



BUAP

Facultad de Medicina
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional
General de División "Manuel Ávila Camacho"

Descripción del fenómeno creep de la concentración mínima inhibitoria y su correlación con la mortalidad en la UMAE Puebla en el periodo 2019 al 2021

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en Medicina Interna

Presenta:

Kevin Moran Francia

Directores

Dr. Arturo García Galicia

Dra. Nancy Rosalía Bertado Ramírez

Puebla de Zaragoza 01.03.2023



SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **21018**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Miércoles, 31 de agosto de 2022**

M.C. Arturo García Galicia

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Descripción del fenómeno creep de la concentración mínima inhibitoria y su correlación con la mortalidad en la UMAE Puebla en el periodo 2019 al 2021**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

M.C. Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo
Presidenta del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Imprimir



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2101**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Viernes, 02 de septiembre de 2022**

M.C. Arturo García Galicia

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Descripción del fenómeno creep de la concentración mínima inhibitoria y su correlación con la mortalidad en la UMAE Puebla en el periodo 2019 al 2021**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2022-2101-040

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A 01 de marzo de 2023

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: *Dra. Nancy Rosalía Bertado Ramirez*
Dr. Arturo Garza Galicia

DE LA TESIS TITULADA:
Descripción del fenómeno creep de la concentración mínima inhibitoria y su correlación con la mortalidad en la UMAE Puebla en el periodo 2019 al 2021

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: *Kevin Morán Francia*

DE LA ESPECIALIDAD: *Medicina Interna*

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON **NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL:**

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

Dra. Nancy Rosalía Bertado Ramirez
Enc. División de Educación en Salud
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DE PUEBLA
IMSS
01/03/2023
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Arturo
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



GOBIERNO DE
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 01 de marzo de 20 23.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Kevin Morán Francia, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en medicina interna de fecha marzo 2019-feb 2023 manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Descripción del fenómeno creep de la concentración miocárdica inhibitoria y su correlación con la mortalidad en la UMAE Puebla en el periodo 2019 al 2021

el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) Dr. Nancy Rosalva Bertado Ramirez, Dr. Arturo Garcia Lopez en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

~~Atentamente~~

Kevin Morán Francia

Nombre y firma

Contenido

| | |
|--------------------------------------|----|
| 1.- Antecedentes | 11 |
| 1.1- Antecedentes generales | 11 |
| 1.2 Antecedentes específicos | 17 |
| 2.- Planteamiento del problema | 22 |
| 3.- Justificación..... | 23 |
| 4.- Material y métodos..... | 24 |
| 5.- Resultados | 26 |
| 6.- Discusión..... | 34 |
| 7.- Conclusiones | 37 |
| 8.-Bibliografía..... | 38 |
| 9.-Anexos..... | 42 |

RESUMEN

TÍTULO: Descripción del fenómeno creep de la concentración mínima inhibitoria y su correlación con la mortalidad en la UMAE Puebla en el periodo 2019 al 2021

Autores: Dr. Arturo García Galicia, Dra. Nancy Rosalía Bertado Ramírez, Kevin Morán Francia

Introducción: En la actualidad dentro del espectro de las enfermedades infecciosas, la resistencia bacteriana ha retomado gran importancia por la presencia de organismos multirresistentes en los cuales las opciones terapéuticas son escasas, provocando aumento en la mortalidad y falla en eficacia del tratamiento, aunque la resistencia antibiótica es un factor importante es quizá no el único fenómeno. Tal es el caso de las infecciones provocadas por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), la cual presenta un fenómeno conocido como *CREEP*, que se presenta como un aumento progresivo en la concentración mínima inhibitoria del antibiótico de elección vancomicina dentro del rango de susceptibilidad.

Justificación: Actualmente no existe evidencia sobre la relación entre la mortalidad causada por SARM con concentraciones mínimas inhibitorias “estándar” vs aquellas con concentraciones mayores pero aún dentro del rango de susceptibilidad, no existiendo cambio en el tratamiento.

Objetivo: Determinar la presencia del fenómeno *CREEP* y su asociación con la mortalidad en la UMAE Puebla en el periodo de enero 2019 a enero 2022

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional analítico unicéntrico, retrospectivo transversal de cohortes.

Lugar: Pacientes con infecciones por SARM en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional Gral. de División “Manuel Ávila Camacho” en el periodo de 2019 a 2021.

Criterios inclusión: Pacientes con infección por SARM que recibieron tratamiento con vancomicina y que cuenten con información en expediente físico o electrónico sobre desenlace.

Resultados: Se realizó el estudio el cual contó con una muestra de 224 pacientes con infecciones por *S. aureus* de los cuales el 30.3 % (68 pacientes) presentaron cefoxitina positivo y de ellos se excluyeron aquellos con MIC >16 de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión con una muestra total de 63. Se realizaron media de CMI por año y se determinó la presencia del fenómeno *CREEP* con una tendencia de aumento en la media de CMI de 0.31 en un periodo de tres años con una bajo índice de correlación ($p=0.2$), sin embargo al realizarse análisis de correlación con Rho de Spearman se encontró una correlación positiva media (Rho=0.26) estadísticamente significativa ($p=0.04$) entre la mortalidad y el aumento en las concentraciones mínimas inhibitorias

Conclusión: Los resultados del estudio no confirman la hipótesis del estudio ya que no se encontraron diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la diferencia de CMI y por

lo tanto no se puede confirmar la presencia del fenómeno *CREEP* en la unidad hospitalaria estudiada.

Se encontró una correlación positiva media entre el aumento de la CMI y la mortalidad, sin correlación entre la mortalidad y las variables edad y sexo.

1.- Antecedentes

1.1- Antecedentes generales

Resumen:

Las enfermedades infecciosas han sido desde el inicio de la humanidad un importante problema de salud.

En la actualidad la resistencia bacteriana al tratamiento antibiótico ha retomado gran importancia por la presencia de organismos multirresistentes en los cuales las opciones terapéuticas son escasas, provocando aumento en la mortalidad/morbilidad de estos pacientes, así como falla en la efectividad del tratamiento.

No obstante, probablemente la resistencia a los antibióticos no sea el único mecanismo que genere falla en el tratamiento.

Tal es el caso de las infecciones provocadas por la bacteria *S. aureus* resistente a meticilina, la cual presenta un fenómeno conocido como fuga de MIC (*MIC CREEP*) el cual se presenta como un aumento progresivo en la concentración mínima inhibitoria (MIC, por sus siglas en inglés) del antibiótico de elección Vancomicina, dentro del rango de susceptibilidad.

Aunque existe la descripción y evidencia de éste fenómeno, aún no existe evidencia de la presencia de éste fenómeno en la epidemiología local, así como la relación de éste fenómeno con la mortalidad en infecciones provocadas por SARM con concentraciones

mínimas inhibitorias mayores a las convencionales, pudiendo esto ser un factor importante al elegir tratamiento ideal.

