



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios Profesionales
CAMPUS IZTACALA

BO 1267/96

Ej. 1

**PATRONES DE RESISTENCIA A
ANTIBIOTICOS EN BACTERIAS AISLADAS
DE PACIENTES DE LA CLINICA
UNIVERSITARIA IZTACALA DURANTE
7 AÑOS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
B I O L O G A
P R E S E N T A
María Esther Jiménez Martínez



Reyes Iztacala

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA:

A mi bebé Indira B. Jiménez.

A mi madre y hermanas, siempre gracias.

AGRADECIMIENTOS:

Con enorme agradecimiento y profunda admiración a mi Aesor
M. en C. Sergio Vaca Pacheco.

A la Q. F. B. Glori a Luz Paniagua por las facilidades , apoyo y
confianza para la elaboración de este trabajo.

INDICE

Introducción	1
Objetivos	10
Fuente de los datos	11
Resultados	12
• 1. Patógenos más frecuentes	12
• 2. Infecciones más frecuentes	14
• 3. Resistencia de las cepas Gram positivas a antibióticos	14
• 3.1 Resistencia de <i>S. aureus</i>	18
• 3.2 Resistencia de <i>S. pyogenes</i>	25
• 3.3 Resistencia de <i>S. faecalis</i>	30
• 4. Resistencia de las cepas Gram negativas a antibióticos	33
• 4.1 Resistencia de <i>E. coli</i>	33
• 4.2 Resistencia de <i>E. aerobacter</i>	37
• 4.3 Resistencia de <i>C. freundii</i>	44
• 4.4 Resistencia de <i>Klebsiella sp.</i>	45
• 4.5 Resistencia de <i>N. catarrhalis</i>	50
Discusión	56
Bibliografía	71

INDICE DE FIGURAS

1	Cepas estudiadas	13
2	Resistencia y multirresistencia a antibióticos de <i>S. aureus</i>	20
3	Evolución temporal de la resistencia a antibióticos en <i>S. aureus</i>	24
4	Resistencia y multirresistencia a antibióticos de <i>S. pyogenes</i>	26
5	Evolución temporal de la resistencia a antibióticos en <i>S. pyogenes</i>	29
6	Resistencia y multirresistencia a antibióticos de <i>S. faecalis</i>	31
7	Evolución temporal de la resistencia a antibióticos en <i>S. faecalis</i>	34
8	Resistencia y multirresistencia a antibióticos de <i>E. coli</i>	35
9	Evolución temporal de la resistencia a antibióticos en <i>E. coli</i>	39
10	Resistencia y multirresistencia a antibióticos de <i>E. aerobacter</i>	41
11	Evolución temporal de la resistencia a antibióticos en <i>E. aerobacter</i>	43
12	Resistencia y multirresistencia a antibióticos de <i>C. freundii</i>	46
13	Evolución temporal de la resistencia a antibióticos en <i>C. freundii</i>	47
14	Resistencia y multirresistencia a antibióticos de <i>Klebsiella sp.</i>	48
15	Evolución temporal de la resistencia a antibióticos de <i>Klebsiella sp.</i>	52
16	Resistencia y multirresistencia a antibióticos de <i>N. catarrhalis</i>	53
17	Evolución temporal de la resistencia a antibióticos de <i>N. catarrhalis</i>	55

INDICE DE TABLAS

1	Origen de las cepas de <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i>	15
2	Origen de las cepas Gram positivas	15
3	Origen de las cepas Gram negativas	15
4	Antibióticos utilizados contra las cepas Gram positivas	16
5	Antibióticos utilizados contra las cepas Gram negativas	17
6	Patrones de multirresistencia a antibióticos de las cepas de <i>S. aureus</i> aisladas en el período 1988-1992	21
7	Patrones de multirresistencia a antibióticos de las cepas de <i>S. aureus</i> aisladas en 1993-1994	22
8	Patrones de multirresistencia a antibióticos de <i>S. pyogenes</i>	28
9	Patrones de multirresistencia a antibióticos de <i>E. coli</i>	38
10	Patrones de multirresistencia a antibióticos de <i>E. aerobacter</i>	42
11	Patrones de multirresistencia a antibióticos de <i>Klebsiella sp.</i>	49

PATRONES DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN BACTERIAS AISLADAS DE PACIENTES DE LA CLINICA UNIVERSITARIA IZTACALA DURANTE 7 AÑOS.

INTRODUCCION

Los antibióticos son sustancias que pueden matar bacterias (bactericidas) o detener su crecimiento (bacteriostáticos), alterando perniciosamente algunas de las actividades metabólicas que estos organismos necesitan para vivir, o para crecer; pero que, y esto es muy importante, en las células de organismos superiores no se requieren o bien son diferentes y no susceptibles (Amábile Cuevas, 1988).

Los antibióticos son los fármacos que en mayor medida han incrementado la esperanza de vida en la segunda mitad del siglo XX. La mayoría de los que se usan clínicamente es de origen natural, o sus derivados, sintetizados por otros microorganismos: bacterias u hongos. Los antibióticos de origen natural han estado presentes en el ambiente en concentraciones pequeñas desde hace muchos años, antes de su descubrimiento y uso masivo por el hombre. Su liberación por los microorganismos productores explica el que se encuentren cepas resistentes en cultivos bacterianos conservados desde antes del uso de los antibióticos. La segunda guerra mundial provocó el uso masivo de la penicilina, y el descubrimiento posterior y sobreproducción de otros antibióticos condujo a la selección de cepas resistentes y provocó el incremento relativo de éstas en las poblaciones bacterianas (Amábile Cuevas, 1988).

