistemas Biológicos¹, Sistemas ²

Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco¹, Azcapotzalco ²

Calzada del Hueso # 1100, Col Villa Quietud, Coyoacán, D.F. 04960

Tel: 724-5261 FAX: 724-5237 E-mail : benavidl@cueyatl.uam.mx

Modalidad : Cartel

Area de investigación. Farmacia Clínica y Hospitalaria

ANTECEDENTES: Los efectos selectivos de los antibióticos pueden dirigir la diseminación de un gen de resistencia y promover su nivel de diseminación. Estos efectos son tan potentes y tan consistentes con los patrones de diseminación observados en los hospitales, que nos permiten predecir que las poblaciones bacterianas que constituyen las redes a través de las cuales se distribuyen los genes de resistencia van a ser predominantemente aquellas que están bajo selección por los antibióticos. **OBJETIVO:** Se pretende describir mediante un modelo, el tipo de relaciones existentes entre los distintos factores que inciden en la modulación de la resistencia bacteriana a los antibióticos, en el ámbito hospitalario. **METODO:** Los resultados sobre consumo de antibióticos y perfiles de resistencia, provienen de un estudio: observacional, decriptivo, transversal y multicéntrico en 6 hospitales de III nivel del D.F., con información sobre 858 aislamientos bacterianos de 100 casos de infección nosocomial de 1994 y 1995. Se realizó un análisis uni, bi y multivariado de los datos para poder elaborar un modelo de las interacciones observadas. **RESULTADOS:** Se obtuvo una visión de la distribución de frecuencias de las modalidades de cada variable así como los valores dominantes. El estudio bivariado secuencial permitió distinguir las distribuciones y detectar relaciones entre: tipo de cepa, tipo de resistencia ,relación cepas resistentes(R)/ cepas sensibles (S), origen de la cepa, época del año, especialidad del hospital, Dosis Diarias Dispensadas por antibiótico (DDD) y DDD por paciente. Los análisis multivariados sobre 858 observaciones nos permitieron clasificar las observaciones en grupos, de acuerdo a la asociación de distintas variables. Los grupos asociados parecen resultar del efecto de dos variables principales : relación cepas (R) /cepas (S) y las DDDp de cada antibiótico. **CONCLUSIONES:** Los resultados han permitido entender la jerarquía entre diferentes modalidades de las variables estudiadas e identificar grupos con características bien definidas. Las relaciones inter e intra grupos detectadas respecto a un número reducido de características, permitió identificar los efectos delineados en el modelo propuesto.

RECIBO
ARCHIVO HISTORICO

RESUMEN

ANTECEDENTES: Los efectos selectivos de los antibióticos pueden dirigir la diseminación de β -lactamas y promover su nivel de diseminación. Estos efectos son tan potentes y tan consistentes con los patrones observados en los hospitales, que nos permiten predecir que las poblaciones bacterianas que consisten de las cuales se distribuyen los genes de resistencia van a ser predominantemente aquellas que están expuestas a antibióticos.

OBJETIVO: Se pretende analizar mediante varias técnicas de análisis multivariado, el tipo de resistencia a los distintos factores que inciden en la modulación de la resistencia bacteriana a los antibióticos, e

METODO: Los resultados sobre consumo de antibióticos y perfiles de resistencia, provienen de un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico en 6 hospitales de III nivel del D.F., con información sobre 800 casos bacterianos de 100 casos de infección nosocomial de 1994 y 1995. Se realizó un análisis uni, bi y multivariado de Correspondencias Múltiples, Análisis de Componentes Principales, Análisis de Conglomerados y se elaboró un modelo de las interacciones observadas.

RESULTADOS: Se obtuvo una visión de la distribución de frecuencias de las modalidades de consumo y valores dominantes entre: tipo de cepa, tipo de resistencia, relación cepas resistentes(R)/ cepas sensibles(S), cepa, época del año, especialidad del hospital, Dosis Diarias Dispensadas por antibiótico (DDD) y los análisis multivariados sobre 858 observaciones nos permitieron clasificar las observaciones en grupos de asociación de distintas variables. Los grupos asociados parecen resultar del efecto de dos variables: la relación cepas (R) /cepas (S) y las DDDp de cada antibiótico.

CONCLUSIONES: Los resultados han permitido entender la jerarquía entre diferentes modalidades de resistencia estudiadas e identificar grupos con características bien definidas. Las relaciones inter e intra grupo y un número reducido de características, permitió identificar los efectos delineados en el modelo propuesto.

CARACTERÍSTICAS ESTUDIO

- **estudio observacional**
- **descriptivo**
- **transversal**
- **retrospectivo (1994 -1995)**
- **multicéntrico**

668 AISLAMIENTOS
37 VARIABLES ESPECIALIDAD,
ESTACION, ORIGEN, CEPA,
33 ANTIBIOTICOS CON DATOS COMPLETOS
DE CONSUMO

ANTIBIOTICOS

Cepas

Especialidad

Origenes

Estaciones

HOSPITALES III NIV DEL D.F.

MUESTRA 6 HOSPITALES 600 CASOS I.N.

858 AISLAMIENTOS

61 VARIABLES:

ESPECIALIDAD, ESTACION, ORIGEN,
CEPA, 57 ANTIBIOTICOS

668

AISLAMIENTOS

37 VARIABLES

ESPECIALIDAD,
ESTACION, ORIGEN, CEPA,
33 ANTIBIOTICOS
CON DATOS COMPLETOS
DE CONSUMO

ANALISIS ESTADISTICO

EXPLORATORIO UNIVARIADO

NUMERO DE GENEROS R Y NUMERO DE CEPAS R,

CONTRIBUCION DE LOS GENEROS R A LA RESISTENCIA TOTAL

TIPO DE RESISTENCIA DE LAS CEPAS R (UNI Y MULTIRESISTENTE)

CONTRIBUCIÓN DE CADA ANTIBIOTICO A LA RESISTENCIA TOTAL
PARETOS :

- % CUMULO NUM ANTIBIÓTICOS VS % CUMULO DE RESISTENCIA
- % CUMULO DE CEPAS VS % CUMULO DE R TOTAL POR ANTIBIOTICO

Los Métodos Multivariados pe

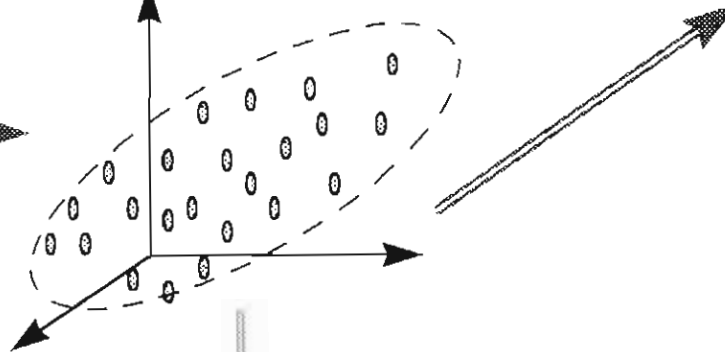
- La **Detección** de patrones globales y fácil vi los datos,
- La **Emergencia** de grupos que compartan p características comunes,
- La **Eliminación** de información redundante
- La **Extracción** de grupos o especies con raz
- La **Descripción** de grupos de acuerdo a su características,
- La **Identificación** de variables relevantes
- La **Comparación** de grupos.

DATOS

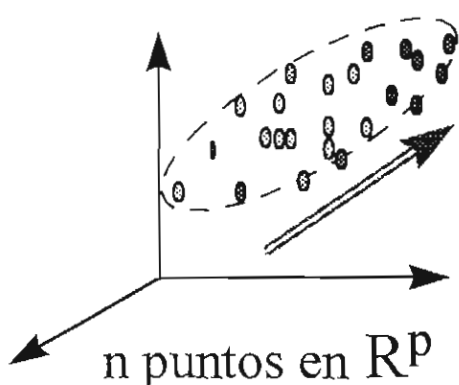
X_{ij}
$i = 1, \dots, n$
$j = 1, \dots, p$