Marco teórico

Desde su nacimiento el ser humano se enfrenta a diversos microorganismos, conviviendo con ellos de forma simbiótica, conociéndose a este proceso como colonización y al conjunto de estos organismos como microbiota. Sin embargo, al presentarse alteraciones en el equilibrio de esta microbiota se da inicio a las enfermedades infecciosas.

La infección es simplemente el establecimiento de un microorganismo en el interior o exterior de un huésped, puede tener una duración breve o persistente y además, perjuicio al implicado. (1)

La introducción de antibióticos en la práctica clínica representó una de las intervenciones más importantes para el control de enfermedades infecciosas. Los antibióticos han salvado millones de vidas y también han supuesto una revolución en la medicina.

El descubrimiento de los antibióticos para su uso clínico fue quizá el aporte médico más importante del siglo XX.

El inicio de la era antibiótica fue dado por la síntesis del primer antibiótico *arsfenamida* en 1910 por el bacteriólogo Paul Ehrlich. El descubrimiento de la penicilina en 1928 inició la edad de oro del descubrimiento de antibióticos de que alcanzó su punto máximo en los años de la década de 1950. Desde entonces, una disminución gradual en el descubrimiento

y desarrollo de antibióticos y la evolución de la resistencia a los medicamentos en muchos patógenos humanos ha llevado a la actual resistencia a los antimicrobianos.

En la Edad de oro del descubrimiento de antibióticos, se descubrieron nuevas clases de antibióticos casi todos los años mediante el aislamiento de organismos probables productores de antibióticos a partir de muestras de suelo. Sin embargo, un número finito de clases de productos naturales antimicrobianos de bacterias fáciles de cultivar significó que el redescubrimiento de compuestos pronto se convirtió en un problema.

En la actualidad, el descubrimiento o producción de nuevas clases de antibióticos ha disminuido, al mismo tiempo, la presencia de bacterias resistentes ha incrementado debido al uso indiscriminado de los antibióticos, provocando la predominancia de bacterias resistentes a antibióticos.

El aumento de infecciones bacterianas que son resistentes a casi todos los antibióticos conocidos es alarmante, sin embargo, solo en los últimos años los gobiernos han comenzado a abordar este problema con seriedad. Esta llamada de atención mundial ha estimulado un debate sobre la mejor manera de combatir la resistencia antimicrobiana.

El término enfermedad infecciosa se refiere a la presencia de signos y síntomas clínicos de enfermedad, causados por las modificaciones fisiológicas que puede provocar la presencia de un microorganismo.

La magnitud de la enfermedad está dada por los “factores de virulencia” que presenta el microorganismo, los cuales son propiedades que le permiten al microorganismo establecerse y replicarse en el exterior o interior del huésped y que incrementan el potencial de causar enfermedad.

Entre estos factores de virulencia destacan las características propias de cada bacteria como lo es su presencia o ausencia de pared (bacterias gram positivas o negativas), así como la producción de otras proteínas resultado de su metabolismo o necesarias para su reproducción.

Debido a esto es importante para su tratamiento la identificación del patógeno a fin de elegir adecuadamente el fármaco ideal. (1)

La concentración mínima inhibitoria (CMI) se refiere a la concentración mínima requerida del fármaco que impide el crecimiento visible tras un periodo de 18-24 horas.

Se define como microorganismo resistente aquel al cual pese a concentraciones máximas de un antibiótico la falla terapéutica muy probable.

La elección del tratamiento antibiótico depende de la susceptibilidad del microorganismo así como de la concentración mínima inhibitoria, ya que de esto dependerá la respuesta al tratamiento elegido. (2)

En las últimas décadas se ha observado un aumento espectacular en todo el mundo de bacterias patógenas para humanos que son resistentes a uno o varios antibióticos. Cada vez son más las infecciones causadas por microorganismos resistentes que no responden al

tratamiento convencional y, en algunos casos, incluso los antibióticos de último recurso han perdido su poder.

La aparición de resistencia a múltiples agentes antimicrobianos en bacterias patógenas se ha convertido en una amenaza importante para la salud pública, ya que hay menos agentes antimicrobianos eficaces disponibles para las infecciones causadas por estas bacterias, o incluso a veces no existen opciones terapéuticas, debido al aumento y aparición de resistencia tanto en bacterias gram positivas y gram negativas. (3)

Las infecciones causadas por bacterias resistentes se asocian a una mayor morbilidad, mortalidad y coste del tratamiento que las causadas por bacterias sensibles de la misma especie.

La monitorización de la resistencia a antibióticos es relevante a nivel local, nacional e internacional. (4)

A su vez se han realizado campañas para el adecuado uso de antibióticos (stewardship), para tratar de disminuir la progresión de éste problema.

Algunas organizaciones como la *Infectious Disease Society of America (IDSA)* lo ha definido esta como *las intervenciones coordinadas diseñadas para mejorar y medir el uso apropiado de agentes antibióticos, promoviendo la selección del régimen antibiótico óptimo, incluyendo: dosis, duración del tratamiento, efectos adversos, mejorar las tasas de susceptibilidad antimicrobiana y la optimización de los recursos durante el tratamiento.* (5)

A su vez la organización mundial de la salud creó en octubre de 2015 el sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos (*GLASS: Global Antimicrobial Resistance*

Surveillance System), como el primer esfuerzo global de estandarización en vigilancia de resistencia antimicrobiana, que tiene el propósito la vigilancia estadística de las infecciones producidas por microorganismos resistentes a tratamiento, que tengan importancia clínica, como es el caso de las infecciones causadas por SARM. (6)

A su vez esfuerzos de asociaciones privadas con fondos privados como la fundación de Bill y Melinda Gates han realizado estudios con modelos predictivos en donde estimaron 4.9 millones de muertes asociadas a resistencia antibiótica, donde 1.27 millones fueron atribuidas a bacterias. Los seis principales agentes relacionados con estas muertes fueron: *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*. Más específicamente se relacionaron más de 100 000 muertes causadas por *S. aureus* meticilino resistente. (6)

1.2 Antecedentes específicos

Como se comentó previamente, las enfermedades infecciosas son una importante causa de muerte humana en todo el mundo; *S. aureus* es un microorganismo patógeno humano muy común que puede desencadenar una variedad de enfermedades infecciosas, como infecciones de piel y tejidos blandos, endocarditis, osteomielitis, bacteremia y neumonía letal. En 1880 es identificado y bautizado con el nombre que continúa en la actualidad. En el inicio del uso terapéutico de la penicilina, *S. aureus* mantenía susceptibilidad a éste agente, sin embargo en 1946 se identifica resistencia mediada por penicilinasas.