Si bien la intervención del hombre en el ecosistema bacteriano ha sido necesaria para erradicar o disminuir la frecuencia de infecciones letales, ha contribuido a agravar el problema, cada vez mayor, causado por las cepas multirresistentes a antibióticos capaces de infectar. El ecosistema bacteriano global es muy complejo, cada humano o animal soporta un ecosistema de cepas y especies bacterianas en competencia. Los grupos de hospederos que intercambian bacterias (P.ej. pacientes en un hospital o animales en un rebaño) forman ecosistemas bacterianos más grandes, los cuales se interconectan finalmente para formar el ecosistema bacteriano global. Esta interconexión fue aparente, p.ej. cuando el cólera se diseminó entre continentes en sólo meses (O'Brien, T.F. et al., 1987).

La mayoría de las bacterias del ecosistema global es incapaz de infectar a sus hospederos, de modo que desde el punto de vista ecológico, la infección podría considerarse trivial, pero puede ser letal para el hospedero. Para proteger al hospedero contra las infrecuentes cepas infecciosas el hombre utiliza antibióticos, los cuales matan a miles de millones de bacterias no infecciosas por cada una de las capaces de infectar (O'Brien, T.F. et al., 1987).

Los antibióticos constituyen, por supuesto, un factor de selección a favor de las cepas resistentes, las cuales lo son porque poseen genes que codifican para productos que inactivan al antibiótico, impiden su acceso al sitio blanco o proporcionan vías alternas para aquella bloqueada por el fármaco (O'Brien, T.F. et al., 1987; Amábile Cuevas, 1988). Algunos de los genes de resistencia a antibióticos se localizan en el cromosoma bacteriano, pero la mayoría reside en plásmidos, los cuales pueden transferirse a otras

cepas de la misma o distinta especie. La transferencia de un gen de resistencia vía un plásmido a otras cepas y especies introduce el gen a los nichos que pueden ocupar éstas últimas; favorece también la inserción del gen en otros plásmidos, los cuales a su vez pueden transferirse a otras cepas diferentes que eran inaccesibles al primer plásmido, llevando el gen de resistencia a nuevos nichos. De esta forma la diseminación del gen de resistencia podría preservarlo por recombinación con otros genes que confiriesen algún fenotipo ventajoso diferente, p.ej. resistencia a un metal pesado, resistencia al efecto bactericida del suero,...

A largo plazo los beneficios de un antibiótico parecen autocancelarse, al menos parcialmente, porque su empleo masivo conduce a una pérdida progresiva de su utilidad. Por ejemplo, más del 80% de las cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en casi cualquier parte del mundo portan plásmidos que les confieren resistencia a penicilina y ampicilina (O'Brien, T.F. and the International Survey of Antibiotic Resistance Group. 1986).

La aparición (por selección) de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos está relacionada estrechamente con el uso de estos fármacos. El porcentaje de cepas Gram negativas resistentes aisladas en México entre 1976 y 1979 guarda una relación prácticamente paralela al consumo total de antibióticos utilizados tanto con fines agrícolas como en la práctica clínica humana y veterinaria (Kuperztoch, Y.M., 1981). Si a esto añadimos el mal uso de los antibióticos, el problema se complica aún más.

El mal uso de los antibióticos ocurre por circunstancias varias. Entre las más importantes destacan las siguientes: En ocasiones el agente causal de

una enfermedad no es bacteria y el empleo de terapia con antibióticos más que ayudar, agrava el cuadro clínico y contribuye, como se mencionó líneas arriba, a la selección de bacterias resistentes. Así tenemos, por ejemplo, que los agentes virales son la causa más común de las infecciones de las vías respiratorias altas (Kunin, C.M., et al., 1990). Igualmente, para combatir la diarrea, tan frecuente y grave en los niños menores de 5 años, se utilizan antibióticos. Sin embargo, este padecimiento está causado no solamente por bacterias (*Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*) sino también por rotavirus, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*.

Otra circunstancia en la que los antibióticos son mal utilizados la constituyen algunas combinaciones de ellos. Si bien hay combinaciones útiles de medicamentos, (p.ej. Un antibiótico β -lactámico + un inhibidor de β -lactamasas, o la combinación de dos antibióticos que bloquean dos pasos distintos de una vía bioquímica secuencial, p. ej. Trimetoprim + sulfametoxazol que inhiben la síntesis del ácido fólico, metabolito bacteriano esencial) hay otras en las que no solamente no hay sinergia sino que por el contrario son antagonicas. El antagonismo puede resultar si uno de los antibióticos es un potente inductor de una β -lactamasa y es estable frente a ella pero tiene poca actividad contra la cepa Gram negativa y el otro tiene una mayor actividad contra la bacteria pero es hidrolizado por la β -lactamasa. Esto explica el marcado antagonismo que ocurre cuando se combina cefoxitina con cefamandol contra *Enterobacter cloacae* (Gootz, T.D., et al., 1982; Sanders, C.C. & W.E. Sanders, 1979).

Otra aplicación inadecuada de algunos antibióticos es su uso como "promotores de crecimiento" adicionados a los alimentos industrializados

para animales de granja y domésticos. Se pensó que al agregar pequeñas cantidades de antimicrobianos a la dieta se evitaría el riesgo de infecciones, por lo que el animal estaría en condiciones de ser utilizado más rápidamente (Amábile Cuevas, 1988; Kim, H., et al., 1994).