p puntos en $\mathbb{R}^n$

espacio de observac



visualización gráfica

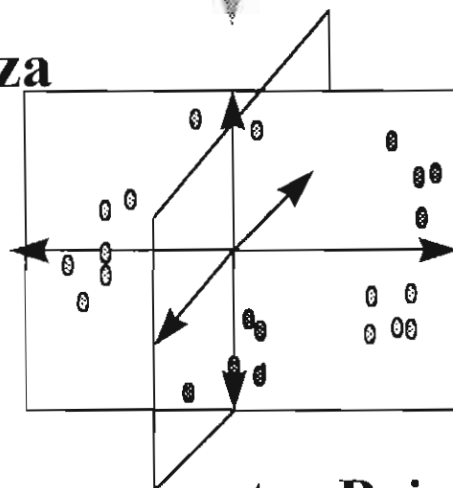


n puntos en $\mathbb{R}^p$

espacio de variables

Métodos Multivariados

máximo
de varianza



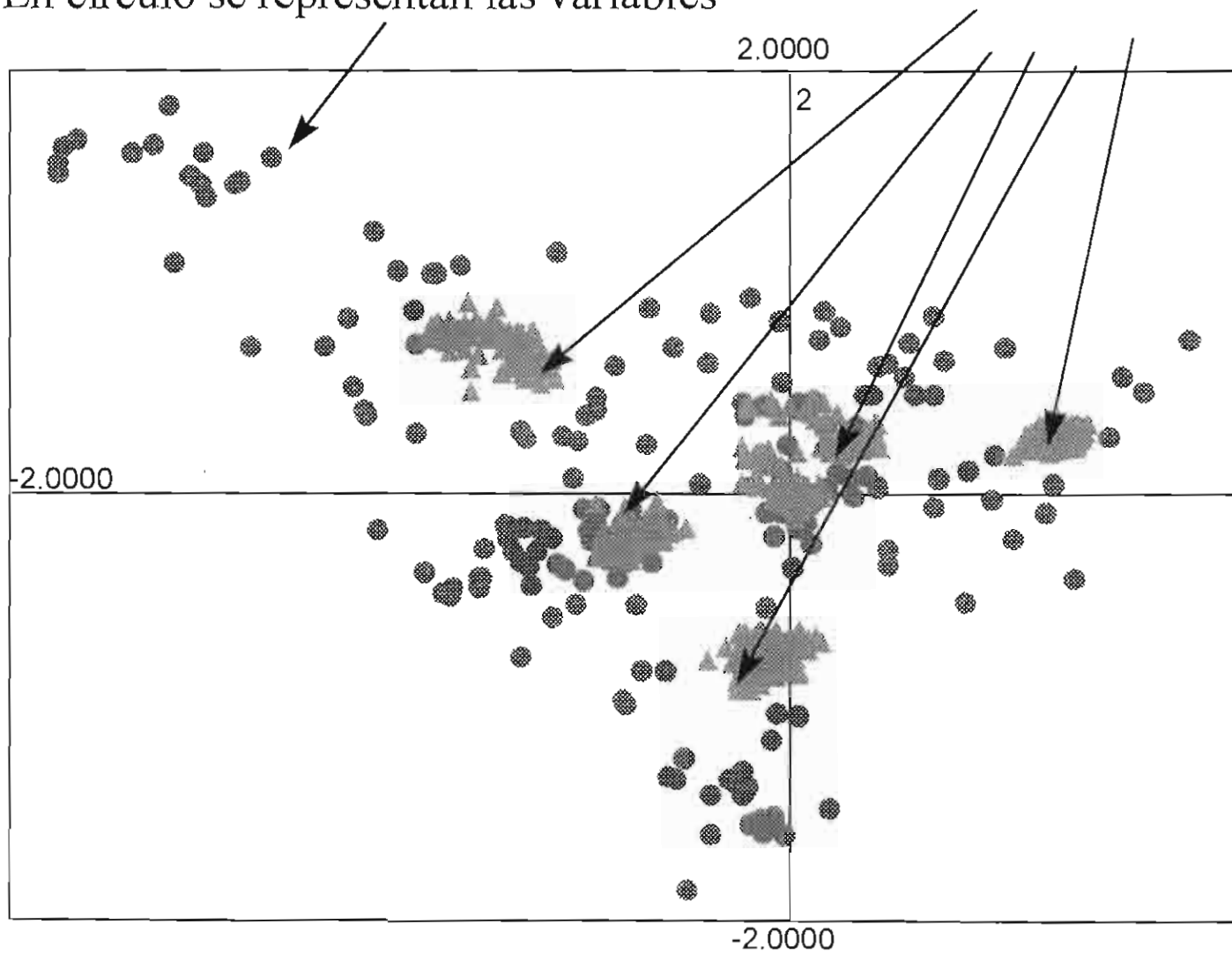
Componentes Principales

ESTUDIO ACM DE 858 AISLAMIENTOS 61 V

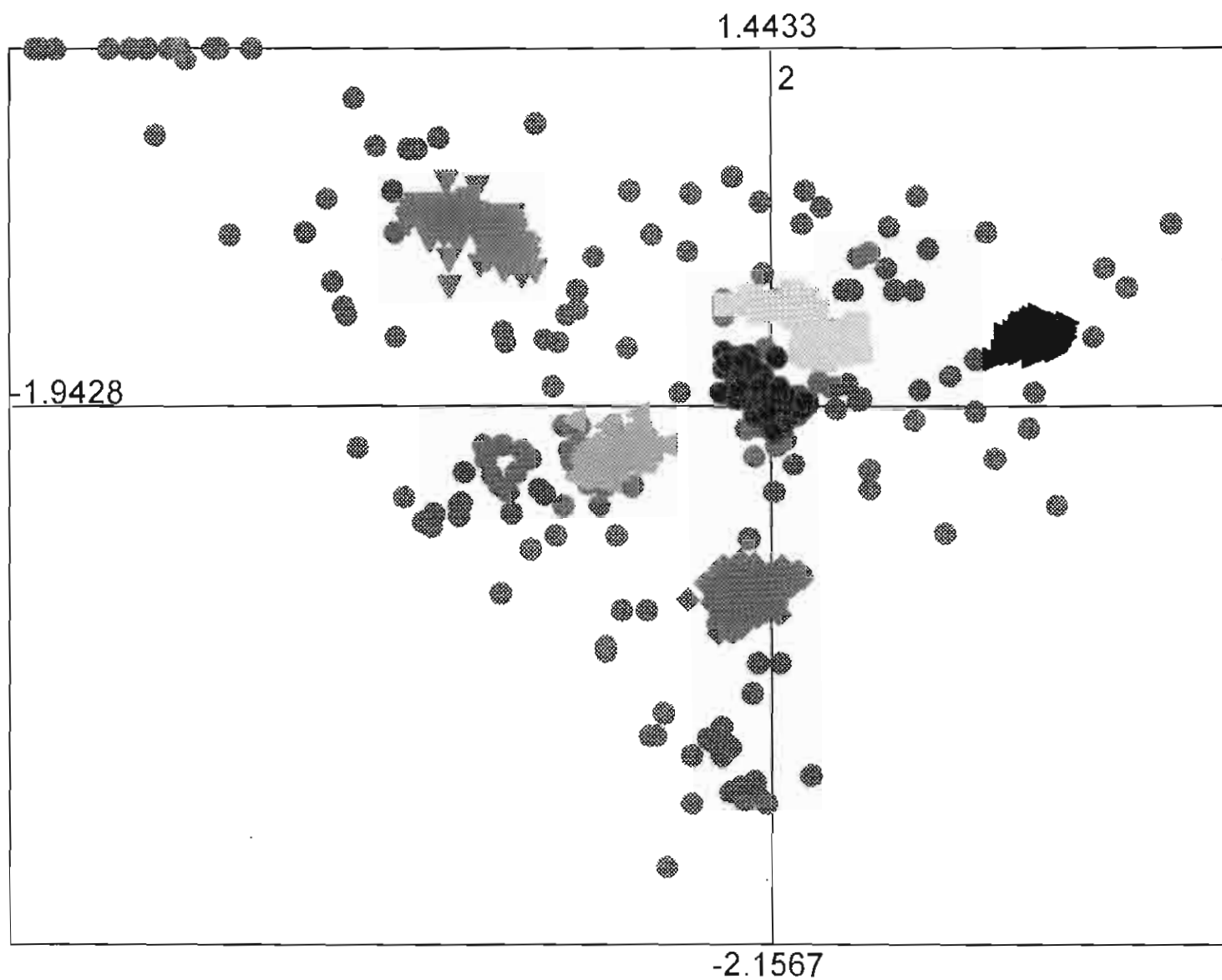
ESPECIALIDAD, ESTACION, ORIGEN, CEPA, 57 AN

En círculo se representan las variables

Observaciones

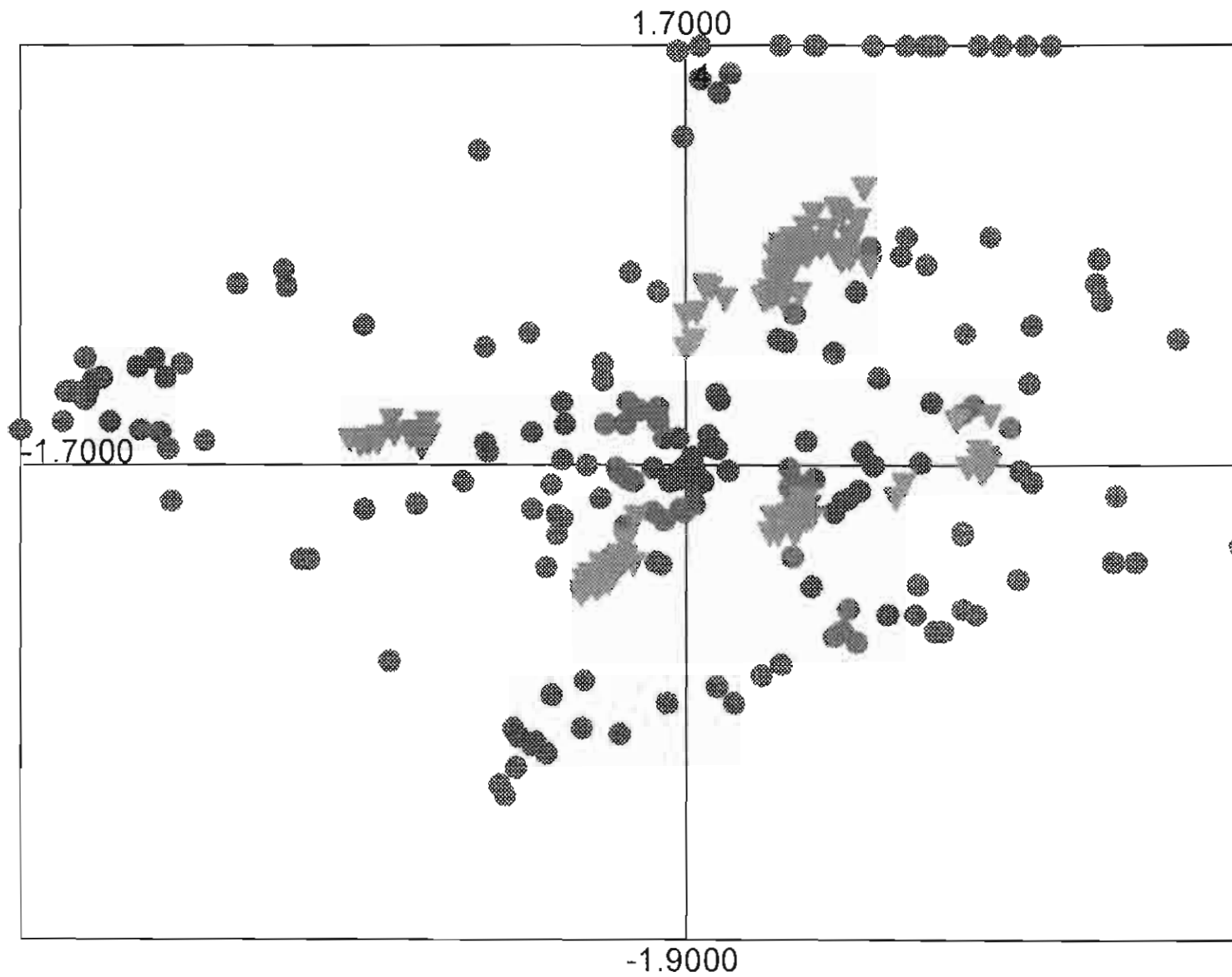


ESTRATIFICACION DE 858 OBS SEC ESPECIALIDAD DEL HOSPITAL (16.25% de



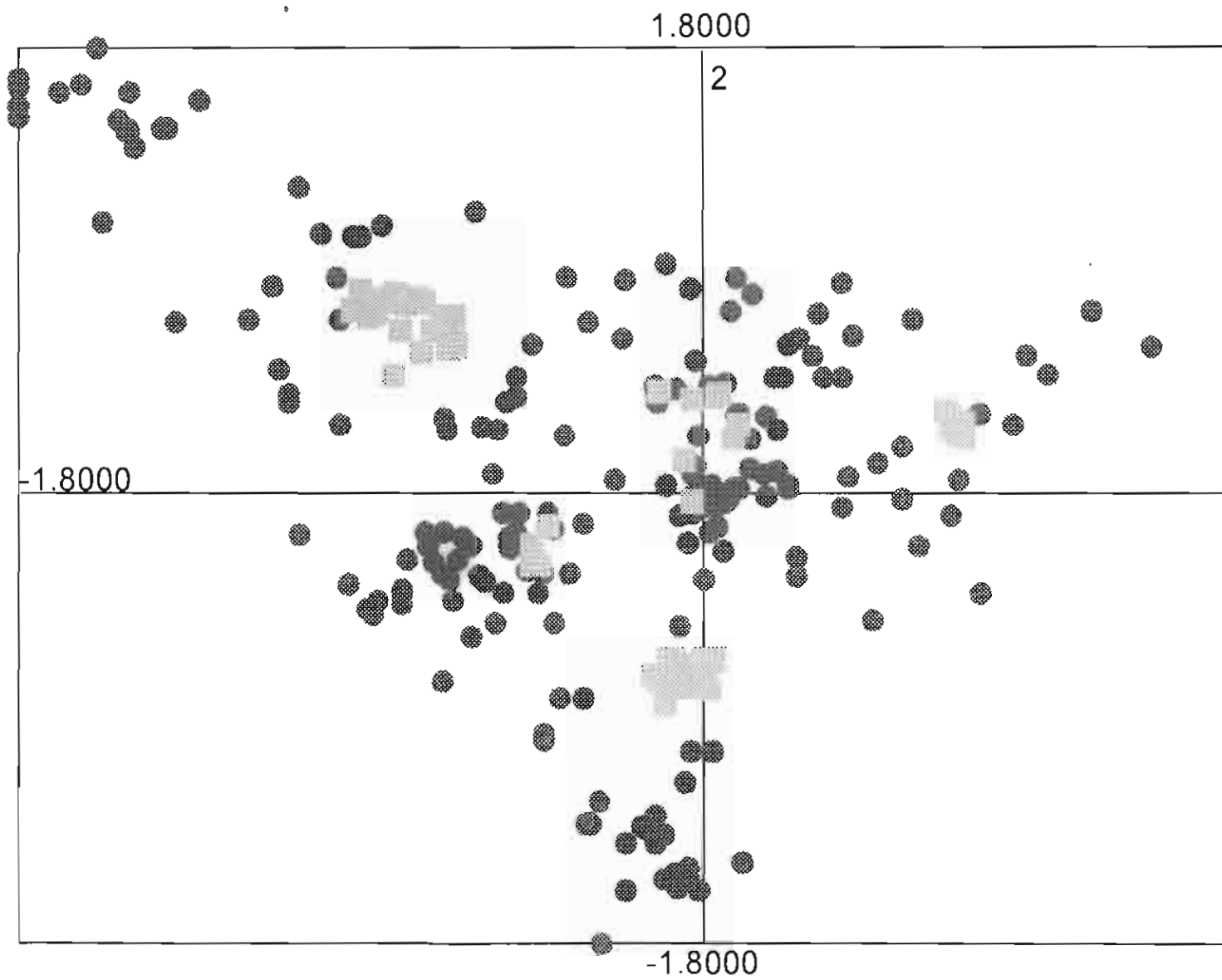
ESTRATIFICACION DE 858 OBS SEC

ESTACION P95 (13% varianza tota



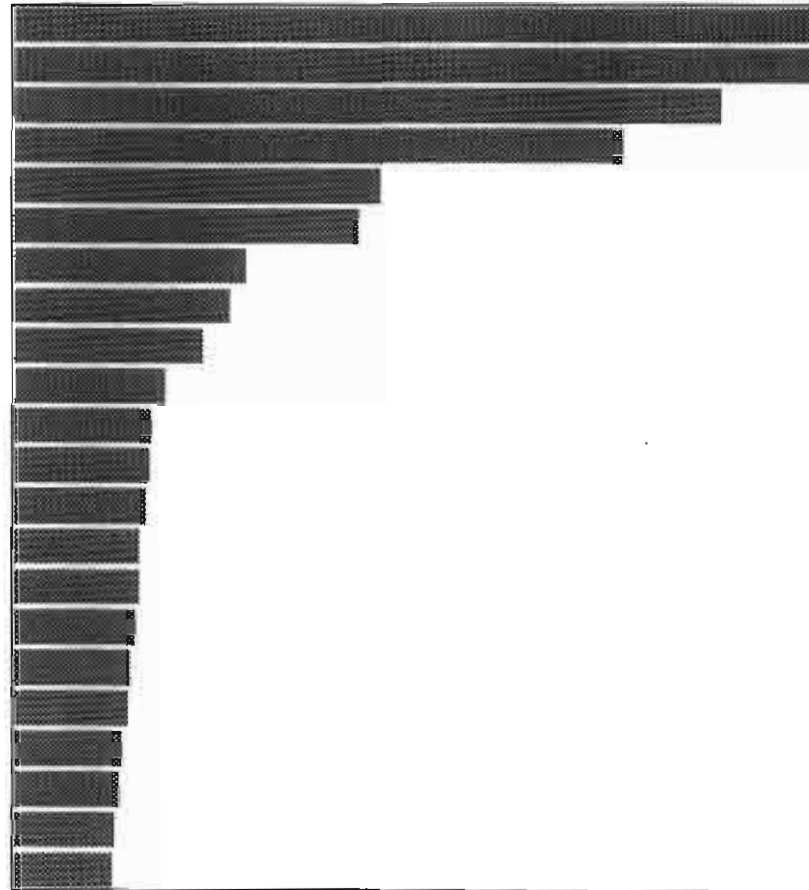
ESTRATIFICACION DE 858 OBS SEC

ORIGEN 7(Cateter - Sonda)



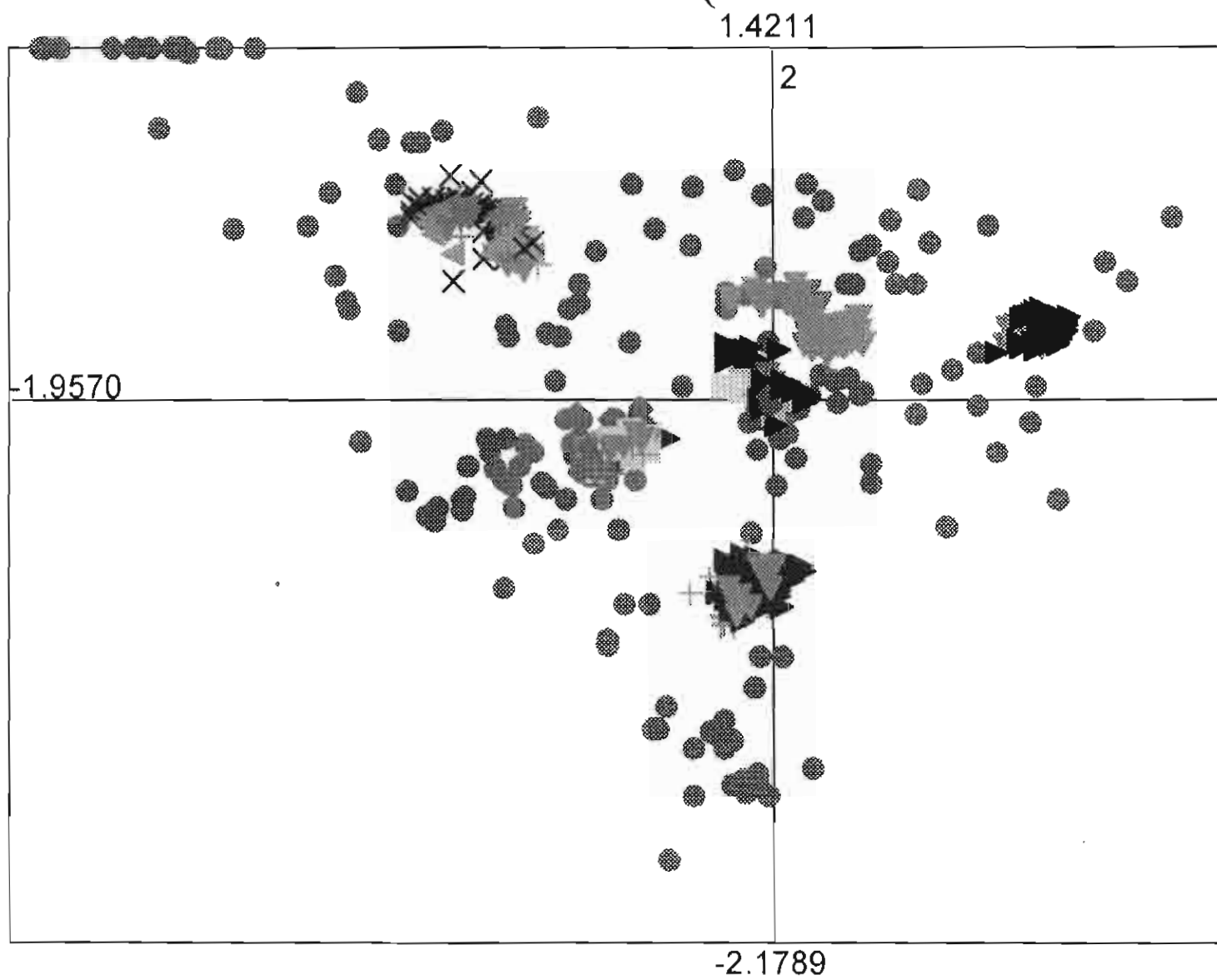
141 VALORES PROPIOS ACM DE 858 AISLAMIENTOS 61 VARIABLES: ESPECIALIDAD, ESTACION, ORIGEN, CEPA, 57 ANT

#	Valeur	Pourcent	Cumul
1	0.2421	8.38	8.38
2	0.2388	8.27	16.65
3	0.1617	5.60	22.24
4	0.1394	4.83	27.07
5	0.0841	2.91	29.98
6	0.0794	2.75	32.73
7	0.0535	1.85	34.58
8	0.0496	1.72	36.30
9	0.0433	1.50	37.80
10	0.0345	1.19	38.99
11	0.0319	1.10	40.09
12	0.0313	1.09	41.18
13	0.0306	1.06	42.24
14	0.0289	1.00	43.24
15	0.0284	0.98	44.23
16	0.0280	0.97	45.20
17	0.0268	0.93	46.12
18	0.0263	0.91	47.03
19	0.0249	0.86	47.89
20	0.0243	0.84	48.74
21	0.0234	0.81	49.54
22	0.0225	0.78	50.32