Posterior a la llegada de las penicilinas antiestafilocócicas (oxacilina, dicloxacilina, cloxacilina y nafcilina) se identifica la resistencia a la meticilina, quedando como única opción terapéutica el glicopéptido vancomicina, que continúa siendo el tratamiento de elección en la actualidad. (7)

Entonces, según la sensibilidad a los antibióticos, *S. aureus* se puede dividir en *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM) y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM/MRSA). (8)

En las últimas décadas, debido a la evolución de las bacterias y al abuso de antibióticos, la resistencia a los medicamentos de *S. aureus* ha aumentado gradualmente, la tasa de infección por MRSA ha aumentado en todo el mundo y el tratamiento clínico antibiótico para MRSA se ha vuelto más difícil. La evidencia acumulada ha demostrado que los mecanismos de resistencia de *S. aureus* son muy complejos, especialmente para MRSA, que es resistente a muchos tipos de antibióticos. Por lo tanto, comprender la resistencia a

los medicamentos de MRSA de manera oportuna y dilucidar su mecanismo de resistencia a los medicamentos a nivel molecular son de gran importancia para el tratamiento de la infección por *S. aureus*. Un gran número de investigadores cree que el análisis de las características moleculares de *S. aureus* puede ayudar a proporcionar una base para diseñar medidas de prevención y tratamiento efectivas contra las infecciones hospitalarias causadas por *S. aureus* y monitorear aún más la evolución de *S. aureus*. (8,9)

Las infecciones causadas por el microorganismo *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) han aumentado sustancialmente, no solamente como una infección nosocomial como clásicamente se presentaba, sino que en la actualidad es común observar infecciones provocadas por SARM adquiridas en la comunidad.

Según la organización mundial de la salud, los pacientes que presentan infecciones por SARM tienen una probabilidad de morir un 64 % mayor que los pacientes con infecciones farmacosen­sibles.

En 2019 la organización mundial de la salud incluyó datos al sistema GLASS el seguimiento de la frecuencia de septicemias provocadas por patógenos concretos, entre ellos SARM. En dicho año 25 países, territorios y zonas presentaron datos al GLASS sobre infecciones por SARM, con una tasa mediana observada de 12.11%. (6,8)

Debido a lo anteriormente comentado, el antibiótico vancomicina es actualmente y desde 1961 el antibiótico de primera elección en casos de infecciones por MRSA. (9-13)

La vancomicina es un antibiotico glucopéptido bactericida, que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular al unirse con alta afinidad a las terminales D-alanil-D-alanina, de las unidades precursoras de la pared celular. Se introdujo en la práctica clínica a mediados de

la década de 1950 para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por bacterias grampositivas. Actualmente la *Infectious Disease Society of America* (IDSA) lo considera la primera opción de tratamiento para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA)

En la actualidad el tratamiento estándar con vancomicina para las bacteriemias por SARM es 2 gr/día con una dosis inicial no menor a 15mg/kg, manteniendo una AUC/MIC (relación entre el área bajo la curva y la concentración mínima inhibitoria) entre 400 y 600 o concentraciones plasmáticas no menores a 15 mg/L, ya que se ha relacionado concentraciones menores con aumento en la mortalidad causada por infecciones sin distinción de sitio anatómico afectado.

En cuanto a la toxicidad, se prefiere mantener una AUC/MIC menor a 600 o una concentración sérica menor de 20 mg/L.

Actualmente existen algunas recomendaciones para realizar cambio de elección de tratamiento en infecciones por SARM en el caso en que la MIC sea mayor a 1, tal es el caso de las endocarditis bacterianas, en donde la recomendación es utilizar daptomicina 8mg/kg/día por 4 – 6 semanas, existiendo evidencia de una negativización de los hemocultivos más rápida con el uso de daptomicina en lugar de vancomicina pese a presentar MICs estándar. (10-13) Sin embargo existe evidencia de reducción de la susceptibilidad a la daptomicina en cultivos de lugares con presencia del fenómeno *MIC creep* (14)

Aunque se han descrito fenómenos de resistencia provocados por las proteínas de resistencia a vancomicina/ teicoplanina (Van) principalmente del tipo A en SARM frente a

la vancomicina, existen fenómenos en los cuales la producción de alteraciones en el sitio de acción del fármaco no se ve involucrada. (15)

Aunque vancomicina es el tratamiento principal para *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), se está observando una proporción cada vez mayor de aislados de MRSA con concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) mayores a aquellas dentro del rango de susceptibilidad, esto puede ser causado por diferentes fenómenos, entre ellos debido al fenómeno “*MIC creep*”. Éste fenómeno se refiere al aumento gradual de las concentraciones mínimas inhibitorias durante el tiempo, pero en concentraciones dentro del rango de susceptibilidad. (15) Actualmente no existe traducción aceptada al español pero pudiese entenderse como un *deslizamiento* de la concentración mínima inhibitoria hacia concentraciones más altas.

El instituto de estándares clínicos y de laboratorio (CLSI por sus siglas en inglés), define como *S aureus* sensible a vancomicina cuando la inhibición del crecimiento se presenta con concentraciones mínimas inhibitorias < 2 mcg/ml, con resistencia intermedia (VISA) cuando presenta MIC entre 4 y 8 mcg/ml, y resistente (VRSA) cuando se presenta con MIC > 8 mcg/ml. Aunque estos criterios no se encuentran globalmente homogenizados, tal es el ejemplo de la sociedad británica de quimioterapia antibiótica (BSAC, por sus siglas en inglés), o el comité europeo de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (EUCAST), los cuales ambos consideran como *S. aureus* sensible a vancomicina con MIC < 2 mcg/ml y como resistente a vancomicina con MIC > 2 mcg/ml. (16)

Aunque existe evidencia sobre la mortalidad en microorganismos resistentes a tratamiento en las cuales no hubo diferencias significativas, como lo es el caso de las infecciones provocadas por E. coli (17), no existe evidencia actual sobre la relación de la mortalidad causada por bacteriemias por SARM y el fenómeno MIC creep, o la mortalidad provocada por infecciones causadas por SARM con concentraciones mínimas inhibitorias mayores a las estándar (>1). (17-19)

A pesar de esto no existe indicación de cambio de elección antibiótica contra vancomicina en otro contexto a parte de la endocarditis bacteriana cuando se presentan concentraciones mínimas inhibitorias mayores a 1, y su relación entre la duración de la terapia comparado con otros antibióticos como la daptomicina, la cual se mencionó previamente, requiere un menor tiempo para detener el aislamiento del microorganismo en hemocultivos. (20)

En un reporte en el Reino Unido, en el periodo de 2020 al 2021 se reportaron en Inglaterra 694 casos de bacteremia causada por MRSA, las cuales fueron causa de letalidad en 190 casos en los primeros 30 días, dando una tasa de mortalidad de 0.3 muertes por cada 100 000 habitantes, con una tasa de letalidad de 28.2% de los casos. En este mismo estudio se observó un aumento en la letalidad durante el periodo 2019-2020 quizá debido a la presencia de COVID 19. (21)

2.- Planteamiento del problema

Pregunta de investigación.