Un aspecto muy importante que conduce al mal uso de antibióticos es la automedicación, cuya magnitud real es difícil de evaluar. En un reporte relativamente reciente Calva, J. et al., (1993) evaluaron la compra de antimicrobianos en una comunidad periurbana de la Ciudad de México; para ello se estudiaron 6 farmacias locales seleccionadas de manera aleatoria. Cada farmacia fue visitada cinco veces registrándose la compra de medicamentos y aplicando un cuestionario al cliente (54 en total). Veintinueve por ciento de los fármacos vendidos fueron antibióticos. El 43% de las personas que compraron algún antibiótico no mostraron la receta, aunque 72% respondieron que fue un médico quien indicó la compra. Sólomente en un tercio de las recetas se especificaba la duración de la antibioticoterapia y sólo en el 28% de las compras lo adquirido alcanzaba para más de cuatro días. El 6% de los clientes que compraron sin receta lo hicieron por consejo del empleado de la farmacia.

En una comunidad rural de Bangladesh, 95% de los antibióticos consumidos por 2,473 personas en un período de un mes fueron adquiridos en farmacias locales y sólo el 8% fueron prescritos por un médico graduado (Hossain, M.M. et al., 1982).

En otro estudio (Bojalil, R. et al., 1993) se entrevistó a las amas de casa de 1659 hogares, seleccionados al azar, de una comunidad periurbana de

la Ciudad de México. De 8279 individuos, 5% habían utilizado al menos un antibiótico dos semanas antes de la entrevista, las principales razones aducidas para ello fueron: afecciones del tracto respiratorio (58%) y diarrea aguda (25%). Los antibióticos más comúnmente usados fueron: penicilinas (43%), eritromicina (13%), metronidazol (9%), neomicina (6%), cotrimoxazol (6%) y tetraciclinas (6%). Aproximadamente dos tercios de las personas que consumieron algún antibiótico lo hicieron por menos de cinco días, y sólo 19% se automedicaron.

Es probable que un número importante de los tratamientos con antibióticos lo sean por un tiempo insuficiente. Si el antibiótico prescrito o automedicado fue correcto, las primeras dosis disminuirán la población bacteriana y con ello los síntomas, lo que conduce a la suspensión del tratamiento (Kunin,C., et al., 1987) y la recaída posterior por la multiplicación de las bacterias sobrevivientes, entre las que se habrán seleccionado algunas resistentes.

Los pacientes y probablemente muchos médicos consideran el uso de antibióticos como libre de riesgo sin preocuparse de la emergencia de organismos resistentes (Avorn, J. et al., 1987)

Un factor más que incide negativamente en el consumo inadecuado de antibióticos lo constituye el empleo de fármacos obsoletos en países en vías de desarrollo, particularmente en América Latina. En 1977 la OMS publicó una lista de 210 medicamentos suficientes para atender los problemas de salud pública en los países en desarrollo. La lista incluía sólo 16 antibióticos; sin embargo, en 1978 se pusieron a la venta en México 430 formulaciones de

antibióticos, de las cuales 180 eran combinaciones de efectividad cuestionable y sólo 155 (36%) pertenecían a la lista propuesta por la OMS (Gustafson, L. & K. Wide, 1981). La intención del comité internacional al formular la lista era ayudar a los países en desarrollo a elegir un número limitado de drogas que fuesen baratas y de alta calidad, toda vez que los gastos en medicamentos, antibióticos incluidos, son mayores al 40% de los gastos totales destinados a la salud pública en Latinoamérica (Gustafson, L. et al., 1981) y se calcula que de 1987 al año 2000 se gastarán en todo el mundo 270 mil millones de dólares en medicamentos (Avorn, J. et al., 1987). No obstante, la ignorancia, la desregulación de las normas comerciales e incluso el mercado negro llevan a que no se atiendan las recomendaciones de la OMS. Algunos pacientes creen que una droga cara es más efectiva.

Los países subdesarrollados son un importante mercado para la venta de combinaciones obsoletas (23 combinaciones fijas con tetraciclinas y penicilinas y combinaciones de antibióticos con enzimas, p. ej. con quimotripsina, enzima que sólo tiene efecto anti-inflamatorio cuando se administra parenteralmente a dosis altas) (Gustafson, L. & K. Wide, 1981).

Aunado a lo anterior, la influencia de la industria farmacéutica en la elección de antibióticos es una poderosa influencia para la prescripción, y la información de los proveedores es, además de incompleta, engañosa, lo cual puede conducir a serios problemas médicos, o por lo menos a un tratamiento inefectivo (Editorial, *The Lancet* 1993). Los fabricantes cuidan con mucho énfasis el aspecto positivo de sus productos aunque no indiquen en las etiquetas y empaques todos los datos objetivos, incluyendo efectos adversos y contraindicaciones. Así por ejemplo, la Oficina de Evaluación de

Tecnología del Congreso de los Estados Unidos, encontró que la mitad de una muestra de 241 productos farmacéuticos vendidos en Brasil, Kenya, Panamá y Tailandia por compañías estadounidenses transnacionales, no incluían en etiqueta o envase información suficiente para que los médicos emplearan los medicamentos segura y eficazmente (Editorial, The Lancet 1993).

Este aspecto es particularmente grave, ya que algunas ocasiones los médicos y, más gravemente, los empleados de farmacias suelen tener como único origen de información la que les ofrecen los representantes de las compañías farmacéuticas (Avorn, J. et al., 1987; Kunitz, C. et al., 1987).

Todos los factores que participan en el mal uso de antibióticos contribuyen no sólo a la selección de cepas resistentes a un antibiótico, sino también a la de multiresistentes. Así p.ej., en un estudio de 697 cepas clínicas de *Salmonella* y 195 de *Shigella* realizado en México (Kuperztoch-Portnoy Y.M., 1981) se encontró que 20.5% de las primeras fue resistente a 8 o más antibióticos, en tanto que 17% de las segundas fue resistente a cuatro o más.