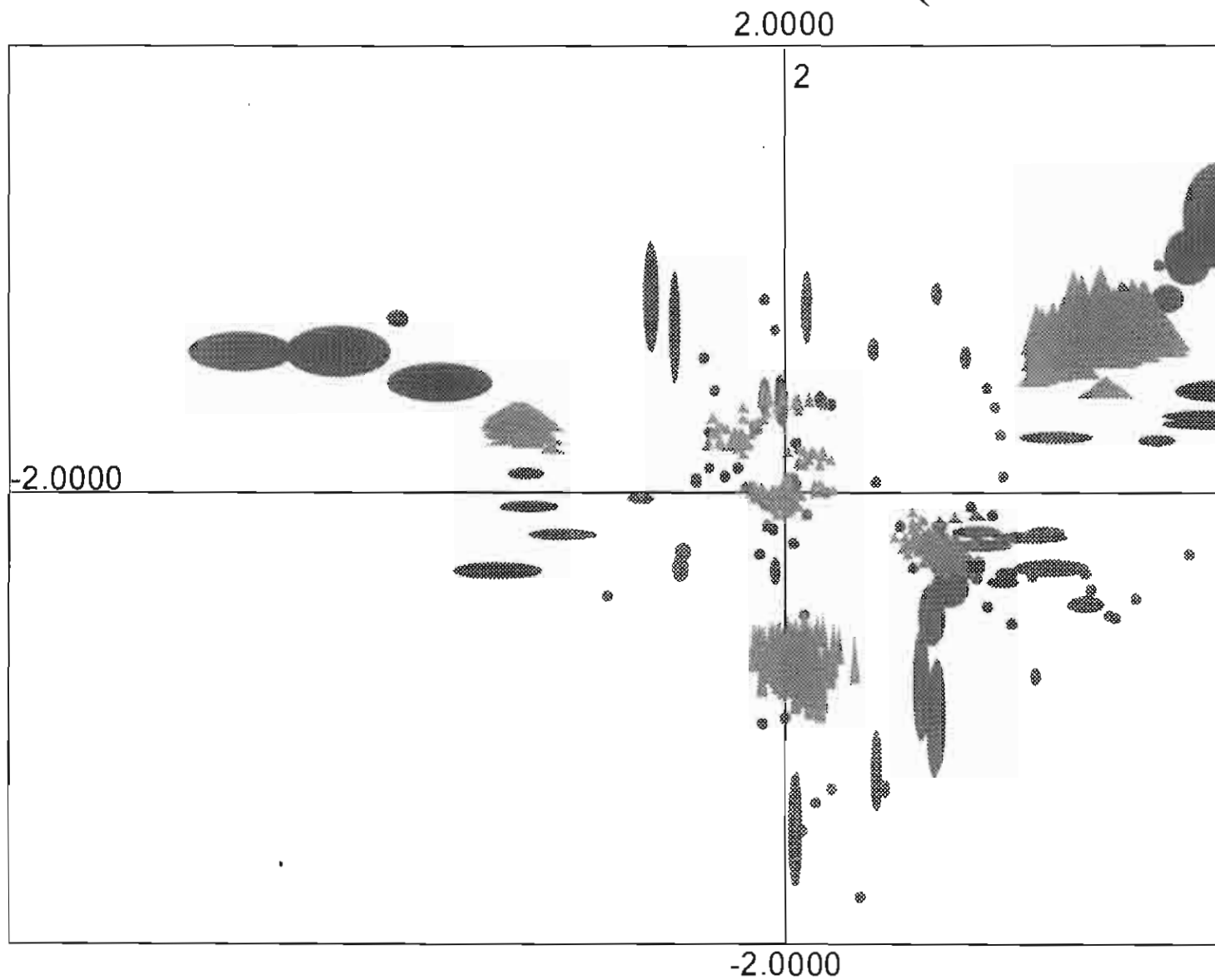
ESTRATIFICACION DE 858 OBS SEC

ESTACION (16.25% de la varianza)



REPRESENTACION ACM DE 858 SEGÚN CO

A LA FORMACION DE EJES (16.25% de la



DATOS

		ACUMULADO ANTIBIOTICOS / CEPAS					
Grupo antibióticos	Antibiótico	No. cepas *	No. cepas R **	No. géns. R	%R / muestra	r/(r+s)	cepas R 80%
Aminoglucósidos	Ak	20	24	12	5.8	0.26689977	19
	Gm	26	32	13	5.5	0.25291375	26
	To	16	20	10	3.14	0.14452214	12
Anfenicoles	C	12	15	9	0.73	0.03638645	13
Betalactámicos	Am	33	39	16	5.42	0.24941725	12
	Amo	4	8	7	0.25	0.0273224	6
	Aug	18	22	11	2.51	0.11538462	9
	Dx	9	12	4	1.37	0.12026726	3
	P	17	19	7	2.08	0.0955711	7
	Ti	18	21	11	4.26	0.25301205	5
	Tim	15	22	11	2.69	0.16772152	7
	Imp	21	23	10	2.66	0.16613924	6
	Cf	36	41	15	6.26	0.28787879	10
	Cxl	3	4	2	0.18	0.03608247	3
Carbapenems	Cfz	26	33	12	3.04	0.18987342	13
	Crm	23	32	15	3.65	0.16783217	12
	Cfx	20	25	10	2.23	0.13924051	9
	Cft	27	34	12	3.72	0.21335269	11
	Cax	22	29	13	3.09	0.14219114	11
	Caz	20	25	11	4.86	0.22403734	8
	Cdz	3	6	4	0.33	0.06701031	4
	Va	6	6	3	0.2	0.00932401	4
	Cd	9	11	3	1.39	0.06410256	5
	E	12	14	3	1.9	0.08741259	7
Monobactámicos	Azt	13	17	9	1.19	0.07436709	8
Nitrofuranos	F/M	3	7	6	0.41	0.02240896	4
Quinolonas	Ofi	7	11	10	1.77	0.14344262	3
	Nxn	13	19	12	2.25	0.1037296	7
	Cip	20	26	11	4.64	0.21328671	8
Sulfonamidas	T/S	30	35	17	4.92	0.22610723	13
Tetraciclinas	Dox	1	0	1	0.03	0.00515464	1
Tuberculostáticos	Ra	8	10	5	0.89	0.05271084	5
Otros	Fna	7	13	10	1.44	0.29381443	6
		518	655		84.8		

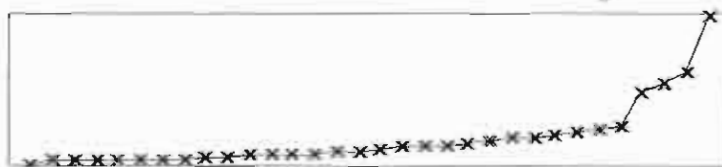
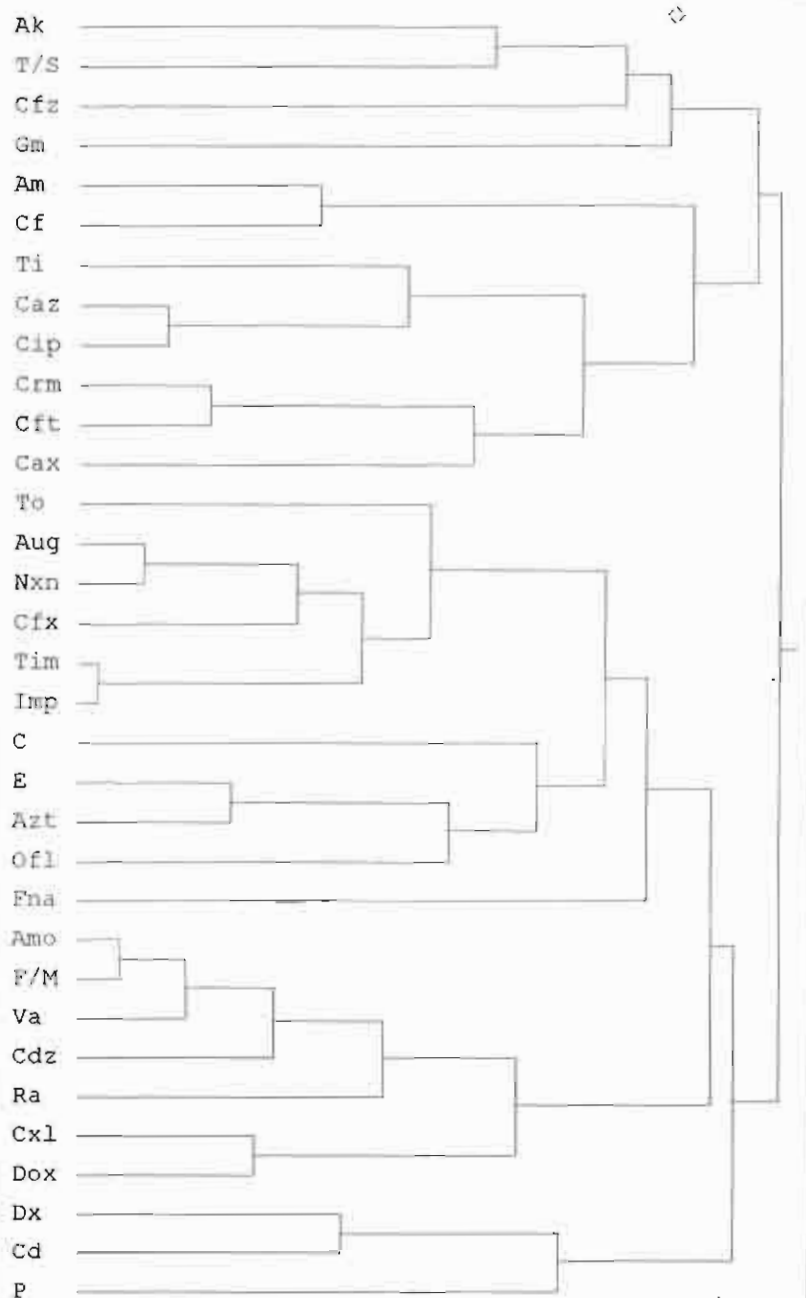
* = cepas identificadas hasta a especie

** = todas las cepas

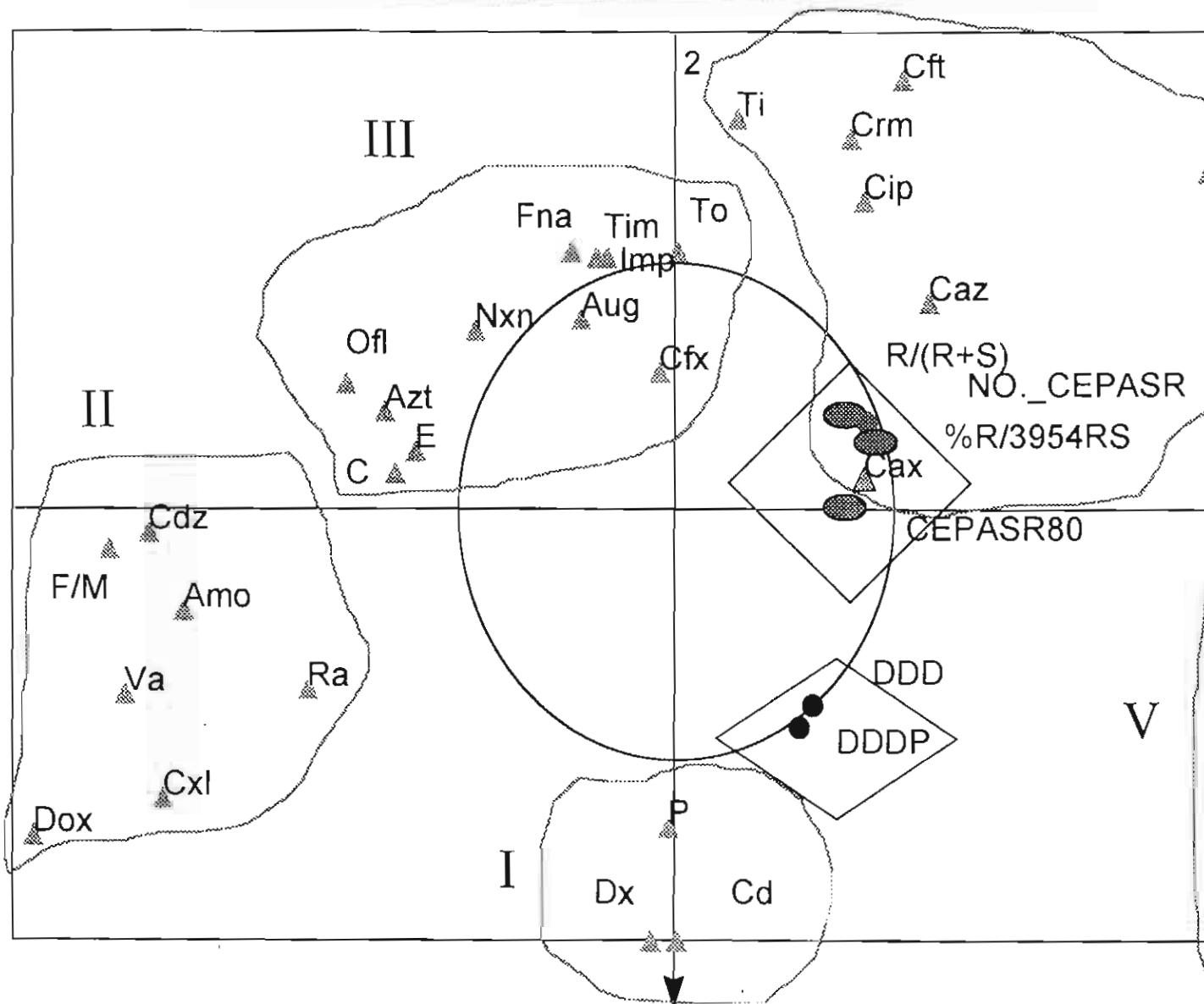
Hierarchical Clustering, Method Ward

Clustering History

Dendrogram



COMPONENTES PRINCIPALES EJE



Consumo de Abs.

CONCLUSIONES

- La naturaleza de las variables obliga al uso de Análisis M
- A primera vista no se observan patrones claros. Sin emb de Correspondencias Múltiples (ACM= permite visualiz observaciones en 6 grupos. La variable Especialidad fun discriminante.
- El ACM tambien permite visualizar estratas para cada variable y evaluar su representatividad.
- De las 858 observaciones es posible construir otras unidades Antibiótico, Cepa, Origen, Especialidad, Estación.
- El estudio de la unidad estadística Antibiótico (33 diferentes) un Análisis de Componentes Principales (PCA) permite diferentes grupos. Esto se confirma con los resultados de Conglomerados. Estos grupos pueden dividirse a su vez resistogénicos y no resistogénicos.

ESTUDIO CONFIRMATORIO PARA LA VALIDACIÓN DE UN MODELO PARA UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN HOSPITALES DE TERCER NIVEL.

Lilia Benavides¹, Hector Javier Vazquez², Alejandro Aldama² y

1 UAM-Xochimilco (benavidl@cueyatl.uam.mx),

2. UAM-Azcapotzalco (hvjv@hp9000a1.uam.mx)

OBJETIVO : Con el fin de hacer un uso racional de los antibióticos y permitir una disminución del fenómeno de la resistencia a estos fármacos, se ha planteado la necesidad de construir un modelo para el estudio multicéntrico en hospitales de tercer nivel e identificar qué variables se podrán incorporar en el diseño de un programa que permita hacer el seguimiento periódico de la resistencia a los antibióticos no sólo en cada hospital sino en cada localidad y nacionalmente.

Para esto, primero se exploran diferentes relaciones entre variables mediante el uso de técnicas multivariadas (análisis de correspondencias múltiples, análisis de componentes principales y análisis de conglomerados). Los resultados permiten establecer la jerarquía entre diferentes modalidades de las variables estudiadas e identificar grupos con características bien definidas. Por ejemplo, la relación entre los perfiles de resistencia y el consumo de antibióticos permite visualizar, en el caso de la variable Antibiótico, relaciones de las cepas resistentes y del consumo de antibiótico por paciente; identificar grupos de antibióticos con altos índices de CepasR (cepas que presentan una resistencia a los antibióticos) y altos consumos, con bajos índices de CepasR y bajos consumos. El análisis de estos permite obtener interpretaciones a posteriori.