¿Cuál es la frecuencia del fenómeno creep en la concentración mínima inhibitoria y su correlación con la mortalidad en la UMAE Puebla?

Aunque se ha descrito el fenómeno creep en la literatura global, no se cuenta con estadística local sobre infecciones por SARM así como la presencia de éste fenómeno en la biota local.

Teniendo en cuenta que una respuesta adecuada al tratamiento antibiótico está principalmente dada por la elección del fármaco, la presencia de éste fenómeno y sus posibles relaciones con la mortalidad y falla en el tratamiento pueden ser un factor decisivo para decidir el cambio de tratamiento por otras opciones terapéuticas.

3.- Justificación

El tratamiento de las infecciones causadas por el SARM se basa en el uso del glucopéptido Vancomicina, sin embargo la resistencia del microorganismo a estos fármacos por la presencia del gen vanA ha ido en aumento, debiendo realizar cambio de tratamiento con otros fármacos como daptomicina, linezolid, telavancina, ceftaroline.

Actualmente no existe evidencia sobre la relación entre la mortalidad causada por SARM con concentraciones mínimas inhibitorias “estándar” versus aquellas mayores a 2, pero menores de concentraciones de resistencia (VISA y VRSA), por ende no existe cambio en las decisiones de tratamiento en situaciones donde no existe resistencia reportada a vancomicina.

4.- Material y métodos

Se realizó un estudio observacional analítico unicentrico retrospectivo transversal de cohortes, en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional General de División “Manuel Ávila Camacho” en pacientes con infección por SARM del periodo 2019 a 2021.

Previa autorización por el comité de ética de la unidad y del comité local de investigación en salud, se utilizó el historial de cultivos del departamento de microbiología con infecciones por *S. aureus* limitando la muestra a aquellos con test de cefoxitina positivo. Se analizaron los expedientes que cumplieron en criterio de inclusión (infección por SARM con tratamiento con vancomicina).

Durante la elaboración, como estrategia de trabajo se recabaron los datos presentes en los expedientes con infección por SARM llenando la hoja de recolección de datos (Anexo 2)

Los objetivos específicos fueron determinar la presencia del fenómeno *CREEP* y si existe correlación con la mortalidad en infecciones con CMI mayores pero dentro del límite de normalidad.

Por las características del estudio de investigación que presenta riesgo muy bajo por lo tanto no es necesario contar con una carta de consentimiento informado, manteniendo el anonimato de los pacientes participantes.

Los recursos materiales fueron el personal médico que recolecta la información sobre los cultivos por infecciones por *S.aureus*.

Los gastos realizados fueron proporcionados por la unidad médica y los investigadores participantes.

Para la toma de muestras el laboratorio local cuenta con el sistema Vitek 2, el cual es un sistema automatizado de identificación microbiana que utiliza tarjetas con reactivos colorimétricos que son inoculadas con cultivo puro microbiano, las tarjetas reactivas tienen 64 pozos que contienen cada uno un sustrato de prueba individual, existen cuatro tipos de tarjetas reactivas para la identificación de microorganismos GN (bacilos gram negativos no fermentadores) GP (cocos y bacilos no formadores de esporas Gram positivos; el de importancia en el estudio) YST (levaduras y organismos levaduriformes) BCL(bacilos formadores de esporas Gram positivos).

Para el análisis de la información se generó una base de datos en el programa IBM SPSS Statistics 22, realizando análisis descriptivos y de correlación, se utilizó el programa de proceso de datos Microsoft Excel para la realización de gráficos.

5.- Resultados

Se realizó el estudio el cual contó con una muestra inicial de 224 pacientes con infecciones por *S.aureus* de los cuales el 30.3% (68 pacientes) presentaron cefoxitina positivo y de ellos se excluyeron aquellos con CMI>4 (uno en 2019 y 2020), tres en 2021 de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión con una muestra total de 63 pacientes.

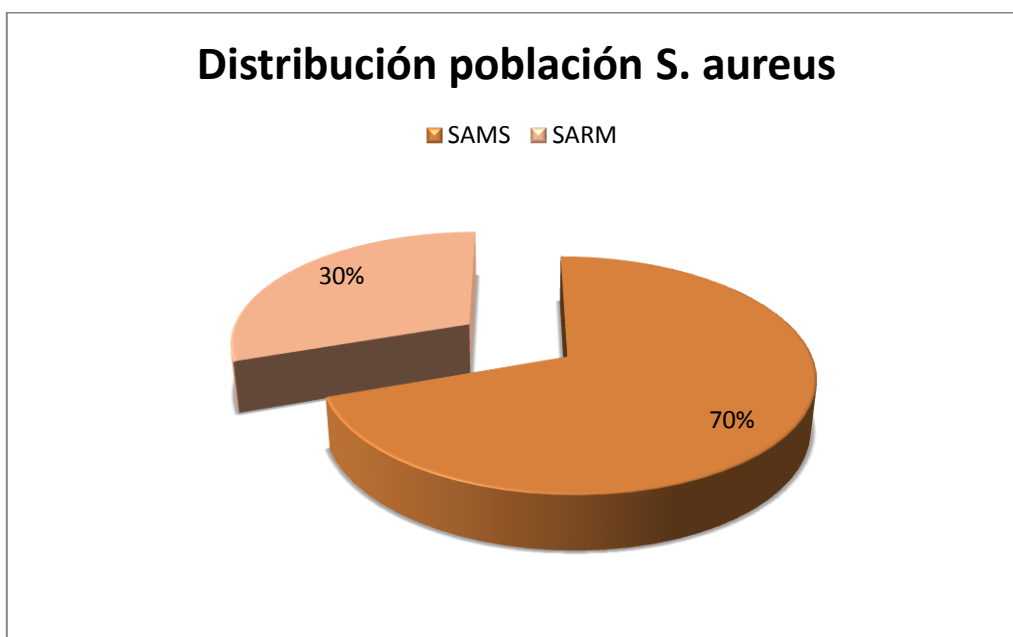


Figura 1

Dentro de la población se encontraron las siguientes características de la población de estudio.

En cuanto al género las infecciones por SARM tuvieron un mayor predominio en el sexo masculino con una relación 1.5:1.