El efecto que tienen las cepas multiresistentes sobre la salud de la población puede ilustrarse con la epidemia de tifoidea que azotó a nuestro país en 1972-73, en la que ocurrieron al menos 10,000 casos, con una mortalidad de 10 a 12%. Las cepas de *Salmonella typhi* responsables de la epidemia eran resistentes al cloramfenicol, antibiótico de primera elección, así como a la sulfonamida, tetraciclina y estreptomina (Kumate, J. 1981).

Es claro entonces que ante este grave problema, con tantas aristas, del mal uso de antibióticos y su efecto sobre la selección de cepas resistentes, son necesarias muchas acciones, entre ellas instruir a los diversos participantes del proceso de prescripción, promoción publicitaria, venta y consumo, acerca del uso adecuado de estos fármacos.

La prevalencia de cepas multirresistentes a antibióticos no es privativa de los países subdesarrollados, se presenta también en los altamente industrializados, dado que en ambos casos se emplean los antimicrobianos. En cualquier sitio, el problema es mucho más grave en los hospitales, donde los antibióticos se utilizan ampliamente y, por ello, la selección de cepas resistentes y multirresistentes es más estricta. No obstante, la frecuencia de cepas multirresistentes aisladas de pacientes no hospitalizados (ambulatorios) es cada vez más alta por lo que es necesario que se monitoree periódicamente y que estos datos se den a conocer a las comunidades médicas locales esperando que les sean de utilidad en la prescripción de antibióticos eficaces en el combate contra las poblaciones bacterianas infecciosas presentes en esa comunidad.

OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

1. Analizar la frecuencia de cepas bacterianas patógenas aisladas a partir de aproximadamente 1500 pacientes ambulatorios que acudieron al Laboratorio de Análisis Clínicos de la CUSI-Iztacala, durante el periodo comprendido entre 1988 y 1994.
2. Determinar los porcentajes de bacterias, por género o especie, resistentes a cada uno de los antibióticos probados.
3. Identificar el número de patrones de resistencia distintos que muestren las cepas.
4. Identificar los patrones de multirresistencia más frecuentes que presenten las cepas.
5. Elaborar un reporte claro y conciso de los resultados para entregarlo al Director de la CUSI-Iztacala.

FUENTE DE LOS DATOS Y MANEJO DE LA INFORMACION

Los datos se obtuvieron del archivo del Laboratorio de Análisis Clínicos de la CUSI-Iztacala. Se consideraron los reportes completos: origen de la cepa, su identificación y el antibiograma correspondiente. Sólo se consideraron las cepas sensibles y las resistentes, descartando las que mostraron una sensibilidad intermedia. Esta condición se basa en razones de índole práctica respecto al procesamiento de la información, en lo que se refiere a los patrones de multirresistencia; ya que el antibiograma incluye 12 antibióticos, lo que origina 2^{12} combinaciones distintas considerando sólo resistentes y sensibles. Si se incluyeran las intermedias, el número de combinaciones sería muy difícil de procesar (3^{12}). Se diseñaron cuatro bases de datos en Dbase IV, debido a que durante el periodo se emplearon dos grupos distintos de doce antibióticos para las cepas Gram negativas y dos para las Gram positivas (Tablas 4 y 5).

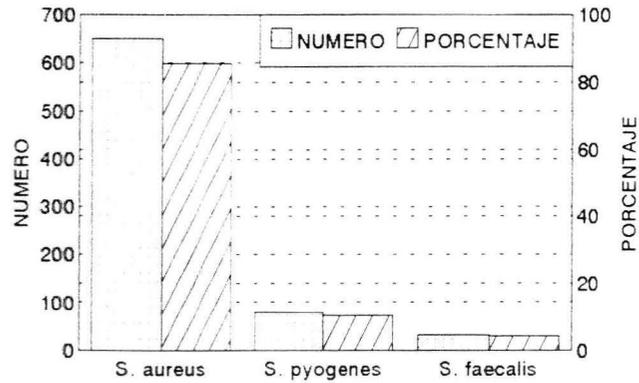
RESULTADOS

1.- Los patógenos más frecuentes en la población estudiada fueron *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

Se analizaron 1465 cepas bacterianas aisladas de pacientes que acudieron al laboratorio de Análisis clínicos de la CUSI-Iztacala en el período comprendido entre 1988 y 1994. Cincuenta y dos por ciento de las cepas fueron Gram positivas y el resto Gram negativas. Las especies bacterianas más abundantes en cada grupo fueron *S. aureus* (44.4% del total y 85.4% de las Gram positivas) y *E. coli* (37.7% del total y 78.7% de las Gram negativas) (Figura 1). Entre las cepas Gram positivas se aislaron también *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus faecalis*; mientras que entre las Gram negativas se encontraron también *Enterobacter aerobacter*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella sp.*, *Neisseria catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus inconstans*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus rettgeri* y *Proteus morgani*. (Figura 1).

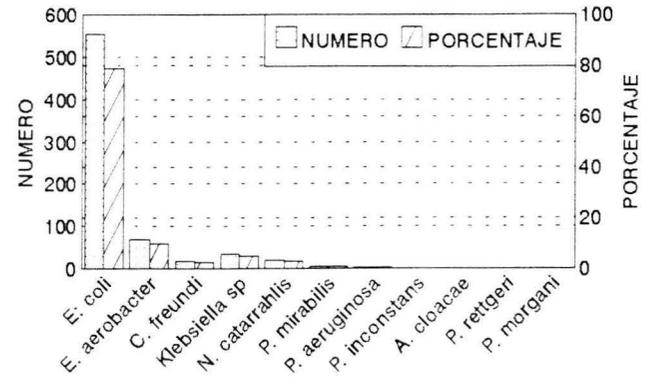
Fig. 1 Cepas estudiadas

GRAM POSITIVAS



NUMERO	651	79	32
PORCENTAJE	85.4	10.4	4.2

GRAM NEGATIVAS



NUMERO	553	68	16	35	19	5	2	1	1	1	1
PORCENTAJE	78.7	9.7	2.3	5	2.7	0.7	0.28	0.14	0.14	0.14	0.14

2.- Las infecciones más frecuentes fueron de la nasofaringe y del tracto genitourinario.