Se propone una segunda etapa para probar un cierto número de hipótesis establecidas a priori con un estudio con base en un modelo de matrices de covarianza.

MODELO A PRIORI GENERAL

La información epidemiológica acerca de la resistencia a los antibióticos proviene de tres fuentes principales: de la vigilancia, de la investigación de brotes y de estudios prospectivos. En muy pocas ocasiones se colectan datos sobre la resistencia a los antibióticos como parte del sistema de vigilancia; cuando se llegan a reunir, son útiles para identificar las tendencias en la frecuencia de la resistencia a los antimicrobianos. Sin embargo dada la falta de una metodología integral, estos estudios no pueden utilizarse para elucidar factores asociados con la emergencia, persistencia y la transmisibilidad de las bacterias resistentes.

Con base a diversos estudios y a los conocimientos obtenidos en el presente proyecto se propone un primer modelo (figura 1) con el fin de explicar el proceso de evolución de la resistencia en las instituciones hospitalarias. Este modelo no es definitivo y no pretende cuantificar la relaciones causa-efecto. Antes de terminar la construcción de un modelo es necesario aplicar procesos iterativos que permitan validar la existencia de las relaciones entre variables mediante estudios estadísticos uní y multivariados y estudios confirmatorios Susser (1973), Hanneman (1997).

El objetivo final es obtener un modelo que describa de una manera adecuada las diferentes variables de acuerdo a sus distintas características y funciones.

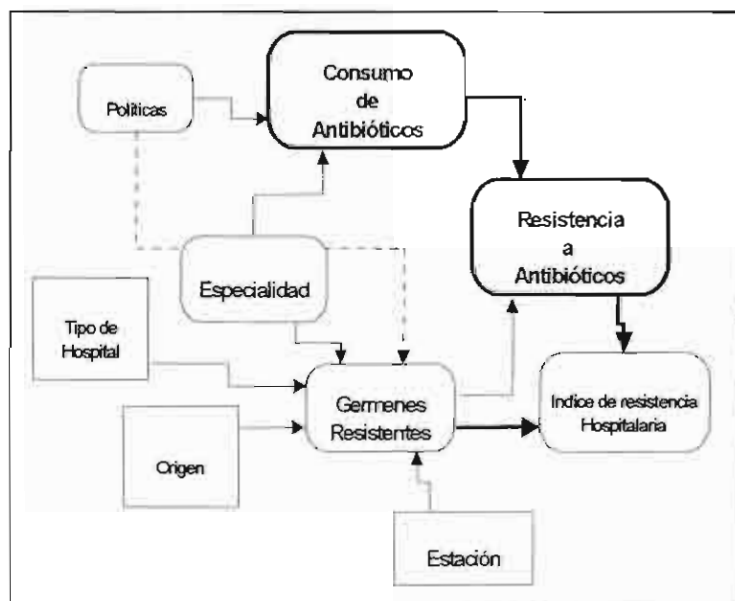


Figura 1

DATOS

Los datos provienen de un estudio fármaco epidemiológico con las siguientes características:

Tipo de estudio: observacional, descriptivo, transversal y multicéntrico.

Tamaño de la muestra: seis hospitales de los Institutos Nacionales de Salud, III nivel, ubicados en el D.F., Benavides y Aldama (1996).

Especialidades: Cardiología, Oncología, Medicina Interna, Neumología, Neurología y Pediatría.

100 casos de infección nosocomial con germen aislado correspondientes a 1994- 1995.

859 aislamientos

68 cepas distintas.

3 instancias del hospital encuestadas con cuestionario y entrevista: Comité de Control de Infecciones, laboratorio de microbiología diagnóstica y Farmacia.

Las formas de reportar la información sobre niveles de sensibilidad de los gérmenes. fueron designadas cualitativamente como: R = resistente N = no evaluado S = si evaluado
El consumo de antibióticos: en DDDp ó dosis diarias dispensadas en farmacia de cada antibiótico, por paciente egresado.

PRIMERA PHASE : ESTUDIO EXPLORATORIO¹

La primera etapa fue la de realizar un estudio de cada variable para las 859 observaciones. Algunos resultados muestran lo siguiente:

Distribución de observaciones por especialidad: Cardiología (122), Oncología (61), Medicina Interna (227), Neumología (172) Neurología (194), Pediatría (83).

Distribución de observaciones por año: año 1994 (383), año 1995 (475).

Distribución de cepas : Se detectaron 68 cepas bacterianas distintas, correspondientes a 18 géneros. 15 son Cepas responsables del 80% de resistencia:

Distribución de antibióticos : Se obtuvo información sobre sensibilidad a 50 diferentes antibióticos (Abs) la información fue predominantemente cualitativa (modalidades : Resistente, Sensibilidad media , Sensibilidad).. El consumo intrahospitalario se valoró en Dosis Diarias Dispensadas por paciente o DDDp. Del 66% (33) de los antibióticos se dispuso de información en la farmacia y en el laboratorio de microbiología y del 34% (17) sólo se obtuvo sobre dispensación (14) ó sobre resistencia (3). 38% de los Abs se dispensaron en dosis igual ó > a 1 DDDp, de éstos, el 18% presentó valores de R de 3 dígitos, 14% de 2 dígitos, 6% de un dígito y 0% sin R.

El análisis multivariado (Análisis de Correspondencias Múltiples) sobre las 859 observaciones no permite reducir el numero de variables (se obtienen 141 valores propios, 30% de la varianza se concentra en los cinco primeros). Aunque una presentación visual de los dos primeros planos, responsables del 16% de varianza, permite a primera vista clasificar las observaciones en 5 grupos. Dada la dificultad de encontrar una reducción del número de variables, se orientó el estudio hacia el análisis de las unidades estadísticas: Hospital, Cepas, Antibióticos. Unicamente se presentan los resultados del análisis multivariado del perfil de antibióticos siguiente:

¹ NB. Algunos de estos resultados se presentaron en el XII Foro Nacional de Estadística, México. Aunque estos no han sido publicados a la fecha.

Grupo	Atbs	CepasR	GensR	%R/858	DDDp	DDD
AG	Ak	24	12	5.8	9.08	113.3
AG	Gm	32	13	5.5	11.49	184.2
AG	To	20	10	3.14	0.01	0.134
AF	C	15	9	0.73	0.12	1.16
BL	Am	39	16	5.42	2.6	41.13
BL	Amo	8	7	0.25	0.93	10.62
BL	Aug	22	11	2.51	0.42	4.39
BL	Dx	12	4	1.37	10.58	127.27
BL	P	19	7	2.08	7.03	62.24
BL	Ti	21	11	4.26	0.09	0.511
BL	Tim	22	11	2.69	0.25	2.91
CP	Imp	23	10	2.66	0.381	3.04
CF	Cf	41	15	6.26	4.91	54.12
CF	Cxl	4	2	0.18	3.7	40.34
CF	Cfz	33	12	3.04	11.4	183.67
CF	Crm	32	15	3.65	0.11	0.921
CF	Cfx	25	10	2.23	1.33	21.56
CF	Cft	34	12	3.72	0.04	0.265
CF	Cax	29	13	3.09	4.17	39.87
CF	Caz	25	11	4.86	2.54	37.77
CF	Cdz	6	4	0.33	0.16	1.84
GP	Va	6	3	0.2	1.56	19.65
LS	Cd	11	3	1.39	11.17	164.2
ML	E	14	3	1.9	0.96	7.51
MB	Azt	17	9	1.19	0.11	0.898
NF	F/M	7	6	0.41	0.01	0.19
QU	Ofl	11	10	1.77	0.21	2.37
QU	Nxn	19	12	2.25	0.000	0.012
					5	
QU	Cip	26	11	4.64	1.58	12.26
SU	T/S	35	17	4.92	8.08	86.33
TE	Dox	1	1	0.03	0.51	20.27
TU	Ra	10	5	0.89	2.8	32.01
OT	Fna	13	10	1.44	0.33	1.9

Del análisis de conglomerados con los métodos de Ward, Método Jerárquico Completo, Método Jerárquico por Centroides, Método Jerárquico por Promedios, resultan asociados

los siguientes antibióticos: (Ak-Gm), (Caz-Cip), (Crm,Cip), (Aug, Tin, Imp, Nxn), (Azt, Ofi, Fna), (Dx, Cd), (Amo, Va), (Cdz, F/M), (Ra, Cxl, Dox). Figura 2a.

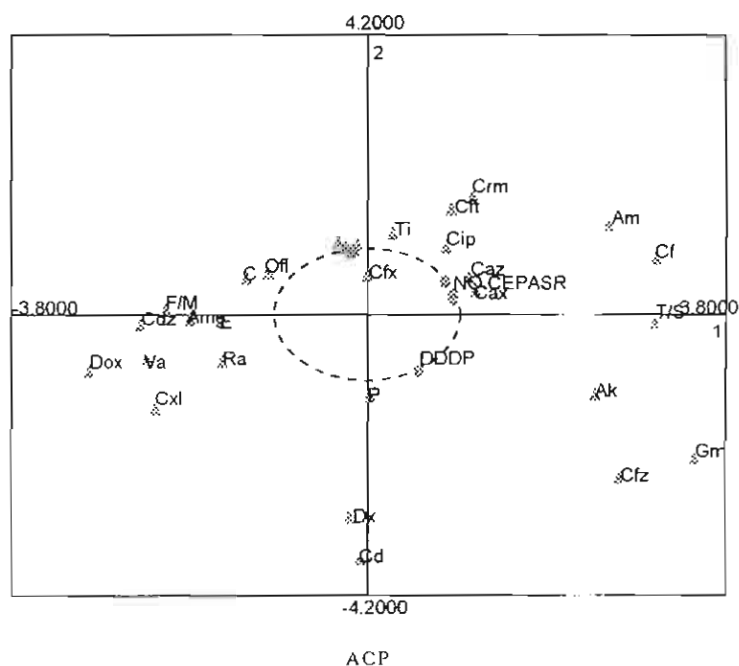
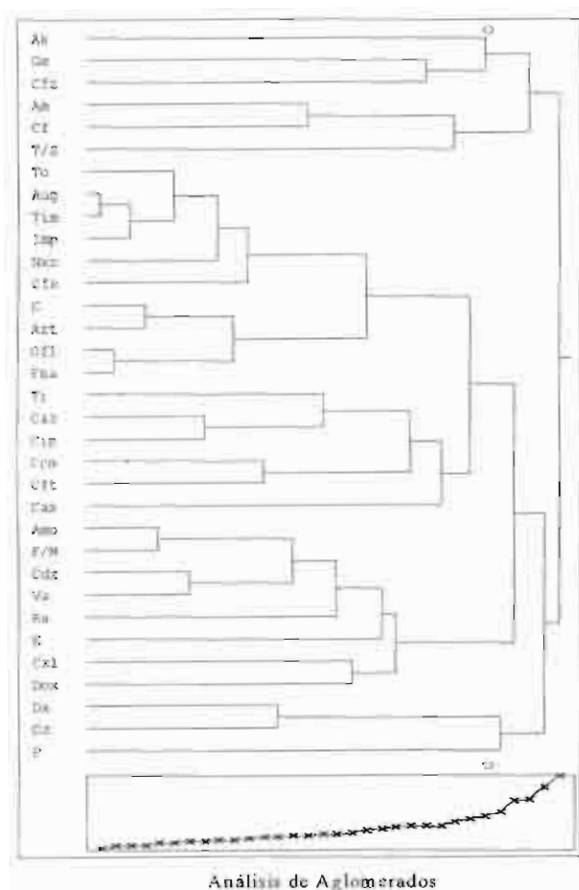


Figura 2

Como se puede observar visualmente es posible identificar grupos de antibióticos. Los grupos asociados parecen resultar del efecto de dos variables principales: Número de cepas resistentes o % de resistencia con respecto a la muestra total y las DDDp. Resultando 4 grupos identificados por los dos metodos multivariados.

Grupo 1: Ak (Amikacina), Gm (Gentamicina), Caz (Ceftazidima)-Cip (Ciprofloxacina) con un % elevado de r's y de consumo de antibióticos

Grupo 2: Crm (Cefuroxima)-Cft (Cefotaxima), Aug (Amox/ac.clavulánico)-Tin (Ticr/ac. calvulánico)-Imp (Imipenem)-Nxn (Norfloxacina) con un % bajo de r's y de consumo de antibióticos.

Amo (Amoxicilina)-Va (Vancomicina)-Cdz (Cefodizima)-FM (Nitrofurantoína)-Ra (Rifampicina)-Cxl (Cefadroxilo)-Dox (Doxicilina) con un porcentaje bajo de consumo de antibióticos

Grupo 3: Dx (Dicloxacilina)-Cd (Clindamicina) con un consumo elevado de antibióticos y un % bajo de r's.

SEGUNDA FASE: ESTUDIO CONFIRMATORIO MEDIANTE EL ANALISIS DE MATRICES DE COVARIANZA:

Dentro del análisis estructural de matrices de covarianza se integran dos puntos de vista:

- el análisis de variables latentes (o no observables), usado en psicología, en donde se considera que las variables directamente observadas son el reflejo o el efecto, de otras variables no directamente observables. Estas últimas representan conceptos más generales.

- los modelos estructurales que buscan representar y estimar relaciones de causalidad entre las variables; un sistema de ecuaciones lineales es una de las representaciones mas usadas, el caso más simple es el de una sola ecuación. Este caso corresponde a la regresión múltiple.

En una primera etapa se usaron los métodos multivariados: Análisis de Componentes Principales y Análisis de Correspondencias con el fin de reducir la cantidad de información y resumir un conjunto de variables en un número reducido de factores. El número de factores y su interpretación se decide *a posteriori* en función de algunos indicadores geométricos y algunas reglas empíricas. Esta representación reducida puede ser considerado, como un modelo en donde todas las relaciones entre variables son posibles.

MODELO FACTORIAL GENERAL

Este modelo puede escribirse de manera muy general como

$$X = \Lambda \xi + \varepsilon$$

donde

X = es el vector de variables observadas

ξ = es el vector de variables latentes

ε = el vector de términos de error

Λ = es la matriz de contribuciones (en el caso de la figura esto corresponde a cuatro variables observadas y a dos variables latentes).

Se incluyen únicamente las variables: DDDp.(dosis diarias dispensadas por paciente) y DDD (dosis dispensadas diarias, Num de Géneros de cepas R, Num de Cepas R y % de R's en la muestra.