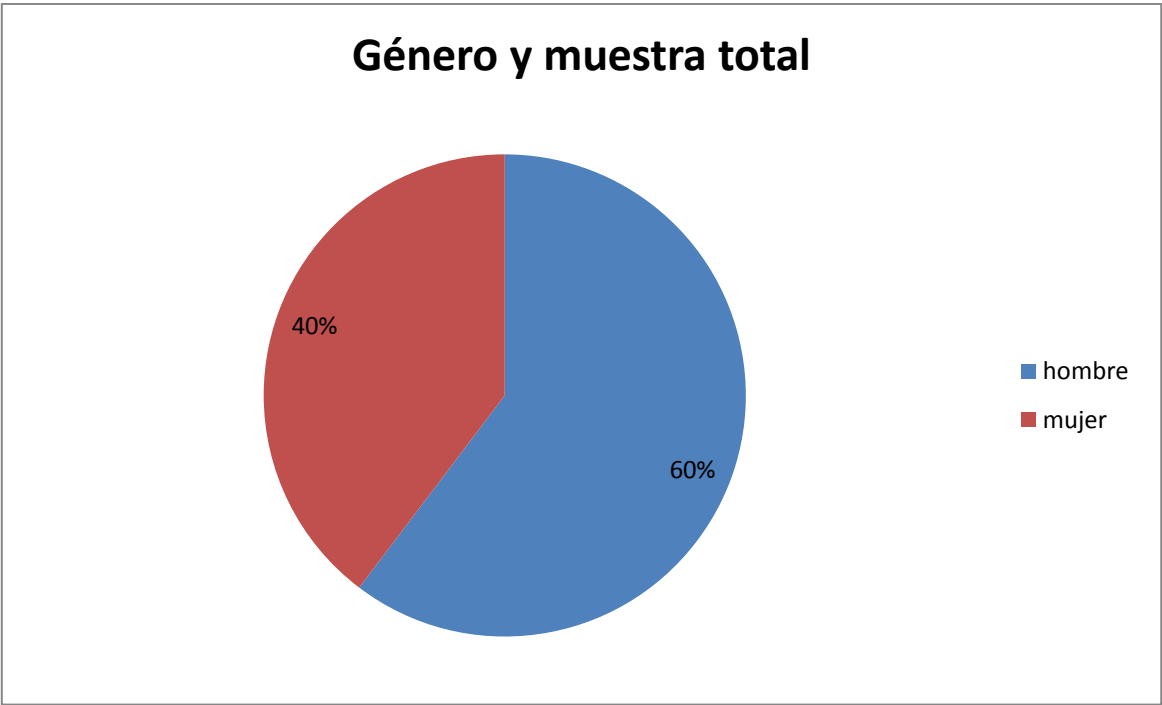


Imagen 1

La edad media fue de 49 años en la muestra total

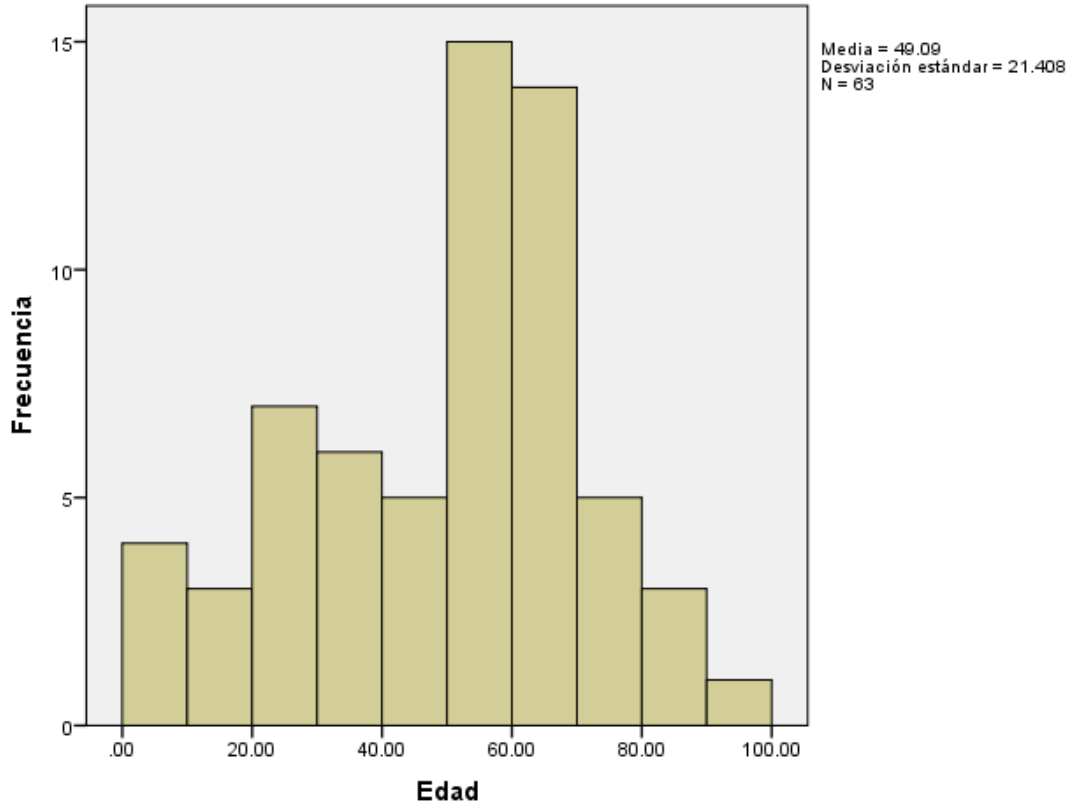


Imagen 2

La concentración mínima inhibitoria media fue de 1.11, con una frecuencia de 36 casos (57.6%).