El 99.2% de las cepas estudiadas se aisló de la nasofaringe (55.7%) y del tracto genitourinario (43.5%). La mayoría (75.7%) de las infecciones de las vías respiratorias fue causada por *S. aureus*; mientras que el principal agente etiológico de los padecimientos genitourinarios fue *E. coli* (77.8%, Tabla 1). Los orígenes de todas las cepas se muestran en las tablas 2 y 3. Puede observarse que más del 90% de las cepas de *S. faecalis*, más del 50% de las de *E. aerobacter* y 48.5% de las de *Klebsiella* fueron aisladas del tracto genitourinario.

3.- Resistencia de las cepas Gram positivas a antibióticos.

Durante el periodo de estudio se utilizaron dos conjuntos de 12 antibióticos frente a las cepas Gram positivas; la diferencia entre ambos fue la sustitución -a partir de 1993- de kanamicina, lincomicina y estreptomicina por ceftazidima, cefuroxima y pefloxacilina (Tabla 4). Debido a esto, no todas las cepas fueron retadas con todos los antibióticos.

Tabla 1. Origen de las cepas de *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*

INFECCION	No. CEPAS (%)	BACTERIA MÁS FRECUENTE No. (%)
Nasofaringe ¹	816 (55.7)	<i>S. aureus</i> 618 (75.7)
Tracto genitourinario ²	638 (43.5)	<i>E. coli</i> 503 (78.8)

¹ Exudado faringeo + cultivo nasal.

² Exudado vaginal + urocultivo.

Tabla 2. Origen de las cepas Gram positivas.

Origen	<i>S. aureus</i> No. (%)	<i>S. pyogenes</i> No. (%)	<i>S. faecalis</i> No. (%)	Total No. (%)
Exudado faringeo	603 (92.6)	78 (98.7)	3 (9.4%)	684 (89.8)
Exudado vaginal	28 (4.3)	1 (1.3)	26 (81.2)	55 (7.2)
Urocultivo	3 (0.46)		3 (9.4%)	6 (0.79)
Cultivo nasal	15 (2.3%)			15 (2)
Secreción ótica	2 (0.3)			2 (0.3)
Total	651 (100)	79 (100)	32 (100)	762 (100)

Tabla 3. Origen de las cepas Gramnegativas

Origen	<i>E. coli</i> No. (%)	<i>E. aerobacter</i> No. (%)	<i>C. freundii</i> No. (%)	<i>Klebsiella</i> No. (%)	<i>N. catarrhalis</i> No. (%)	Total No(%)
Exudado Faringeo	40 (7.2)	21 (30.9)	3 (18.7)	14 (40)	18 (94.7)	96 (13.9)
Exudado vaginal	400 (72.3)	26 (38.2)	8 (50)	6 (17.1)		440 (63.7)
Urocultivo	103 (18.6)	11 (16.2)	3 (18.7)	11 (31.4)		128 (18.5)
Secreción ótica	3 (0.5)	2 (2.9)	1 (6.25)			6 (0.87)
Coprocultivo			1 (6.25)			1 (0.14)
Cultivo nasal	7 (1.3)	8 (11.8)		4 (11.4)	1 (5.3)	20 (2.9)
Total	553 (100)	68 (100)	16 (100)	35 (100)	19 (100)	691 (100)

Se analizaron también: *P. inconstans* (1, urocult), *E. cloacae* (1, coprocult), *P. rettgeri* (1, Ex Vag), *P. Morganii* (1, Ex Vag), *P. aeruginosa* (2, urocult) y *P. mirabilis* (5: 3 Ex Vag, 1 urocult, 1 cultivo nasal).

TABLA 4. ANTIBIOTICOS UTILIZADOS CONTRA LAS CEPAS GRAM POSITIVAS.

ANTIBIÓTICO	ABREVIATURA	FAMILIA	ACCIÓN ^a	PERÍODO
Ampicilina	AMP	Aminopenicilina	1	88-94
Cefalotina	CF	Cefalosporina de 1a. generación	1	88-94
Cefotaxima	CTX	Cefalosporina de 3a. generación	1	88-94
Ceftazidima	CAZ	Cefalosporina de 3a. generación	1	93-94
Cefuroxima	CXM	Cefalosporina de 2a. generación	1	93-94
Dicloxacilina	CLOX	Penicilina semisintética	1	88-94
Eritromicina	ERI	Macrólido	3	88-94
Estreptomicina	STR	Aminoglucósido	3	88-92
Gentamicina	GEN	Aminoglucósido	3	88-94
Kanamicina	KAN	Aminoglucósido	3	88-92
Lincomicina	LIN	Lincocinamida	3	88-92
Pefloxacina	PEF	Quinolona	4	93-94
Penicilina	PEN	Penicilina	1	88-94
Tetraciclina	TET	Tetraciclina	3	88-94
Trimetoprim-sulfametoxazol	SXT	Combinación de diaminopirimidina y sulfonamida	4	88-94

^a 1 Inhibición de la formación de la pared celular.

3 Interferencia en la síntesis de proteínas.

4 Inhibición del metabolismo de los ácidos nucleicos.

TABLA 5. ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS CONTRA LAS CEPAS GRAM NEGATIVAS.