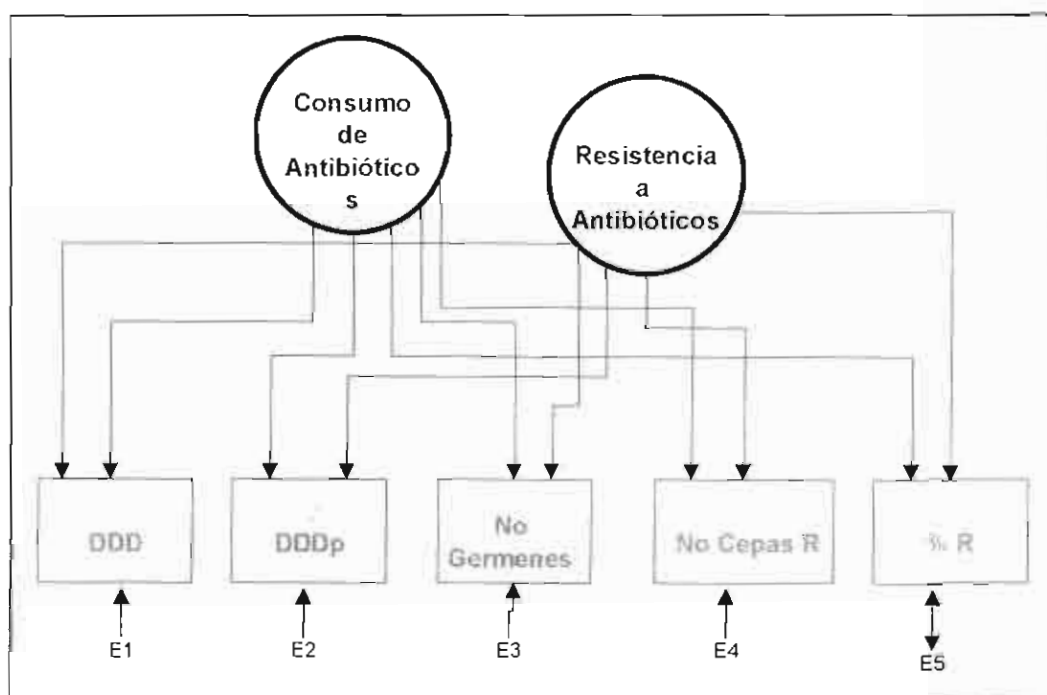


Figura 3

MODELO FACTORIAL RESTRINGIDO

En la fase de estudio confirmatorio se desea probar hipótesis establecidas *a priori*. En este caso se deben confrontar los datos observados con hipótesis con base en la estructura de relaciones entre las variables observadas o factores. Esta estructura se representa en forma matricial. Las hipótesis a probar pueden provenir de otros estudios experimentales o teóricos. Las relaciones entre variables observadas o latentes se establecen de tal manera que cada variable observada se relacione a una sola variable latente. Por ejemplo en nuestro caso podemos suponer la existencia de dos variables latentes: **1) cantidad de antibióticos y 2) desarrollo de la resistencia a estos que suponemos independientes se miden cada una por dos conjuntos de informaciones.**

Cantidad de antibióticos : DDDp.(dosis diarias dispensadas por paciente) y DDD (dosis dispensadas diarias.

Desarrollo de la resistencia : Num de Géneros de cepas R, Num de Cepas R y % de R's en la muestra.

Este modelo restringido (Figura 4) es un caso particular del modelo anterior (presentado en la Figura 3) Este puede representarse igualmente mediante la ecuación, pero la matriz Λ tiene un cierto número de coeficientes nulos. El principio del cálculo consiste en comparar la matriz de covarianza S entre las variables observadas X y la matriz teórica correspondiente Σ dada por la ecuación :

$$\Sigma = \Lambda\Phi\Lambda' + \Psi$$

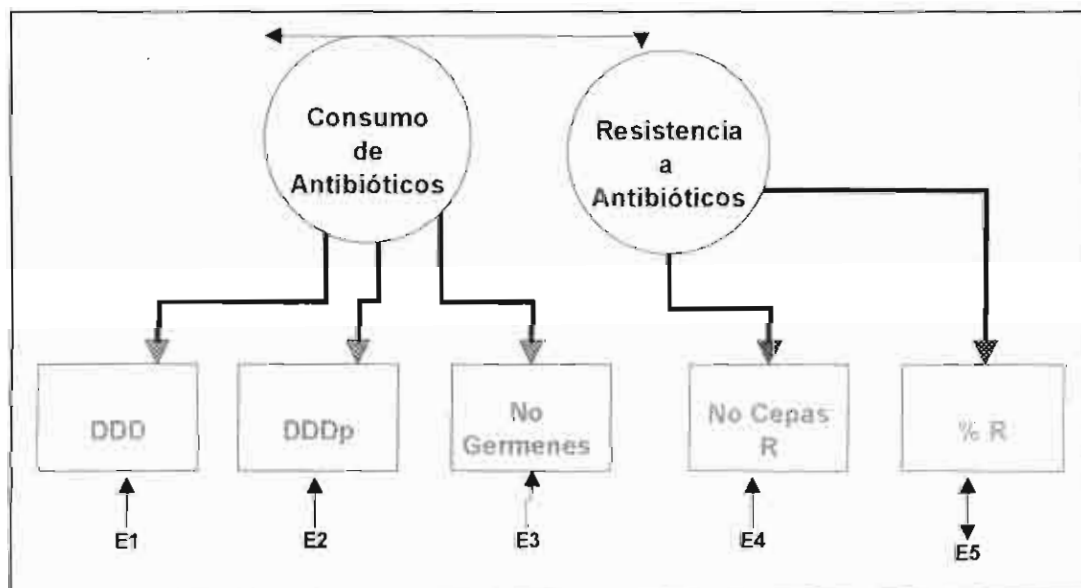


Figura 4

PRINCIPALES RESULTADOS SEGUNDA FASE:

PROGRAMA EN EQS

```
1  /TITLE
2  antib
3  /SPECIFICATIONS
4  DATA='ANTB..ESS'; VARIABLES= 5; CASES=33;
5  METHODS=ML,ROBUST;
6  MATRIX=RAW;
7  /LABELS
8  V1=NumCepas; V2=NumGenR; V3=%R; V4=DDDp; V5=DDD;
9  /EQUATIONS
10 V1 = + *F1 + E1;
11 V2 = + *F1 + E2;
12 V3 = + *F1 + E3;
13 V4 = + *F2 + E4;
14 V5 = + *F2 + E5;
```

```

15 /VARIANCES
16 F1 = *;
17 F2 = *;
18 E1 = *;
19 E2 = *;
20 E3 = *;
21 E4 = *;
22 E5 = *;
23 /COVARIANCES
24 /OUTPUT
25 derivatives;
26 gradients;
27 Inverted Information Matrix;
28 Parameter estimates;
29 residual matrix;
30 covariance matrix;
31 standard errors;
32 weight matrix;
33 LMTEST;
34 WTEST;
35 listing;
36 data='EQSOUT&&.ETS';
37 /END

```

MATRICES

COVARIANCE MATRIX TO BE ANALYZED:

5 VARIABLES (SELECTED FROM 5 VARIABLES) BASED ON 33 CASES.

			NUMCEPAS	NUMGENR	%R	DDDP	DDD
			V 1	V 2	V 3	V 4	V 5
NUMCEPAS	V	1	114.047				
NUMGENR	V	2	40.718	18.127			
%R	V	3	17.385	6.368	3.394		
DDDP	V	4	10.735	1.009	2.253	15.202	
DDD	V	5	148.733	13.091	30.413	209.898	3042.191

BENTLER-WEEKS STRUCTURAL REPRESENTATION:

NUMBER OF DEPENDENT VARIABLES = 5
 DEPENDENT V'S : 1 2 3 4 5

NUMBER OF INDEPENDENT VARIABLES = 7
 INDEPENDENT F'S : 1 2
 INDEPENDENT E'S : 1 2 3 4 5

3RD STAGE OF COMPUTATION REQUIRED 1889 WORDS OF MEMORY.
 PROGRAM ALLOCATE 100000 WORDS

DETERMINANT OF INPUT MATRIX IS 0.48404E+06

MAXIMUM LIKELIHOOD SOLUTION (NORMAL DISTRIBUTION THEORY)
CASE CONTRIBUTION TO PARAMETER VARIANCES (IN DESCENDING
ORDER)

CASE	15=	325.893	39.97%	CASE	2=	301.796	37.01%
CASE	8=	57.610	7.07%	CASE	23=	28.974	3.55%
CASE	1=	25.971	3.19%	CASE	30=	23.821	2.92%
CASE	18=	5.742	0.70%	CASE	9=	5.464	0.67%
CASE	27=	5.015	0.62%	CASE	10=	3.936	0.48%
CASE	4=	3.773	0.46%	CASE	31=	2.758	0.34%
CASE	16=	2.327	0.29%	CASE	13=	2.306	0.28%
CASE	17=	2.063	0.25%	CASE	28=	1.940	0.24%
CASE	24=	1.822	0.22%	CASE	25=	1.769	0.22%
CASE	6=	1.641	0.20%	CASE	26=	1.548	0.19%
CASE	3=	1.452	0.18%	CASE	21=	1.216	0.15%
CASE	11=	1.189	0.15%	CASE	7=	1.015	0.12%
CASE	33=	0.810	0.10%	CASE	12=	0.624	0.08%
CASE	22=	0.544	0.07%	CASE	29=	0.522	0.06%
CASE	20=	0.483	0.06%	CASE	14=	0.446	0.05%
CASE	19=	0.370	0.05%	CASE	32=	0.273	0.03%
CASE	5=	0.253	0.03%				

RESIDUAL COVARIANCE MATRIX (S-SIGMA) :

		NUMCEPAS	NUMGENR	%R	DDDP	DDD
		V 1	V 2	V 3	V 4	V 5
NUMCEPAS	V 1	0.000				
NUMGENR	V 2	0.000	0.000			
%R	V 3	0.000	0.000	0.000		
DDDP	V 4	10.735	1.009	2.253	0.000	
DDD	V 5	148.733	13.091	30.413	0.000	0.000

AVERAGE ABSOLUTE COVARIANCE RESIDUALS = 13.7489
AVERAGE OFF-DIAGONAL ABSOLUTE COVARIANCE RESIDUALS = 20.6234

STANDARDIZED RESIDUAL MATRIX:

		NUMCEPAS	NUMGENR	%R	DDDP	DDD
		V 1	V 2	V 3	V 4	V 5
NUMCEPAS	V 1	0.000				
NUMGENR	V 2	0.000	0.000			
%R	V 3	0.000	0.000	0.000		
DDDP	V 4	0.258	0.061	0.314	0.000	
DDD	V 5	0.253	0.056	0.299	0.000	0.000

AVERAGE ABSOLUTE STANDARDIZED RESIDUALS = 0.0827
AVERAGE OFF-DIAGONAL ABSOLUTE STANDARDIZED RESIDUALS = 0.1240

GOODNESS OF FIT SUMMARY

INDEPENDENCE MODEL CHI-SQUARE = 208.252 ON 10 DEGREES OF FREEDOM
INDEPENDENCE AIC = 188.25202 INDEPENDENCE CAIC = 163.28694
MODEL AIC = 3.94553 MODEL CAIC = -3.54399

CHI-SQUARE = 9.946 BASED ON 3 DEGREES OF FREEDOM
PROBABILITY VALUE FOR THE CHI-SQUARE STATISTIC IS 0.01903

THE NORMAL THEORY RLS CHI-SQUARE FOR THIS ML SOLUTION IS

8.608.

SATORRA-BENTLER SCALED CHI-SQUARE = 3.2103
PROBABILITY VALUE FOR THE CHI-SQUARE STATISTIC IS 0.36033
BENTLER-BONETT NORMED FIT INDEX= 0.952
BENTLER-BONETT NONNORMED FIT INDEX= 0.883
COMPARATIVE FIT INDEX (CFI) = 0.965
ROBUST COMPARATIVE FIT INDEX = 0.999

MEASUREMENT EQUATIONS WITH STANDARD ERRORS AND TEST STATISTICS (ROBUST STATISTICS IN PARENTHESES)

NUMCEPAS=V1 = 22.377*F1 + 1.000 E1
.000
:00000000.000
(.018)
(1241.726)
NUMGENR =V2 = 8.196*F1 + 1.000 E2
.795
10.306
(.619)
(13.242)
%R =V3 = 3.499*F1 + 1.000 E3
.357
9.798
(.221)
(15.822)
DDDP =V4 = .750*F2 + 1.000 E4
.094
8.000
(.088)
(8.517)
DDD =V5 = 10.349*F2 + 1.000 E5
1.356
7.630
(1.692)
(6.118)

MAXIMUM LIKELIHOOD SOLUTION (NORMAL DISTRIBUTION THEORY) STANDARDIZED SOLUTION:

NUMCEPAS=V1 = .987*F1 + .159 E1
NUMGENR =V2 = .907*F1 + .421 E2
%R =V3 = .895*F1 + .446 E3
DDDP =V4 = 1.000*F2 + .000 E4
DDD =V5 = .976*F2 + .218 E5

CONCLUSIONES DE LA PRIMERA FASE:

Los resultados han permitido comprender la jerarquía entre diferentes modalidades de las variables estudiadas e identificar grupos con características bien definidas. Con esto es posible visualizar, en el caso de la variable Antibiótico, relaciones cepas resistentes y consumo de antibiótico por paciente. Por ejemplo de la figura 2 (ACP), se puede observar un grupo a la derecha de antibióticos con altos índices de CepasR y altos consumos, mientras que del lado izquierdo se encuentra un grupo con bajos índices de CepasR y bajos consumos.

CONCLUSIONES DE LA SEGUNDA FASE:

Los resultados preliminares permiten aceptar el modelo restringido propuesto (Figura 3). Esto permite aceptar la hipótesis a priori descrita inicialmente. Claro esta, este modelo es muy simple, pero constituye la primera etapa para generar un modelo completo, de acuerdo al presentado en la figura 1.

BIBLIOGRAFIA:

Benavides P. L. *et al* (1996). *Estudio Multicéntrico sobre Resistencia a los Antibióticos en Hospitales de Tercer Nivel en el Distrito Federal*. XI Foro Nacional de Estadística, México.

Hanneman, R. A. (1997) *Multivariate Analysis Course*, University of California, Riverside.
(<http://wizard.ucr.edu/~rhannema/soc203a/diagram.html>)

Lebart L. *et al* (1984) *Multivariate Descriptive Analysis*, New York, Wiley.

Suser, M (1973). *Causal Thinking in Health Sciences: Concepts and Strategies in Epidemiology*. New York, Oxford University Press.

ANEXO D

EL MEJORAMIENTO CONTINUO DE LA CALIDAD Y EL MONITOREO
INTRAHOSPITALARIO DE LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS
ANTIBIOTICOS. **Benavides-Plascencia, Lilia***, **Ricardo Gasca- Pineda****
Depto. Sistemas Biológicos,UAM-Xochimilco CISS,INSP,Cuernavaca,**
Mor.

Desde 1994 cuando se realizó el taller "Resistencia antimicrobiana en hospitales: estrategias para mejorar el uso de antimicrobianos y prevenir la transmisión nosocomial de los microorganismos resistentes a los antimicrobianos" realizada en Atlanta, E.U.A¹ se contempló a la detección y al reporte oportuno de los cambios en la resistencia a los antibióticos de los gérmenes nosocomiales, como objetivos importantes de las estrategias institucionales para optimizar el uso de los antibióticos. En un estudio realizado por nosotros en hospitales del área metropolitana, pudimos detectar problemas en todas las instancias involucradas en el monitoreo de la sensibilidad bacteriana a los antibióticos, lo que redundó en una falta de credibilidad en los datos emitidos por estas instituciones. OBJETIVO Presentar una propuesta de mejoramiento del proceso de monitoreo intrahospitalario de los gérmenes resistentes a los antibióticos. METODOLOGÍA Estudio descriptivo, transversal, retrolectivo y multicéntrico en 7 hospitales del D. F., con 4 instrumentos para captar la información (en Comité de Infecciones, en el de Uso de antibióticos, en su caso; en el Laboratorio de Microbiología Clínica y en la Farmacia del Hospital) y Técnicas para el Mejoramiento Continuo de la Calidad². RESULTADOS Al visitar los hospitales en estudio detectamos irregularidades a lo largo del proceso de monitoreo de la resistencia a los antibióticos que involucraban a los comités de Infecciones y de Uso de Antibióticos, al laboratorio de Microbiología Clínica, a la dispensación de antibióticos y al personal médico y de enfermería responsable del paciente infectado. Se propone un modelo alrededor del cual, cada hospital desarrolle un Programa de Mejoramiento de la Calidad que resulte en un monitoreo de la resistencia bacteriana a los antibióticos más representativo y confiable, para que la información obtenida en cada institución sea útil tanto a nivel local como nacional (alimentada a la RHOVE). BIBLIOGRAFIA.¹ JAMA 275:234-240;²

ANTECEDENTES

En 1996 realizamos un estudio multicéntrico sobre uso de antibióticos y resistencia a estos fármacos en las bacterias nosocomiales, en seis hospitales de III nivel de atención en el D.F. A lo largo de la investigación detectamos problemas en los procesos de monitoreo de la resistencia bacteriana a los antibióticos que llevaban a cabo estas instituciones, los cuales influían en la calidad de la información emitida. En la actualidad existen programas computarizados para la captura de la información sobre sensibilidades a los antibióticos tanto al nivel mundial, como el WHONET ó locales como el RHOVE que facilitan en gran medida la recolección de la información. Por esto se considera inaplazable mejorar la calidad de los datos emitidos por los hospitales sobre este aspecto, de tal manera que se garantice la credibilidad y la utilidad posterior de los mismos.