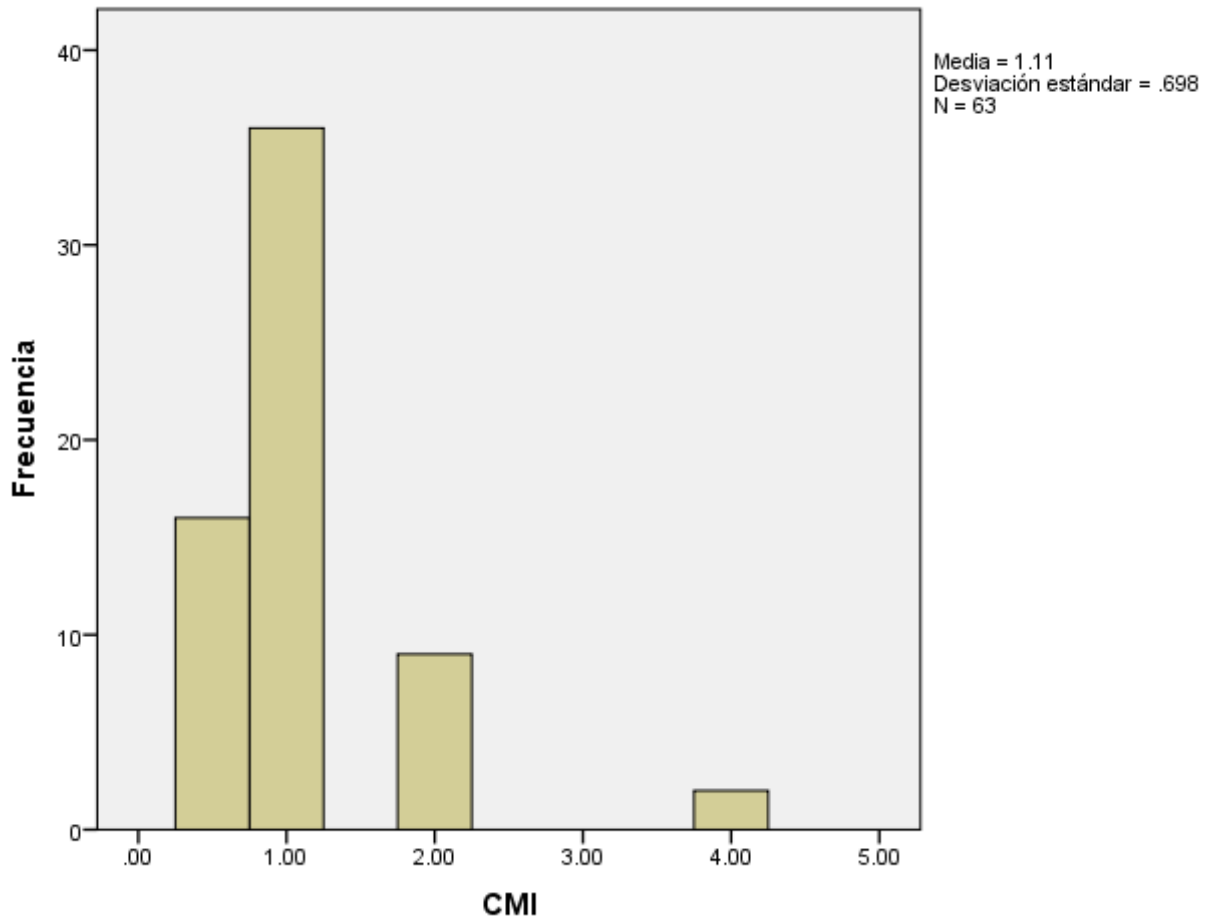


Imagen 3

En cuanto a la mortalidad se observó una mortalidad del 23.8% (n=15) con predominio en la población estudiada en 2021 (n=13).

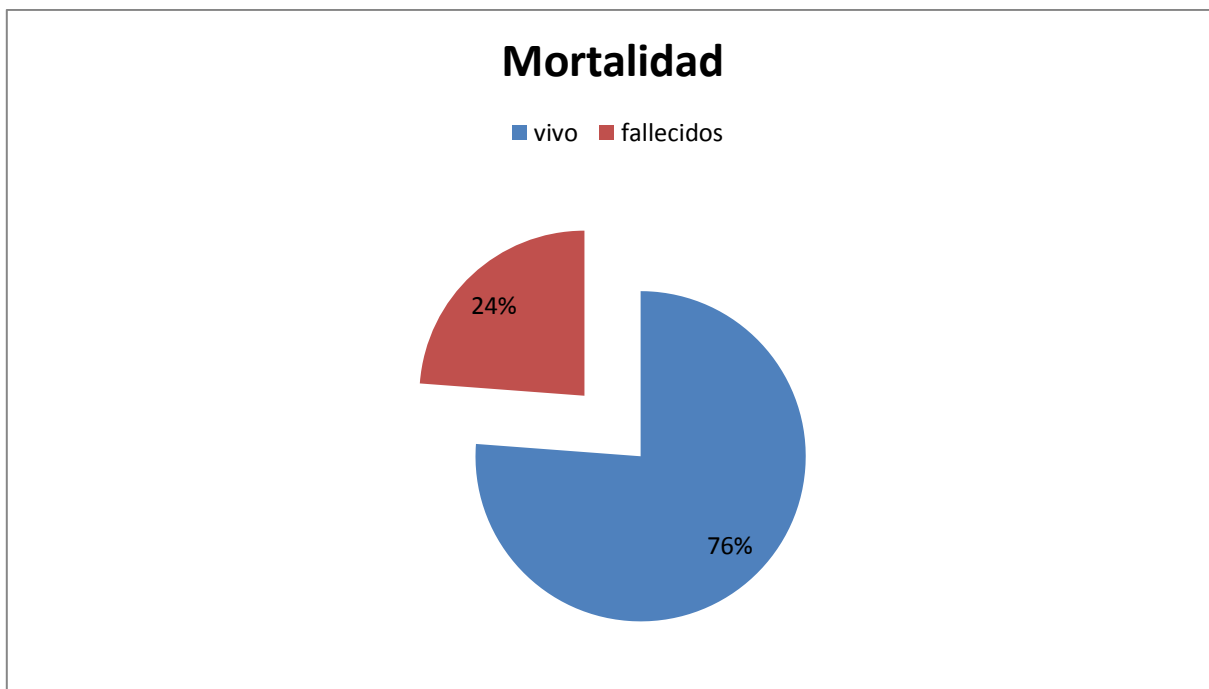


Imagen 4

| Mortalidad y CMI | |
|-------------------------|-----------------|
| CMI media | 1.5 |
| CMI mediana | 1 |
| CMI moda | 1 |
| CMI 0.5 | 1 (6.25%) n=16 |
| CMI 1 | 10 (27.7%) n=36 |
| CMI2 | 2 (22.2%) n= 9 |
| CMI 4 | 2 (100 %) n=2 |

Tabla 1

El primer objetivo; describir la presencia del fenómeno *CREEP* se obtuvieron las siguientes medias de CMI; 2019 (0.90), 2020 (1), 2021 (1.21)