ANTIBIÓTICO	ABREVIATURA	FAMILIA	ACCIÓN ^a	PERÍODO
Amikacina	AK	Aminoglucósido	3	88-94
Ampicilina	AMP	Aminopenicilina	1	88-94
Carbencilina	CB	Penicilina antiscudomonas	1	88-94
Cefalosporina	CEF	Cefalosporina de la generación	1	88-92
Cefalotina	CF	Cefalosporina de la generación	1	93-94
Cefotaxima	CTX	Cefalosporina de 3a generación	1	88-94
Ceftriaxona	CRO	Cefalosporina de 3a generación	1	93-94
Cloranfenicol	CLOR	Cloranfenicol	3	88-94
Estreptomicina	STR	Aminoglucósido	3	88-92
Furazolidona	FUR	Nitrofurano	4	88-92
Gentamicina	GEN	Aminoglucósido	3	88-94
Nalidixico	NAL	Quinolona	4	88-92
Netilmicina	NET	Aminoglucósido	3	93-94
Nitrofurantoina	NF	Nitrofurano	4	93-94
Pefloxacina	PEF	Quinolona	4	93-94
Tetraciclina	TET	Tetraciclina	3	88-92
Trimetoprim-sulfametoxazol	SXT	Combinación de diaminopirimidina y sulfonamida	4	88-94

^a 1 Inhibición de la formación de la pared celular.

3 Interferencia en la síntesis de proteínas.

4 Inhibición del metabolismo de los ácidos nucleicos.

3.1 Resistencia de *S. aureus* a antibióticos.

La figura 2A muestra los porcentajes de cepas de *S. aureus* retadas y resistentes a cada antibiótico. La mayoría de las cepas retadas fue resistente a penicilina (89.2%), ceftazidima (85.3%), ampicilina (78%) o dicloxacilina (60.4%); 41% fueron resistentes a lincomicina. Alrededor de la cuarta parte de las cepas fue resistente a trimetoprim-sulfametoxazol, eritromicina, cefuroxima o tetraciclina (26.1%, 26%, 24.8% y 23.6%, respectivamente). La resistencia a estreptomicina, cefalotina, cefotaxima o kanamicina fue de aproximadamente 10% (12.6%, 11%, 11% y 11%, respectivamente). Las frecuencias más bajas correspondieron a gentamicina (5.4%) y pefloxacina (3.8%).

En la figura 2B se presenta la frecuencia de cepas multirresistentes de *S. aureus*. Noventa y dos por ciento de ellas (600/651) fueron resistentes a más de un antibiótico (multirresistentes). De éstas el 19.5% fue resistente a 4 fármacos y alrededor de una sexta parte fue resistente a 2 (16.3%), 3 (15.8%) o 5 (15.4%) antibióticos. Aproximadamente 10% de las cepas fueron resistentes a 6 (10.6%) o 7 (9.4%) antimicrobianos. Veinte cepas (3%) fueron resistentes a 8 antibióticos, 7 cepas (1.1%) a 9, 5 cepas (0.77%) a 10 y

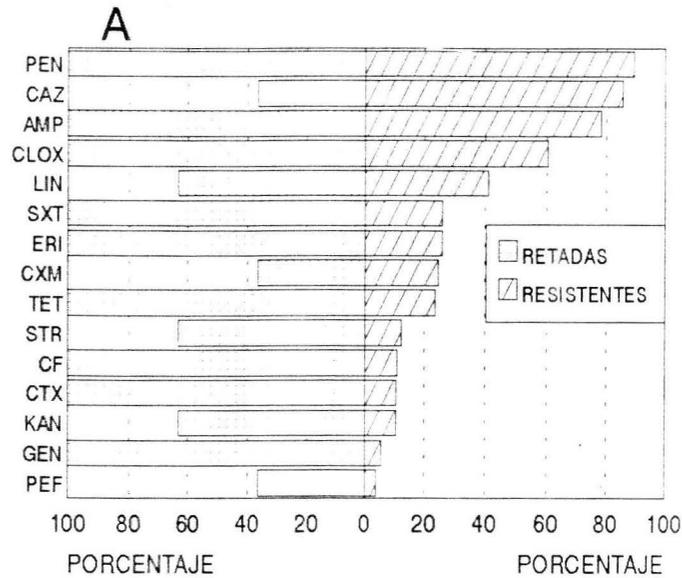
únicamente 2 cepas (0.3%) a 11. Sólomente 21 cepas (3.2%) no mostraron resistencia a ningún antibiótico y 30 (4.6%) fueron resistentes sólo a un antimicrobiano.

La tabla 6 muestra los patrones de multirresistencia de las cepas de *S. aureus* probadas con el primer grupo de antibióticos (ver tabla 4). Entre las 413 cepas se encontraron 364 multirresistentes agrupadas en 133 patrones de multirresistencia distintos. El patrón con un mayor número de cepas fue AMP^r PEN^r, seguido de AMP^r PEN^r CLOX^r. El 82.7% de las cepas multirresistentes lo fueron a penicilina y ampicilina, ya fuese esta sola combinación o acompañada por resistencia a otro(s) antibiótico(s) (tabla 6).