METODOLOGÍA

La información fue recabada en 4 formatos a través de entrevistas a las personas responsables de: la subdirección médica del hospital, el Comité de Infecciones, el Comité de Uso de Antibióticos en su caso, el laboratorio de bacteriología clínica y la farmacia del hospital. Las entrevista permitió efectuar una observación directa del proceso de monitoreo intrahospitalario de la resistencia a los antimicrobianos así como de la dispensación de estos fármacos en la farmacia, más allá de los aspectos contemplados en los cuestionarios.

RESULTADOS

PROCESO DE MONITOREO DE LA RESISTENCIA

Con base a la información obtenida y a las observaciones directas del proceso, podríamos definir un esquema básico para el monitoreo de la resistencia bacteriana a los antibióticos que se sigue en los hospitales estudiados. En todos los casos comprende 4 instancias que realizan más o menos las mismas actividades:

- En el enfermo infectado

Detección de la infección, que se realiza según la circunstancia o la institución, por el médico de guardia, el médico responsable del paciente, el infectólogo y por la enfermera del Comité de Infecciones.

Toma y transporte de muestras, efectuada por el médico tratante o por la enfermera.

- **En el laboratorio de microbiología clínica**
Aislamiento, identificación y valoración de la sensibilidad del (os) microorganismo(s) responsable(s) de la infección.
Registro, comunicación y difusión de los resultados del laboratorio.
- **Los Comités de Infecciones y de Uso de Antibióticos.**
Identificación de casos de infección, registro de casos y de resultados del laboratorio de los gérmenes aislados. Análisis de resultados y difusión de éstos a las diferentes instancias. Colaboración con otros niveles de atención en la elaboración de lineamientos para el uso de los antimicrobianos, con base a los resultados reportados por el laboratorio sobre los niveles de sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos utilizados.
- **La farmacia del hospital.**
Adquisición, almacenamiento y dispensación de antibióticos. Registro de insumos y consumos.

PROBLEMAS DETECTADOS EN CADA INSTANCIA

Detección de la infección nosocomial. Con relación a esta etapa pudimos identificar carencias tanto de personal como de acciones que deberían de contemplarse y no se realizan o se hacen pero de manera inadecuada:

- Un número reducido de infectólogos en los hospitales.
- Insuficiente supervisión por parte de los infectólogos ó de los médicos responsables, de la detección de la infección nosocomial.
- Educación insuficiente del personal médico y de enfermería para el llenado apropiado de los registros del paciente.
- Entrenamiento insuficiente del personal médico y de enfermería para la toma y el transporte adecuado de todo tipo de muestras.

Procesamiento de muestras. Aún cuando todas las etapas del proceso son importantes, esta etapa resulta particularmente decisiva de la calidad de los resultados del monitoreo de la sensibilidad bacteriana a los antimicrobianos dentro de la institución hospitalaria. En esta instancia las fallas detectadas variaron en un rango amplio entre instituciones, así, mientras que en algunos hospitales se cuenta con una buena infraestructura física y personal para el trabajo del laboratorio, en otras las carencias fueron grandes y afectaban la calidad de los servicios proporcionados por el laboratorio. Las principales fallas fueron:

- Una deficiente organización para la transportación, recepción e identificación de muestras.
- Tecnología insuficiente para el aislamiento e identificación hasta especie, de todo tipo de gérmenes.
- Tecnología insuficiente para la valoración de todo tipo de antimicrobianos.
- No hay conciencia de la necesidad de registrar cuantitativamente los datos de sensibilidad de las diferentes cepas a cada antimicrobiano.

- Falta de estandarización de técnicas y procedimientos.
- Carencia de un sistema de mantenimiento continuo de la calidad interno y/o externo, en el laboratorio.

Comités intrahospitalarios de Infecciones y de Uso de antimicrobianos. En este rubro las diferencias entre hospital y hospital fueron aún mayores. Se reportaron y observaron diferencias entre las funciones específicas de cada comité y las que realmente llevan a cabo.

- Falta de estandarización y precisión en el registro de casos.
- Carencia de Comités de Uso de Antibióticos y en los casos en que existen no todos llevan a cabo las funciones que se requiere que realice este tipo de comités.
- Los Comités de Infecciones no siempre analizan y difunden la información sobre los perfiles de sensibilidad de los gérmenes aislados, con la amplitud, periodicidad y precisión requeridas.
- Existen casos de incompatibilidad de funciones entre comités de una misma institución.

Dispensación de antibióticos. Este rubro es el menos favorecido y el que denotó una necesidad mayor de intervención para lograr un uso racional de antimicrobianos y una optimización de los recursos de las instituciones de salud.

- La adquisición de los antibióticos por la farmacia se hace frecuentemente sin la participación de los Comités de Uso de antibióticos y de los infectólogos del hospital.
- El personal de la farmacia no tiene la información necesaria para manejar adecuadamente los diferentes tipos de fármacos.
- La organización en la dispensación de los antimicrobianos en general no garantiza el uso adecuado de estos fármacos, ya que se solicita lo que no hay en existencias y no se utiliza lo existente en almacén.
- Existe una falta generalizada de control de la utilización de los medicamentos. Una vez que salen de la farmacia a piso los antimicrobianos, no se conoce cuántos se usan, cuántos se quedan en piso, cuántos caducan sin ser utilizados y cuántos se pierden.
- La organización interna de la farmacia no contempla en general, el registro preciso y actualizado de insumos y consumos de antibióticos de manera periódica y al menos por unidades de servicio.

CONCLUSIONES

Ante este panorama lo que consideramos impostergable es la instrumentación de un sistema de mejoramiento de la calidad que contemple todas los aspectos involucrados en el proceso de seguimiento intrahospitalario de la resistencia a los antibióticos. Los laboratorios de los hospitales y los laboratorios de referencia independientes deben de encaminarse a conjuntar esfuerzos. Pueden ser más fuertes o más débiles al compararse unos con otros pero tenderán a parecerse o bien a asociarse para proporcionar un mejor servicio en el futuro. Pero mientras esto suceda, los laboratorios del hospital deberán decidir si contratan los servicios de los laboratorios de referencia, se asocian con ellos o se convierten ellos en un laboratorio de referencia (85).

La falta de recursos puede estar limitando los servicios de una institución, pero si se hace una utilización adecuada de los disponibles, la calidad de los mismos será mejor. Es el caso del muestreo de las infecciones nosocomiales. Aún cuando el personal de enfermería asignado a los Comités de Infecciones sea reducido, si se calcula una muestra estadísticamente representativa, la tasa de infecciones detectada y los perfiles de sensibilidad de los gérmenes aislados serán reales y útiles. Si el muestreo no es adecuado se favorece la pérdida de recursos, el incremento en los tiempos de espera para el diagnóstico fundamentado y el daño consecuente para el paciente. Cuando se realiza una identificación errónea o no se lleva a cabo, se prolonga la espera para la terapia específica y se aumenta el riesgo para el enfermo. Al no valorar todos los antibióticos utilizados en cada institución, no se dispone de información valiosa e imprescindible para la elección racional de los antimicrobianos existentes en la farmacia del hospital por el cuerpo médico del mismo. El carecer de información cuantitativa sobre la sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos no permite la detección de la emergencia y evolución de las resistencias a este tipo de fármacos, lo que impide la intervención oportuna para tratar de modularlas.

Las instituciones responsables de la atención a la salud deben tender a proporcionar servicios con mayor cobertura, adecuación y a un costo razonable, en esta época de restricciones presupuestales por la que atraviesan. Esto, aunado al gran problema que actualmente representa el uso inadecuado de los antibióticos con el consecuente aumento en la resistencia de los gérmenes a estos fármacos, hace necesaria la instrumentación de sistemas efectivos de Control de Calidad en el ámbito hospitalario mexicano.

Detección de la infección y toma de muestras

- ♦ La detección de la infección, se realiza según la circunstancia o la institución, por el médico de guardia, el médico infectólogo y por la enfermera del Comité de Infecciones.
- ♦ La toma y transporte de muestras, efectuada por el médico tratante o por la enfermera.

El laboratorio de microbiología clínica

- ♦ El aislamiento, identificación y valoración de la sensibilidad del (os) microorganismo(s) responsable(s) de la infección.
- ♦ El registro, la comunicación y la difusión de los resultados del laboratorio.

Los Comités de Infecciones y de Uso de Antibióticos.

- ♦ La identificación de casos de infección, registro de casos y de los resultados del laboratorio de los gérmenes aislados.
- ♦ Análisis de la información obtenida y difusión de ésta a las diferentes instancias.
- ♦ La colaboración con otros niveles de atención en la elaboración de lineamientos para el uso de los antimicrobianos reportados por el laboratorio sobre los niveles de sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos utilizados.

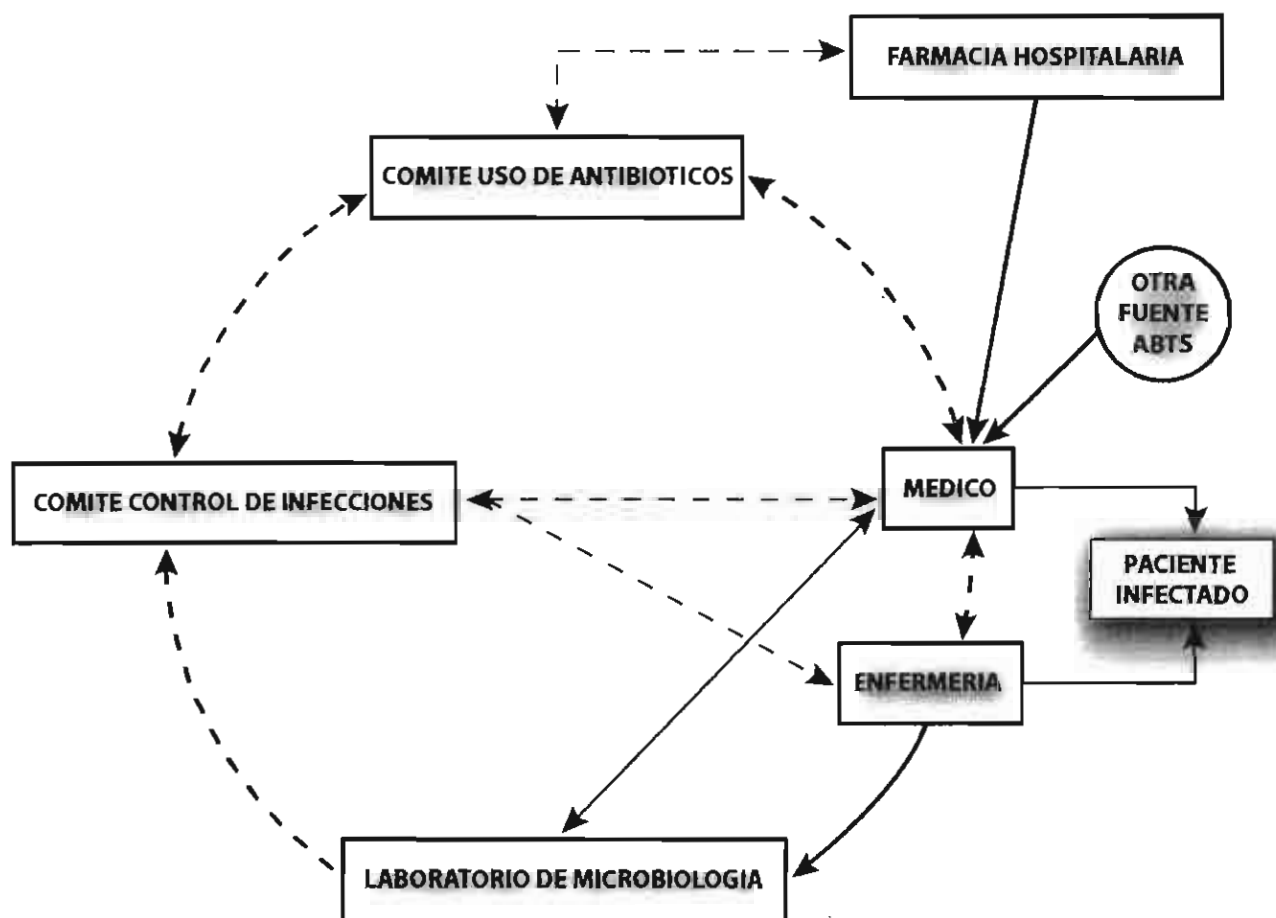
La farmacia del hospital.

- ♦ Adquisición, almacenamiento y dispensación de antibióticos
- ♦ Registro de insumos y consumos de antibióticos

**CONTROL DE CALIDAD EN EL PROCESO DE MONITOREO DE LA
RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS**

ETAPA	PROPUESTAS DE MEJORAMIENTO
DETECCION DE LA INFECCION	Supervisión por el infectólogo
	Educación del cuerpo médico y de enfermería en el registro adecuado de los datos del paciente
TOMA DE MUESTRAS	Entrenamiento del personal médico y de enfermería para la toma y el transporte de todo tipo de muestras
PROCESAMIENTO DE MUESTRAS	Organización del laboratorio para la adecuada tranportación, recepción e identificación de las muestras recibidas.
	Disponibilidad de técnicas para el aislamiento e identificación hasta especie, de todo tipo de gérmenes.
	Disponibilidad de técnicas para la valoración de todo tipo de antimicrobianos.
	Valoración de todos los antimicrobianos usados en esa institución.
	Normalización de la batería de antimicrobianos que se evalúa en el hospital con respecto a las otras instituciones nacionales a fines de comparación de resultados (RHOVE)
	Registro cuantitativo de los valores de sensibilidad obtenidos.
	Estandarización de técnicas y procedimientos.
	Establecimiento de un sistema de mantenimiento continuo de la calidad interno y/o externo.
COMITES DE INFECCIONES Y DE USO DE ANTIBIOTICOS	Estandarización y precisión en el registro de casos.
	Actitud de colaboración entre los miembros de los distintos comités e instancias intra y extra hospitalarias.
	Cumplimiento de las funciones específicas de cada Comité.
FARMACIA DE HOSPITAL	Adquisición racional de antibióticos.
	Educación del personal de la farmacia en el manejo adecuado de los medicamentos.
	Dispensación dosificada de medicamentos.
	Registro preciso y actualizado de medicamentos dispensados al menos por unidad de servicio.
	Seguimiento de utilización de medicamentos en piso y control de excedentes para su reutilización.
	Comunicación entre farmacia y usuarios para optimizar el uso de los insumos.

PROGRAMA INTEGRAL DE USO RACIONAL DE ANTIBIOTICOS



POLITICAS EXTRAHOSPITALARIAS

Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México

Lilia Benavides-Plascencia, M en C,⁽¹⁾ Alejandro Leonardo Aldama-Ojeda, M en C,⁽²⁾
Héctor Javier Vázquez, Dr en C.⁽²⁾

Benavides-Plascencia L, Aldama-Ojeda AL, Vázquez HJ.
Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos
y perfiles de resistencia bacteriana
en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México.
Salud Publica Mex 2005;47:219-226.

Benavides-Plascencia L, Aldama-Ojeda AL, Vázquez HJ.
Surveillance of antibiotic utilization
and bacterial resistance profiles
in tertiary level hospitals in Mexico City.
Salud Publica Mex 2005;47:219-226.