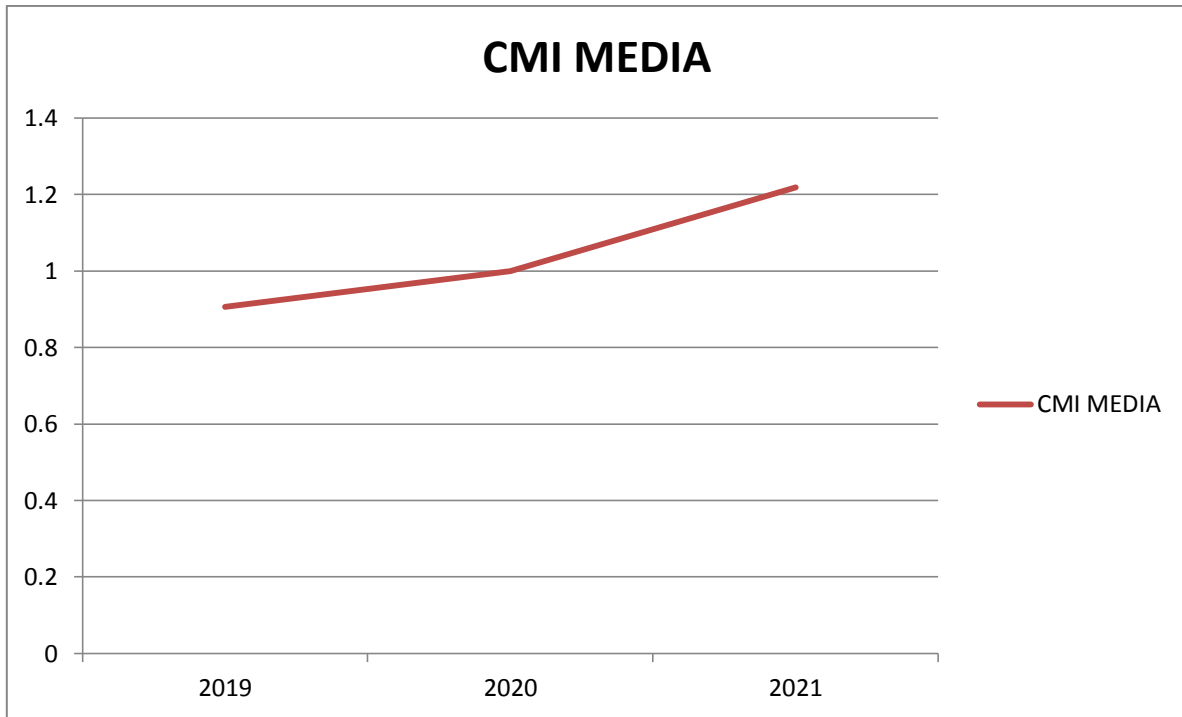


Imagen 5

Se determinó la presencia del fenómeno *CREEP* con una tendencia de aumento en la media de CMI de 0.31 en un periodo de tres años con un bajo cociente de correlación ($p=.198$). Además se realizó como prueba de hipótesis una prueba T para igualdad de medias en donde no se descartó la igualdad entre las concentraciones mínimas inhibitorias entre la fecha de inicio del estudio y las concentraciones mínimas inhibitorias en el último año de estudio ($p=0.58$).

Estadísticas de**grupo**

| | Año | N | Media | significancia |
|------------|------|----|--------|---------------|
| CMI | 2019 | 16 | 0.9063 | 0.58 |
| | 2021 | 39 | 1.2179 | |

Tabla 2

Por lo tanto no es posible definir la existencia del fenómeno *CREEP*, al declararse diferencia no significativa entre ambos años por un bajo cociente de correlación y no descartar hipótesis nula por prueba T de igualdad de medias.

Se realizaron pruebas de normalidad de distribución al tratarse de variables cuantitativas por Kolmogorov-Smirnov para las variables edad, sexo, y CMI con mortalidad, a fin de definir tipo de estadística a utilizar.

Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov

| | Estadístico | gl | p |
|------------|-------------|----|------|
| CMI | .389 | 63 | .000 |
| mortalidad | .472 | 63 | .000 |

Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov

| | Estadístico | gl | p |
|------------|-------------|----|---|
| sexo | 0.393 | 63 | 0 |
| mortalidad | 0.472 | 63 | 0 |

Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov

| | Estadístico | gl | p |
|------------|-------------|----|------|
| Edad | .141 | 63 | .003 |
| mortalidad | .472 | 63 | .000 |

Resultando con datos que no tienen distribución normal las tres variables por lo tanto se decidió aplicar estadística no paramétrica.

Al realizarse análisis de correlación con Rho de Spearman para muestras no paramétricas se encontró una correlación positiva media ($Rho=0.26$) con una p significativa (0.04) entre la mortalidad y el aumento en las concentraciones mínimas inhibitorias. No obtenido así correlación con la mortalidad con otras variables como sexo o edad.

TABLA DE CORRELACIONES MORTALIDAD

| Parámetro | C. Correlación | P |
|------------------|-----------------------|----------|
| Edad | 0.17 | 0.188 |
| Sexo | 0.07 | 0.572 |
| CMI | 0.26 | 0.041 |

Tabla 3

6.- Discusión

Las enfermedades infecciosas continúan siendo un gran problema de salud por su relación con la mortalidad y morbilidad de los pacientes, entre los principales problemas que aumentan estos problemas son la resistencia bacteriana.

La organización mundial de la salud, los pacientes que presentan infecciones por SARM tienen una probabilidad un 64% mayor que aquellos pacientes con infecciones farmacosensibles, además con una tasa media observada a nivel mundial de 12.11%. (6,8).

Estudios epidemiológicos del UHS reportan una mortalidad del 28.2% en casos de bacteremias provocadas por SARM con una incidencia anual de 694 casos (20).

En nuestro país no se cuenta con epidemiología acerca de dichas infecciones así como la mortalidad provocada por las mismas a excepción de aquellas reportadas por algunas unidades hospitalarias de forma individual.

Dada la importancia de las infecciones por SARM es evidente la necesidad de investigaciones sobre los factores asociados a esta elevada mortalidad.

Aunque la existencia del fenómeno *CREEP* ha sido estudiada en diversas ocasiones, se han encontrado estudios en donde tanto se descarta su presencia así como en otros se encuentra evidencia de su existencia. Así como incluso recomendaciones de uso de fármacos diferentes a la vancomicina aún con CMI dentro del límite de susceptibilidad (9, 11, 15)

En este estudio a diferencia de otros publicados en países con recursos similares a nuestro país, no fue posible identificar la presencia del fenómeno *CREEP* probablemente relacionado al tamaño de la muestra así como al tiempo de estudio menor al de otros realizados (tres años en lugar de 4 a 10 años).

Sin embargo es posible ver una tendencia positiva en el aumento de las concentraciones mínimas inhibitorias así como en la mortalidad según el paso del tiempo.

Un dato importante es que en la unidad la terapia dirigida con vancomicina se realiza calculando dosis por kg de peso y no así como se recomienda mantener AUC/MIC entre 400 y 600.

Es importante comentar la probable mejoría de la sistematización de la toma de cultivos debido al momento histórico pasado en los años 2020 y 2021 con la presencia de la pandemia de COVID 19 y probablemente secundario el aumento de la incidencia en infecciones por SARM (promedio 60 en 2019 y 2020, y 80 en 2021) así como en mortalidad en dichos años secundario a COVID19 y no así por infecciones por SARM.

En este estudio se observó una correlación estadísticamente significativa entre el aumento de la concentración mínima inhibitoria y la mortalidad ($p = 04$), pero aún más impredecible el predominio de la mortalidad con concentraciones mínimas inhibitorias dentro del límite de susceptibilidad (moda MIC 1).

Así como se han observado en otros estudios en donde se comparten los mismos hallazgos, generando como opinión la recomendación de uso de otro antibiótico distinto al de elección actualmente; la vancomicina (18).

A su vez también se observó en la realización del estudio al momento de la exclusión de la muestra un aumento en los casos de SARM con resistencia a vancomicina en el último año estudiado así como la presencia de cultivos con estafilococo aureus con resistencia intermedia (VISA) que no fueron reportados en años previos, así como el aumento de bacterias resistentes a vancomicina (VRSA) de predominio en el último año (50%), que aunque no fueron parte del objetivo de esta investigación, es un hallazgo que por sí solo merece ser profundizado.