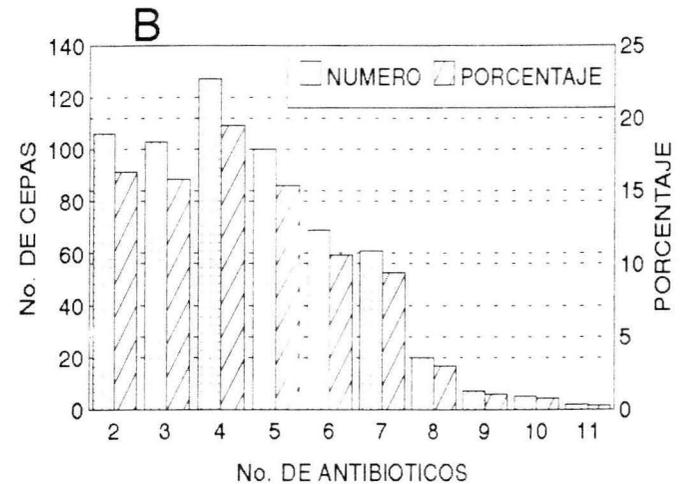
Las restantes cepas de *S. aureus* (238) se probaron con el segundo grupo de antibióticos (ver tabla 4); de éstas, 236 fueron multirresistentes y mostraron 107 patrones diferentes, el más frecuente de los cuales fue AMP^r CAZ^r PEN^r CLOX^r con 45 cepas (tabla 7); 120 cepas más mostraron resistencia a estos 4 antimicrobianos en combinación con otro(s), por lo que esta tetrarresistencia fue del 69.9% (tabla 7).

Fig. 2. Resistencia y multirresistencia a antibióticos de *S. aureus*

RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS EN CEPAS DE *Staphylococcus aureus*



MULTIRRESISTENCIA EN CEPAS DE *Staphylococcus aureus*



TOT. CEPAS=651
 21 cepas (3.2%) fueron sensibles a todos los antibióticos
 30 cepas (4.6%) fueron resistentes sólo a 1 antibiótico

Tabla 6. Patrones de multirresistencia de las cepas de *S. aureus* aisladas en el período 1988-1992.

No. de patrones	No. de cepas	Patrones
82	1	
23	2	
11	3	
2	4	AMP PEN ERI SXT LIN CLOX LIN CLOX
4	5	AMP PEN SXT LIN STR TET CLOX AMP PEN SXT LIN AMP PEN LIN TET CLOX AMP PEN STR
2	6	PEN ERI AMP PEN TET CLOX
1	7	AMP PEN STX LIN CLOX
2	8	AMP PEN LIN AMP PEN ERI CLOX
1	9	AMP PEN TET
1	10	AMP PEN ERI LIN
2	13	AMP PEN ERI AMP PEN LIN CLOX
1	28	AMP PEN CLOX
1	67	AMP PEN

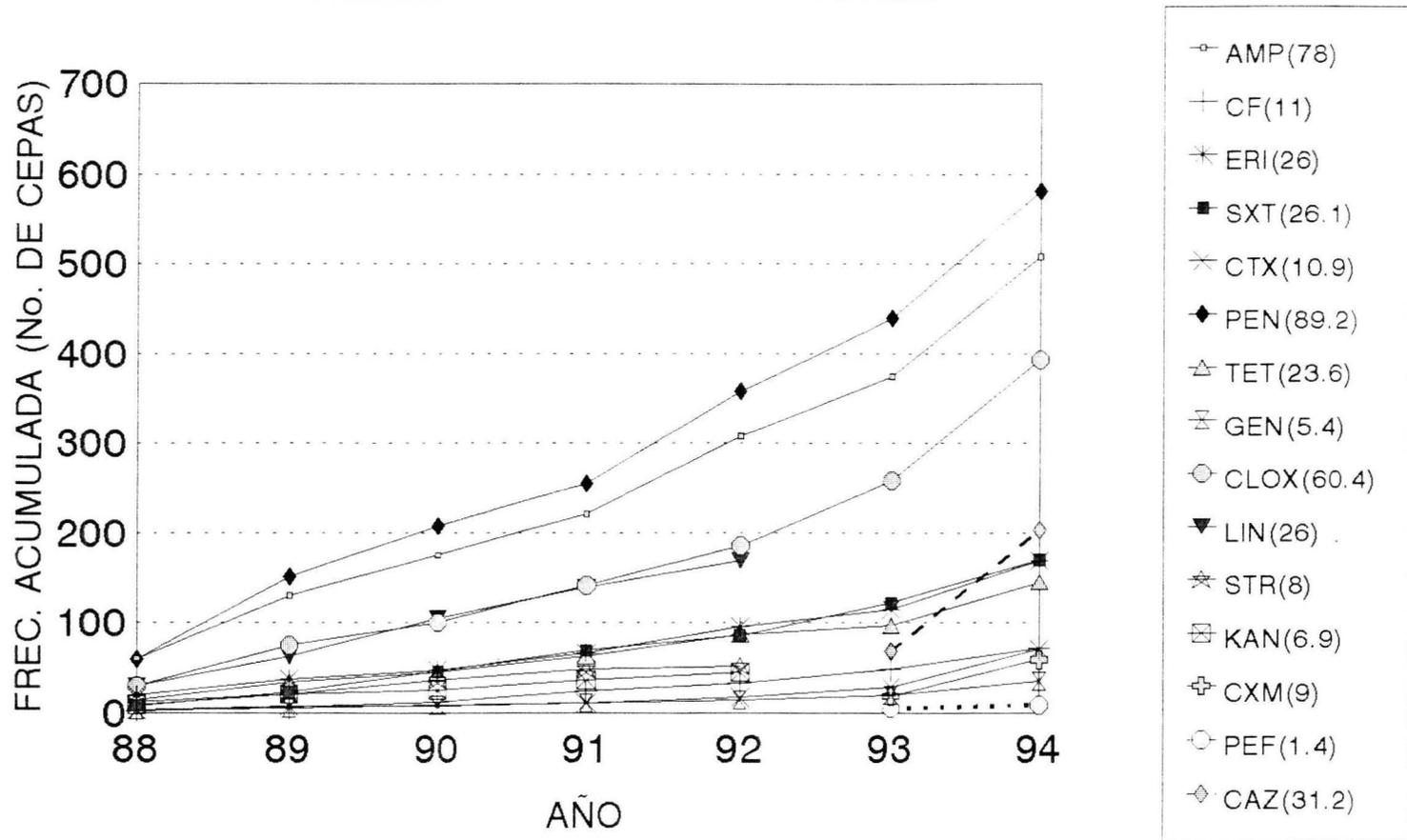
Tabla 7. Patrones de multirresistencia a antibióticos de las cepas de *S. aureus* aisladas en 1993-1994.