Resumen

Objetivo. Determinar los niveles de uso de antibióticos y el perfil de resistencia de las bacterias nosocomiales, e identificar y proponer estrategias para disminuir la resistencia a los antibióticos. **Material y métodos.** Estudio descriptivo, retroactivo (1994-1995), hecho en seis hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. **Resultados.** La resistencia del grupo hospitalario fue de 86%, mientras que el consumo total de antibióticos por institución varió entre 44 y 195 dosis diarias definidas/100 camas-día. **Conclusiones.** Se identificaron los elementos para instrumentar un sistema de vigilancia integral que mejore el uso de antibióticos y la valoración de la resistencia bacteriana.

Palabras clave: antibióticos; resistencia microbiana a las drogas; México

Abstract

Objective. To identify the levels of antibiotic utilization and the resistance profiles of nosocomial bacteria, as well as the strategies to diminish resistance to antibiotics. **Material and methods.** A descriptive, retrospective (1994-1995) study was conducted in six tertiary level hospitals in Mexico City. **Results.** A total of 86% antibiotic resistance was observed in these hospitals. The overall consumption of antibiotics per hospital ranged between 44 and 195 Defined Daily Doses/100 day-beds. **Conclusions.** We identified the components to frame an integral surveillance system aimed at improving the use of antibiotics and the quality of the bacterial resistance assessment in these hospitals.

Key words: antibiotics; resistance microbial; Mexico

(1) Departamento de Sistemas Biológicos, DCBS, UAM-X Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, México, DF, México.

(2) Departamento de Sistemas, DCBS, UAM-A, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Azcapotzalco, México, DF, México.

Fecha de recibido: 1 de julio de 2004 • Fecha de aprobado: 11 de abril de 2005

Solicitud de sobretiros: Lilia Benavides Plascencia, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Dirección de Ciencias Biológicas y de la Salud
Calzada del Hueso 1100, colonia Villa Quilicura, 04960 México, DF, México.

Correo electrónico: benavid@correo.xoc.uam.mx

El problema de la resistencia a los antibióticos es global, complejo, incluye un gran número de especies bacterianas de importancia médica y es de difícil control por su multicausalidad. El consumo masivo de antibióticos en los últimos 50 años ha creado un ambiente favorable a la selección de bacterias que soportan los efectos tóxicos de los antimicrobianos.¹ Los cambios en la ecología de las infecciones nosocomiales observadas en los hospitales desde la introducción de los agentes antimicrobianos han sido ampliamente documentados.² Entre los factores que han contribuido al aumento de la resistencia a los antibióticos están la concentración de la población en centros urbanos, el inadecuado control de las infecciones en los hospitales, la tendencia a internar en hospitales a los pacientes seriamente enfermos, la migración masiva a través de las regiones del globo y el uso inadecuado de los antibióticos, entre otros.³

Las bacterias patógenas de la época preantibiótica eran raramente resistentes.⁴ Actualmente 70% de las bacterias responsables de las infecciones nosocomiales son resistentes al menos a uno de los antibióticos más comúnmente utilizados para tratarlas.⁵ El uso irracional de los antimicrobianos ha contribuido al aumento en la resistencia bacteriana.⁶ Las bacterias se adaptan rápidamente a las condiciones de su medio, aun en la presencia de estos fármacos. Los antibióticos difieren de los otros medicamentos porque no sólo ejercen un efecto terapéutico sino que alteran también la ecología de la microflora del cuerpo y del medio externo.⁷ La gran capacidad adaptativa de las bacterias es el resultado del efecto combinado de rápidos índices de crecimiento, de mutaciones genéticas y de la selección de las mismas, así como de su habilidad para intercambiar material genético horizontalmente.^{8,9}

En las últimas dos décadas se han incrementado las investigaciones para explorar las causas y las formas de controlar o prevenir la resistencia a los antibióticos. Los estudios del uso de antibióticos y la resistencia bacteriana a los antimicrobianos asociada al uso se han encontrado con problemas que se relacionan con los métodos para investigarlos.^{10,11} Estudios con base en diseños epidemiológicos tradicionales demostraron distintos grados de asociación entre la resistencia a un antibiótico particular y sus niveles de consumo.¹²⁻¹⁷ Sin embargo, el fenómeno de la resistencia a los antibióticos es complejo y requiere de hipótesis, análisis y metodologías innovadoras.¹⁸⁻²³

La vigilancia continua del uso de antibióticos y del perfil de resistencia bacteriana a estos medicamentos es un área relativamente nueva. Debido a la importancia del problema se han integrado grupos de trabajo multidisciplinarios que han emitido recomendaciones a escala local²⁴⁻²⁷ e internacional^{28,30} para desarrollar

planes tendientes a disminuir la resistencia a los antimicrobianos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó, en septiembre de 2001, su *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*,³⁰ como resolución de la Asamblea Mundial de la Salud en 1998, e invitó a los países miembros a la adopción de medidas para limitar la diseminación de la resistencia a los antibióticos. Se propuso entonces la inclusión de la vigilancia de la resistencia a los antibióticos, y la obligatoriedad del reporte sobre resistencia a estos fármacos en las revisiones de las regulaciones internacionales de la salud.

Los objetivos del presente trabajo son determinar los niveles del uso de antibióticos y el perfil de la resistencia bacteriana a los antibióticos en seis hospitales de los institutos nacionales de salud en la Ciudad de México (HINSCM), así como describir el estado de la vigilancia de la resistencia bacteriana y del uso de antibióticos en esos hospitales, e identificar y proponer estrategias para disminuir la resistencia.

Material y métodos

Se trata de un estudio transversal, retrolectivo y multicéntrico, cuya población objetivo fueron seis hospitales de tercer nivel pertenecientes al sector salud, que aceptaron participar. Se seleccionó al sector público por la facilidad de acceder a la información y por su gran cobertura en la Ciudad de México.

Se tomó una muestra de conveniencia por cuotas,³¹ de 100 casos de infección nosocomial por institución, correspondientes al periodo 1994-1995, y la información sobre identidad y sensibilidad a los antibióticos de los aislamientos bacterianos detectados en los mismos (el primo aislamiento de cada cepa por paciente). Los datos se captaron mediante cinco formatos específicos por instancia hospitalaria, en las modalidades de cuestionarios, registros de laboratorio y entrevista: forma I para la administración del hospital, formas II y III para el laboratorio de microbiología diagnóstica, forma IV para el comité de infecciones y forma V para la farmacia. Se dejaron los cuestionarios autoadministrables y se completó la información con una entrevista a los responsables de cada instancia; salvo la forma III, que la completó el investigador con la información recabada en el laboratorio a partir de la revisión de los registros de resultados en cuadernos o en la computadora. Las instituciones participantes se identificaron con una clave por acuerdo previo de confidencialidad.

En el presente trabajo se consideró: a) uso de antibióticos: dosis diarias definidas por 100 camas-día³²

(DDD/cd), de cada antibiótico dispensado en la farmacia del hospital respectivo, y número de antibióticos distintos disponibles en la farmacia; para el cálculo de las DDD/100 cd por antibiótico, se emplearon las cantidades de cada antibiótico adquiridas por la institución en el periodo estudiado; se hizo la conversión de las unidades a gramos de principio activo, según la presentación y con base en la información por medicamento del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2002,³³ b) resistencia: porcentaje de cepas resistentes por hospital en relación con los aislamientos considerados; se estimó el número de géneros resistentes por hospital, y el número de cepas resistentes por antibiótico valorado, y c) multiresistencia: número de grupos de antibióticos a los que es resistente una cepa bacteriana.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante gráficas de pareto, y análisis de conglomerados jerárquico y de componentes principales.

Resultados

Uso de antibióticos

El número de antibióticos dispensados en la farmacia y el porcentaje de éstos incluidos en las pruebas de sensibilidad en el laboratorio para cada hospital fueron: A (26/88%), B (15/73%), C (22/77%), D (27/65%), E (22/66%) y F (18/76%). Los grupos de antibióticos con mayor consumo, en DDD/100 cd, en los seis hospitales fueron: cefalosporinas (216.1), betalactámicos (127.7), aminoglucósidos (86.9), sulfonamidas (36.1), lincosamidas (27.6), imidazoles (22) y quinolonas (19.6). Los menos consumidos fueron: tetraciclinas (0.2), monobactámicos (0.9), nitrofuranos (1.7) y anfenicoles (1.8).

Los hospitales con un consumo mayor en DDD/100 cd fueron: D (194.8), B (133.4) y A (81.2); mientras que F (100), C (97.8) y E (86.5) presentaron el mayor porcentaje de cepas R.

De acuerdo al consumo y como resultado de los análisis de conglomerados jerárquico y de componentes principales, se conformaron tres grupos de antibióticos: los de bajo nivel [con DDD/100 cd $\leq$ 1], los de nivel medio [con DDD/100 cd $\leq$ 10] y los de alto nivel [con DDD/100 cd $>$ 10] (cuadro I).

Al analizar la resistencia por antibiótico, fueron siete los responsables de 80% de la resistencia observada en los seis hospitales estudiados: gentamicina (Gm), ampicilina (Am), ciprofloxacina (Cip), amikacina (Ak), cefalotina (Cf), piperacilina (Pip) y trimetoprim-sulfametoxazol (T/S). Dos aminoglucósidos, Ak y Gm, presentaron la resistencia más alta ($>$ 20%) en cuatro de las seis instituciones. La resistencia a la Cip

Cuadro I

NIVELES DE CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS CON NÚMERO DE CEPAS RESISTENTES EN LOS HOSPITALES ESTUDIADOS. CIUDAD DE MÉXICO, DF, 1995

Nivel de consumo de antibióticos	Tipo de antibiótico	DDD/100 cd	Número de cepas resistentes
Bajo	Tetraciclinas	0.20	1
	Monobactámicos	0.30	7
	Anfenicoles	0.45	4
	Carbapenems	0.60	12
	Glucopéptidos	0.97	1
Medio	Macrólidos	1.60	10
	Nitrofuranos	1.70	1
	Quinolonas	3.90	51
	Lincosaminas	5.50	8
	Sulfonamidas	6.00	20
Alto	Aminoglucósidos	14.40	56
	Betalactámicos	21.20	131
	Cefalosporinas	36.00	117

DDD/100 cd: dosis diarias definidas/100 camas-día

sobrepasó 30% en tres de los hospitales estudiados (cuadro II).

Perfil de resistencia de las bacterias nosocomiales

Del total de 669 aislamientos bacterianos, 86% fue resistente a alguna clase de antibiótico (cuadro III).

La identificación de las cepas en los hospitales se realizaba en general hasta la especie. El número de cepas que se señalaron como no identificadas fue muy bajo. Se detectaron 19 géneros bacterianos resistentes en este grupo de hospitales: *Acinetobacter*, *Branhamella*, *Citrobacter*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Xanthomonas*. *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella* y *Pseudomonas* estuvieron presentes en las seis instituciones. Mientras que *Alcaligenes*, *Flavobacterium* y *Shigella* se encontraron en un solo hospital. *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Xanthomonas*, resultaron responsables de 80% de la resistencia observada, y variaron en frecuencia según el hospital. En el hospital E, dos géneros, *Pseudomonas* y *Staphylococcus*, constituyeron 84.7% de la resistencia observada en ese nosocomio.

Cuadro II
RESISTENCIA MICROBIANA A LAS DROGAS Y NIVEL DE CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS, POR HOSPITAL.
CIUDAD DE MÉXICO, DF, 1995

Tipo de antibióticos	Hospitales											
	A		B		C		D		E		F	
	DDD	CR	DDD	CR	DDD	CR	DDD	CR	DDD	CR	DDD	CR
Tetraciclina	0.2	1				14		2		8		
Amfenicoles	0.5	4			0	1	1.3	1	0		0	11
β lactámicos	10.9	168	13.2	115	10.0	134	75.6	166	5.8	82	12.2	125
Cefalosporinas	22.9	108	11.1	84	24.2	222	23.3	92	21.2	64	13.4	135
Monobactámicos	0.6	18			0.2	3	0.1	1		2		2
Carbapenems	1	7	0.3		0.5	29		33	0.3	2		12
Sulfonamidas	3.1	22	2.3	22	1.3	20	27.4	37	1.6	16	0.7	6
Macrólidos	0.2	12		8	1.2	25	5.4	3	0.7	7	0.5	3
Lincosamidas	3.5	8		2	0.6	16	15.5	2	4.0	8	4.0	7
Aminoglucósidos	10.3	101	4.6	30	6.6	58	38.3	131	14.6	8	12.5	8
Quinolonas	7.6	67	1.0	32	2.7	26	3.8	125	4.5	6		6
Glucopéptidos	2.3	1	0.8		1.1		0.3	2	0.7	1	0.6	1
Imidazoles	15.4				0.3		3.8		2.4		0.1	
Nitrofuranos	1.7	1		5		1						

DDD: dosis diarias definidas por 100 camas-día
CR: cepas resistentes

Nota: Las celdas vacías indican la inexistencia del dato

Cuadro III
RESISTENCIA MICROBIANA A LAS DROGAS POR HOSPITAL,
Y POR EL TOTAL DE LA MUESTRA.
CIUDAD DE MÉXICO, DF, 1995

Hospital	Aislamientos resistentes	Aislamientos sensibles	Total cepas	% resistencia en el hospital	% resistencia de la muestra
A	135	21	156	86.5	23.43
B	109	31	140	77.8	18.92
C	92	2	94	97.8	15.97
D	126	31	157	80.2	21.87
E	42	8	50	84.0	7.29
F	72	0	72	100.0	12.50
Total	576	93	669		99.98

Los antibióticos contra los que presentaron resistencia las principales cepas Gram positivas y negativas en el grupo de hospitales se muestra en el cuadro IV.

La mayoría de las cepas mostró ser multiresistente, únicamente 22.6% de los aislamientos lo fue a un grupo de antibióticos. La multiresistencia más co-

mún en este grupo de hospitales se presentó contra tres grupos de antibióticos (cuadro V).

Vigilancia de la resistencia bacteriana a los antibióticos y del uso de estos fármacos

Los seis HINSCM estudiados poseían una infraestructura básica similar en lo referente al comité de infecciones, al laboratorio de diagnóstico microbiológico y a la farmacia. Cuatro instituciones (B, C, D y F) contaban con un comité de uso de antibióticos que atendía el seguimiento de la resistencia bacteriana y participaba en la selección de antibióticos para la farmacia del hospital; emitía lineamientos para su uso adecuado, autorizaba la dispensación de antibióticos de uso restringido y mantenía actualizado al cuerpo médico sobre el perfil de resistencia de los gérmenes nosocomiales. En los otros dos hospitales existía al menos un infectólogo responsable de estas funciones, pero no de la selección de antibióticos por el hospital.