7.- Conclusiones

De los resultados obtenidos en este estudio de investigación resaltan los siguientes;

Estadísticamente no existe el fenómeno *CREEP* en la unidad.

La mortalidad está relacionada directamente con la concentración mínima inhibitoria independientemente de encontrarse dentro del límite de susceptibilidad para el antibiótico vancomicina.

No existió en el estudio correlación entre la mortalidad con las variables, sexo y género.

Los resultados obtenidos no descartan la hipótesis nula ya que no se confirmó la presencia del fenómeno, pero sí la correlación de la mortalidad con la CMI.

El presente estudio abre la puerta a continuar la investigación sobre el fenómeno *creep* así como dar a conocer la necesidad de epidemiología local sobre la resistencia bacteriana a fin de contar con tratamiento de segunda línea, incluso en casos con *S. aureus* con cultivos dentro de límites de sensibilidad.

8.-Bibliografía

- 1) Hutchings, M., Truman, A., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. In *Current Opinion in Microbiology* (Vol. 51, pp. 72–80). Elsevier Ltd.

- 2) Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2014). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. In *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (Vols. 1–2).

- 3) Andrews, J. M. (2001). Determination of minimum inhibitory concentrations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48(SUPPL. 1), 5–16.

- 4) Chellat, M. F., Raguž, L., & Riedl, R. (2016). Targeting Antibiotic Resistance. In *Angewandte Chemie - International Edition* (Vol. 55, Issue 23, pp. 6600–6626). Wiley-VCH Verlag.

- 5) Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Kashef Hamadani, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., ... Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655.

6) World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report: Early Implementation 2020. *Glob Antimicrob Resist Use Surveill Syst* [Internet]. 2020;144.

7) Guo, Y., Song, G., Sun, M., Wang, J., & Wang, Y. (2020). Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A.

8) Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Kashef Hamadani, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., ... Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655.

9) Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., MacHado, F. R., McIntyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., ... Levy, M. (2021). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. In *Critical Care Medicine* (Vol. 49, Issue 11).

10) Rybak, M. J., Le, J., Lodise, T. P., Levine, D. P., Bradley, J. S., Liu, C., Mueller, B. A., Pai, M. P., Wong-Beringer, A., Rotschafer, J. C., Rodvold, K. A., Maples, H. D., & Lomaestro, B. M. (2020). Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 77(11), 835–863.

11) Moses VK, Kandi V, Rao SKD. Minimum Inhibitory Concentrations of Vancomycin and Daptomycin Against Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* Isolated from Various Clinical Specimens: A Study from South India. *Cureus*. 2020;12(1):1–8.

12) Zamoner W, de Freitas FM, Garms DSS, de Oliveira MG, Balbi AL, Ponce D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in critically ill acute kidney injury patients. *Pharmacol Res Perspect*. 2016;4(6):1–7.

13) Lee, A. S., De Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A., & Harbarth, S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(May), 1–23.

14) Kulkarni, K. V., Pathak, N., & Kulkarni, S. S. (2021). Reduced Daptomycin Susceptibility in Clinical MRSA Isolates Showing Vancomycin MIC Creep Phenomenon. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, June 2019, 2019–2021.

- 15) Arshad F, Saleem S, Jahan S, Tahir R. Assessment of vancomycin mic creep phenomenon in methicillin-resistant staphylococcus aureus isolates in a tertiary care hospital of lahore. *Pakistan J Med Sci.* 2020;36(7):1505–10.
- 16) García Hernández, A., García-Vázquez, E., Gómez Gómez, J., Canteras, M., Hernandez-Torres, A., & Ruiz Gómez, J. (2011). Bacteriemia por *Escherichia coli*: factores predictivos de presencia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido e influencia de la resistencia en la mortalidad de los pacientes. *Medicina Clínica*, 136(2).
- 17) Diaz R, Afreixo V, Ramalheira E, Rodrigues C, Gago B. Evaluation of vancomycin MIC creep in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections—a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(2):97–104.
- 18) Aminzadeh Z, Yadegarynia D, Fatemi A, Tahmasebian Dehkordi E, Azad Armaki S. Vancomycin minimum inhibitory concentration for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections; is there difference in mortality between patients? *Jundishapur J Microbiol.* 2014;7(10):2012–4.
- 19) Othman, H. B., Abdel Halim, R. M., Gomaa, F. A. M., & Amer, M. Z. (2019). Vancomycin MIC distribution among methicillin-resistant staphylococcus aureus. Is reduced vancomycin susceptibility related to MIC creep? *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(1), 12–18.

20) Agency UHS. Thirty-day all-cause mortality following MRSA, MSSA and Gram-negative bacteraemia and C. difficile infections 2020 to 2021. UK Heal Secur Agency [Internet]. 2021;(December):1–48.

9.-Anexos

Anexo 1

GLOSARIO

A

A. Acinetobacter

AUC/MIC: Relación entre el área bajo la curva y la concentración mínima inhibitoria (*area under the curve/minimum inhibitory concentration*)

E

E. coli: *Escherichia coli*

EUCAST: Comité Europeo de purebas de susceptibilidad antimicrobiana (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

G

GLASS: Sistema global de vigilancia de resistencia antimicrobiana (*Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*)

I

IDSA: Sociedad americana de enfermedades infecciosas (*Infectious Disease Society of America*)

K

K. pneumoniae: *Klebsiella pneumoniae*

M

MIC: concentración mínima inhibitoria (*minimum inhibitory concentration*)

S

SARM: *S. aureus* resistente a metilina

Anexo 2


Tabla antibiograma EUCAST

| Fármaco | Punto de corte CMI | | Punto de corte diámetro | |
|-------------|--------------------|----|-------------------------|------|
| | S< | R> | S> | R< |
| Vancomicina | 2 | 2 | 18 mm | 18mm |
| Daptomicina | 1 | 1 | 18 mm | 18mm |
| Linezolid | 4 | 4 | 21mm | 21mm |

Tabla antibiograma CLSI

| Fármaco | Punto de corte CMI | |
|-------------|--------------------|----|
| | S< | R> |
| Vancomicina | 2 | 8 |
| Daptomicina | 1 | 1 |
| Linezolid | 4 | 4 |

Hoja de recolección de datos

| | | | | |
|---|----------------------|--|--|--------|
|  | | INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL COORDINACIÓN DE UMAES UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA CENTRO MÉDICO NACIONAL GENERAL DE DIVISIÓN "MANUEL ÁVILA CAMACHO" | | |
| Nombre del paciente | | Edad | | Fecha: |
| Sexo | | | | |
| NSS | | | | |
| Fecha de diagnóstico: | <input type="text"/> | | | |
| Concentración mínima inhibitoria: | <input type="text"/> | | | |
| Fecha de Inicio de tratamiento: | <input type="text"/> | | | |
| Tratamientos utilizados: | <input type="text"/> | | | |
| Desenlace a 30 días: | <input type="text"/> | | | |