En los seis hospitales existía un comité de infecciones que emprendía la detección de la infección con mayor o menor precisión, dependiendo de la capacitación del personal de enfermería y de la disponibili-

Cuadro IV

RESISTENCIA DE LOS GÉNEROS BACTERIANOS POR ANTIBIÓTICO, POR GRAM POSITIVAS Y NEGATIVAS, EN SEIS HOSPITALES. CIUDAD DE MÉXICO, DF, 1995

Gram	Género	Ag				Bl		Mb		Cp		Ce						Gp	Li	Ma	Su	Qu	
		Ak	Gm	To	Am	Au	P	Tim	Azt	Imp	Cf	Cfx	Cft	Cfz	Cax	Caz	Cxm	Vo	Cd	E	T/S	Cip	Nxm
Negativas	Ps	73	76	44	10				42	22	42	24	20	1	23	31	64	22				19	63
	Es	13	3	1	33				3			39		1	2	4	18				31	5	
	Kl	12	4	1	14				6			11		2	4	4	2				16	2	
	Eb	13	13	8	27				10	3	2	15	20	12	8	3	15				8	8	
	Xa	5		5													4					1	
	Ac	18	11	7	1				9		5	4		1	7	15	1				11	17	
Positivas	Sta		49		45	25	55			29	29			21				5	35	43	34	26	5
	Ec		2		10	3	7			4	8			1					6	14	5	14	3
	Str				15	1	4			1	3			2					2	1			1

Grupos de antibióticos: Ag, aminoglucósidos; Bl, betalactámicos; Mb, monobactámicos; Cp, carbapenems; Ce, cefalosporinas; Gp, glucopéptido; Li, lincosaminas; Ma, macrólidos; Su, sulfonamidas; Qu, quinolonas

Antibióticos: Ak, amikacina; Gm, gentamicina; To, tobramicina; Am, ampicilina; Au, Amoxicilina/ac, clavulánico; P, penicilina; Tim, ticarcilina; Ac, clavulánico; Azt, aztreonam; Imp, imipenem; Cf, cefalotina; Cfx, cefoxitina; Cft, cefotaxima; Cfz, cefazolina; Cax, ceftriaxona; Caz, ceftazidima; Cxm, cefuroxima; Va, vancomicina; Cd, clindamicina; E, eritromicina; T/S, trimetoprim-sulfametoxazol; Cip, ciprofloxacina; Nxm, norfloxacina

Géneros: Ps, Pseudomonas; Es, Escherichia; Kl, Klebsiella; Eb, Enterobacter; Xa, Xanthomonas; Ac, Acinetobacter; Sta, Staphylococcus; Ec, Enterococcus; Str, Streptococcus

Cuadro V

MULTIRRESISTENCIA DE LOS PRINCIPALES GÉNEROS BACTERIANOS* AISLADOS EN SEIS HOSPITALES. CIUDAD DE MÉXICO, DF, 1995

	Número de grupos de antibióticos a los que es resistente								
	1	2	3	4	5	6	7	8 o más	Total cepas
Géneros Gram negativos									
Acinetobacter	7	4	9	8	2			30	
Enterobacter	18	13	7	4	1	1			44
Escherichia	28	23	14	7					72
Klebsiella	22	6	8	2					38
Pseudomonas	5	12	29	43	14	1		104	
Xanthomonas			5					5	
Total									293
Géneros Gram positivos									
Enterococcus	2	11	5	4	2	2	2		28
Staphylococcus	25	27	38	28	12	6	9	5	150
Streptococcus	1		5						6
Total									184
Total cepas R	108	96	120	96	31	10	11	5	477
% de multirresistentes	22.6	20.1	25.2	20.1	6.49	2.09	2.3	1.04	100

* Responsables de 80% de la resistencia

Nota. Beta lactámicos y cefalosporinas se consideraron como un solo grupo en el caso de los Gram (-)

dad de supervisión por un infectólogo. Los hospitales A, D y E no hacían muestreos representativos de las infecciones nosocomiales.

La identificación de las muestras en el laboratorio de diagnóstico microbiológico era tanto automatizada como manual. La sensibilidad a los antimicrobianos se efectuaba con equipos automatizados y con las técnicas de Kirby Bauer y concentración inhibitoria mínima en forma manual. La batería de antibióticos para valorar la sensibilidad de los aislamientos bacterianos fue distinta en cada laboratorio y dentro de un laboratorio de época en época. El control de calidad mostró ser muy variable. Dos de los seis laboratorios disponían de un programa interno de control de calidad, y de éstos, sólo uno se sometía a control de calidad externo. Ninguna institución contaba con un programa integral de vigilancia del uso de antibióticos y de la evolución de la resistencia de los gérmenes nosocomiales a estos fármacos.

Discusión

Uso de antibióticos

En dos hospitales se encontró el número más reducido de grupos de antibióticos disponibles en farmacia, pero con consumos totales distintos; en un caso se dispensaban 15 antibióticos/y se consumían 133.4 DDD/100 cd, mientras que en el otro se dispensaban 18/y se consumían 43.9 DDD/100 cd. El número de antibióticos dispensados en los otros cuatro hospitales fue alrededor de 20. En cuanto al consumo total de antibióticos, los dos hospitales con los DDD/100 cd más altos fueron B y D. La resistencia observada contra un antibiótico, no siempre fue consistente con el nivel de consumo del mismo.

Los datos sobre uso de antibióticos no representan cifras reales de consumo, ya que en todos los hospitales los únicos registros disponibles fueron las cantidades adquiridas de cada uno, en el año de 1994.

Los hospitales con el menor número de antibióticos dispensados en la farmacia fueron instituciones cuyo Comité de Antibióticos participaba en la selección y compra de estos fármacos. Los consumos más elevados de antibióticos correspondieron a los hospitales con enfermos crónicos y, por tanto, con las estancias hospitalarias más largas.

Resistencia bacteriana a los antibióticos

Los datos aquí presentados corresponden a los primo aislamientos de la cepa respectiva por paciente. En todos los laboratorios de microbiología estudiados se usaban métodos cuantitativos para valorar la sensi-

bilidad a los antibióticos, sin embargo sólo un laboratorio registraba 100% de sus datos cuantitativamente (B), el resto lo hacía de forma mixta y un hospital lo hacía cualitativamente (A). Por esta razón, en este estudio se reporta la sensibilidad de las cepas como resistentes (R) o sensibles (S). Ninguno de los seis hospitales evaluaba la sensibilidad bacteriana ante la totalidad de los antibióticos que se consumían en su institución.

Fue notoria la predominancia de Gram negativos entre los géneros resistentes a los antibióticos en los hospitales estudiados, representados por: *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* y *Xanthomonas*, con resistencia mayor contra Ak, Gm, Cip, ceftazidima (Caz), Cf, Am y T/S, principalmente. El género Gram negativo resistente, con más amplia distribución, fue *Pseudomonas*, cuya resistencia era mayor a Ak, Gm y Cip, y menor contra cefazolina (Cfz) y ceftioxitina (Fox).

Los géneros Gram positivos más resistentes en este grupo de hospitales fueron: *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Streptococcus*, que presentaron resistencia fundamentalmente contra penicilina (P), Am, eritromicina (E), Gm, Cf y Cip. El género Gram positivo más resistente fue *Staphylococcus*, presente en seis instituciones; con mayor resistencia contra P, Am y E; y menor a vancomicina V y norfloxacin (Nxn).

Respecto a la resistencia por grupo de antibióticos, los beta lactámicos y las cefalosporinas tuvieron el mayor número de cepas resistentes, seguidos de los aminoglucósidos y las quinolonas; entre los que se detectó menor resistencia están los glucopéptidos, los nitrofuranos y los anfenícoles.

El consumo total de antibióticos en este grupo de hospitales, expresado en DDD/100 cd, varío desde 43.9 hasta 194.8; en cambio la resistencia se mantuvo alrededor de 80% en cinco de las instituciones, excepto en la F, que mostró 100% de resistencia en las cepas nosocomiales valoradas.

Es difícil estudiar la relación entre el uso de antibióticos en una institución y los niveles de resistencia observados en la misma, debido a la gran variedad de factores que la afectan, sin embargo es importante contar con datos confiables sobre estos dos parámetros para coadyuvar a la toma de decisiones tanto local como nacionalmente.

Vigilancia hospitalaria

A lo largo del estudio, pudimos identificar algunos aspectos que pueden mejorar la vigilancia en cada institución. Entre los más importantes pueden mencionarse: a) el entrenamiento de médicos y enfermeras para mejorar la identificación, el muestreo y el registro de las infecciones nosocomiales; b) la estandarización

y la mejora continua de la calidad en el laboratorio de microbiología diagnóstica para normalizar los procedimientos de identificación, valoración de la sensibilidad a los antibióticos de los aislamientos bacterianos; así como el registro y la difusión de resultados; c) la sensibilización de los médicos sobre la importancia de manejar los antibióticos apropiados según las circunstancias, y en las dosis y tiempos necesarios para evitar un uso inapropiado; d) el establecimiento de una forma de registro de dispensación de antibióticos por paciente, en la farmacia del hospital o en piso, de fácil acceso para su consulta; e) la definición de mecanismos de seguimiento en el empleo de los antibióticos dispensados en farmacia, para lograr la cuantificación precisa de su consumo en forma periódica; f) la delimitación funcional de los comités de infecciones y de uso de antibióticos, y la promoción del intercambio de información entre ellos y entre instancias relacionadas, y g) la instrumentación de un programa integral de vigilancia del uso y de la resistencia a los antibióticos, que coordine todas las instancias involucradas, como son el cuerpo médico y de enfermería, el comité de infecciones, el comité de uso de antibióticos, el laboratorio de microbiología diagnóstica, la farmacia y las autoridades del hospital.

Los hospitales que lleven a cabo el seguimiento local del uso de antibióticos^{7,34,35} y vigilen la emergencia y el desarrollo de la resistencia a estos fármacos en combinaciones microorganismo-antibiótico definidas,³⁴ dispondrán de elementos para modular la resistencia bacteriana con un uso más racional de los antibióticos.³⁶⁻³⁸

El presente estudio se desarrolló antes de que se emitieran lineamientos internacionales tendientes a mejorar la vigilancia del uso de antibióticos dentro de las instituciones hospitalarias. Los hospitales de los institutos nacionales de salud realizan labores de investigación y docencia que fortalecen las actividades de servicio que brindan a la comunidad. La hipótesis subyacente, de que el ser instituciones con investigadores facilitaba la toma de conciencia y el desarrollo de un programa integral de vigilancia del uso de antibióticos y de los niveles de resistencia a estos fármacos en bacterias nosocomiales, se constituyó en la tesis fundamental de este trabajo.

Es importante resaltar que el hecho de disponer de lineamientos internacionales para la vigilancia del uso de antibióticos y de la resistencia bacteriana no implica que las instituciones hospitalarias, en nuestros países, dispongan de recursos humanos, materiales y financieros suficientes para instrumentarlos.³⁹

Referencias

1. Levy SB. The antibiotic paradox. 2nd. edition. Cambridge (MA): Perseus Publishing; 2007.
2. Buckwold FJ, Ronald AR. Antimicrobial misuse-effects and suggestions for control. *J Antimicrob Chemother* 1979;5:129-136.
3. Avorn J, Solomon DH. Cultural and economical factors that (mis)shape antibiotic use: The nonpharmacologic basis of therapeutics. *Ann Intern Med* 2000;133:128-135.
4. Huges VM, Dotta N. Conjugative plasmids in bacteria of the "pre-antibiotic" era. *Nature* 1983;302:725-726.
5. Behra-Miellet J, Calvet L, Mory F, Muller C, Chomarat M, Béziat MC et al. Antibiotic-resistance among anaerobic gram-negative bacilli: Lessons from a french multicentric survey. *Anaerobe* 2003;9:105.
6. Heinemann JA, Ankenbauer B, Amabile-Cuevas CF. Do antibiotics maintain antibiotic resistance? *Drug Discov Today* 2000;5:195-204.
7. Kunin CM. Evaluation of antibiotic usage: A comprehensive look at alternative approaches. *Rev Infect Dis* 1981;3:745-753.
8. Beaber JW, Hochhut B, Waldor MK. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature* 2004;427:72-74.
9. Amabile-Cuevas CF, ed. Multiple drug resistant bacteria. Londres: Horizon Scientific Press; 2003.
10. McGowan Jr JE. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983;5:1033-1048.
11. McGowan Jr JE. Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? *Bull NY Acad Med* 1987;63:253-268.
12. Cnoke D, Salter AJ, Phillips I. Antimicrobial misuse, antibiotic policies and information resources. *J Antimicrob Chemother* 1980;6:435-443.
13. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shankoltzer C, Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: Ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1284-1290.
14. Mutnick AH, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC programme in North America. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:290-296.
15. Lipsitch M, Bergstrom CT, Levin BR. The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: Paradoxes and prescriptions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1938-1943.
16. Lesch CA, Itokasz GS, Danziger LH. Multi-hospital analysis of antimicrobial usage and resistance trends. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;41:149-154.
17. Rubin MA, Samore MH. Antimicrobial use and resistance. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4:491-497.
18. Levin BR, Lipsitch M, Perrot V, Schrag S, Antia R, Simonsen L et al. The population genetics of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 1997;24 (Suppl. 1):S9-S16.
19. Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE Jr, Gaynes RP. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: Complexities of analysis and modeling. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:388-394.
20. Guillemot D. Antibiotic use in humans and bacterial resistance. *Curr Opin Microbiol* 1999;2:494-498.
21. López-Lozano JM, Monnet DL, Yague A, Burgos A, Gonzalo N, Campillo P et al. Modeling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: A time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:21-31.

22. Monnet DL, López-Lozano JM, Campillos F, Burgos A, Yague A, Gonzalo N. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: Application of AfIMA and transfer function models. *Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2001;7(Suppl 5):S29-S36.
23. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: A population perspective. *Emerg Infect Dis* 2002;8:347-354.
24. Shlaes DM, Dale N, Gerding MD, Joseph F, John Jr MD, William A et al. Society for Health Care Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18: 275-291.
25. Patton KA. Role of JCAHO standards and clinical practice guidelines in promoting appropriate antimicrobial use. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59 (Suppl 3):S16-S18.
26. United States General Accounting Office. Antimicrobial resistance. Data to assess public health threat from resistant bacteria are limited. GAO/HEHS/NSIAD/RCE-99-132. Disponible en: <http://www.gao.gov/archive/1999/hx99132.pdf>.
27. Department of Health The path of least resistance. Main report. Standing Medical Advisory Committee. Sub-group on antimicrobial resistance. Londres: Department of Health. Publication Unit PHLS. Headquarters Office; 1998. Disponible en: <http://www.doh.gov.uk/smaful.htm>.
28. Organización Panamericana de la Salud. Prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos en las Américas. Plan estratégico de vigilancia de la resistencia a los antibióticos: OPS/HCP/HCT/139/99. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/HCP/HCT/EER/PlanRegionalParaguay.doc>.
29. World Health Organization. Antibiotic resistance: Synthesis of recommendations by expert policy groups (1987-2000). WHO/APUA/USAID. World Health Organization; 2001. Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publication/drugresist/antibiotics.pdf>.
30. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001/2/EN. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publication/drugresist/WHO_CDS_CSR_DRS_2001_2_EN/en/.
31. Mendenhall W, Beaver RJ, Beaver BM. Introducción a la probabilidad y estadística. México: Thomson Learning; 2000: 248.
32. ABC Calc 1.8.2 European Study Group on Antibiotic Policies ESGAP. Disponible en: www.escriid.org/sgwp/esgap2/esgap_abc_calc_introduc.html.
33. Thomson PLM. Diccionario de especialidades farmacéuticas Edición 48. México, DF: Ediciones PLM; 2002.
34. Gaynes R. The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:757-765.
35. Medina-Cuevas F, Navarrete-Navarro S, Avila-Figueroa C, Santos-Preciado JI. FARMAC programa diseñado para vigilar la prescripción de antimicrobianos en hospitales. *Gac Med Mex* 2000;136:107-111.
36. Calva JJ, Niebla-Pérez A, Rodríguez-Lemoine V, Santos JI, Amábile-Cuevas CF. Antibiotic usage and antibiotic resistance in Latin America. En: Amábile-Cuevas CF, comp. Antibiotic resistance: From molecular basics to therapeutic options. Nueva York: Chapman & Hall; 1996:73-97.
37. Gums JG, Yancey RW Jr, Hamilton CA, Kubilis PS. A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy* 1999;19:1369-1377.
38. Food and Drugs Administration. Department of Health and Human Services. Antimicrobial resistance as a Public Health Issue. Henney JE. Commissioner of Food and Drugs. FDA. Department of Health and Human Services; 2000. Disponible en: <http://www.hhs.gov/ash/testuyl/t000920c.html>.
39. Goldmann DA, Huskins WC. Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria: A strategic priority for hospitals worldwide. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 1):S139-S145.