No. Patrones	No. cepas	Patrones
74	1	
15	2	
4	3	
6	4	CF AMP SXT CAZ PEN CLOX ERI AMP SXT CAZ PEN TET GEN CLOX ERI AMP CTX CXM CAZ PEN CLOX AMP SXT CAZ PEN TET CLOX AMP CAZ PEN AMP PEN CLOX
2	5	AMP CAZ PEN TET CLOX CAZ PEN CLOX
1	7	AMP CTX CXM CAZ PEN CLOX
2	8	ERI AMP SXT CAZ PEN CLOX ERI AMP CAZ PEN CLOX
2	9	ERI AMP SXT CAZ PEN TET CLOX
1	45	AMP CAZ PEN CLOX

Con el propósito de observar la tendencia que ha seguido la resistencia a antibióticos entre las cepas de *S. aureus* durante el lapso estudiado, en la figura 3 se muestra la frecuencia acumulada de cepas resistentes a cada uno de los antibióticos, considerando el total de las cepas aisladas (651). Puede observarse que la resistencia a penicilina y ampicilina mostraron la mayor tendencia a incrementarse (máximos acumulados de 80-90%); seguida por la resistencia a dicloxacilina y lincomicina. Los incrementos menos pronunciados correspondieron a pefloxacina, gentamicina, kanamicina y estreptomina. Las resistencias que mostraron incrementos intermedios (con máximos acumulados cercanos a 25%) fueron tetraciclina, trimetoprim-sulfametoxazol y eritromicina.

Vale la pena notar los incrementos tan diferentes que mostraron las resistencias a pefloxacina y ceftazidima (ambos introducidos en los antibiogramas a partir de 1993); mientras que para el primero no hubo incremento, el segundo alcanzó una frecuencia acumulada de 31% (figura 3).

Fig. 3 Evolución temporal de la resistencia a antibióticos en Staphylococcus aureus



Los números entre paréntesis representan el porcentaje total de cepas resistentes.
Cepas totales=651

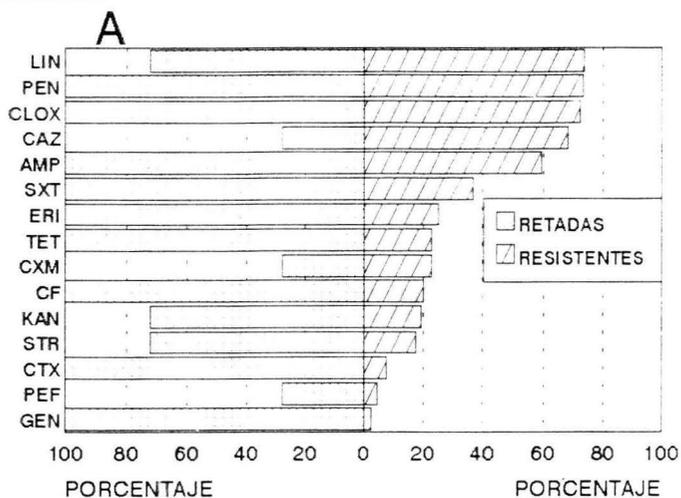
3.2 Resistencia de *S. pyogenes* a antibióticos.

La figura 4A muestra los porcentajes de cepas de *S. pyogenes* retadas y resistentes a cada antibiótico. La mayoría de las cepas retadas fue resistente a lincomicina (73.7%), penicilina (73.4%), dicloxacilina (72.1%) o ceftazidima (68.1%); 36.7% fueron resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol. Alrededor de la cuarta parte de las cepas fue resistente a eritromicina (25.3%), tetraciclina (22.8%), cefuroxima (22.7), cefalotina (20.2%), kanamicina (19.3%) o estreptomicina (17.5%). Las frecuencias más bajas correspondieron a gentamicina (2.5%) pefloxacina (4.5%) y cefotaxima (7.6%)

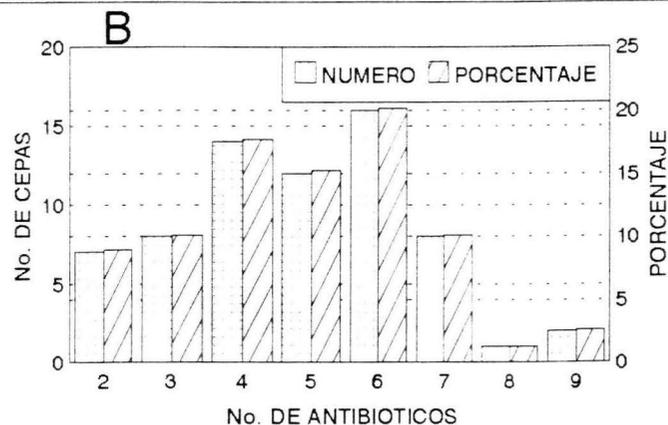
En la figura 4B se presenta la frecuencia de cepas multirresistentes de *S. pyogenes*. Ochenta y dos por ciento de ellas (68/79) fueron resistentes a 2 o más antibióticos; alrededor del 15-20% fueron resistentes a 6 (20.2%), 5 (15.2%) o 4 (17.7%) antibióticos. Aproximadamente 10% de las cepas fue resistente a 2 (8.9%), 3 (10.1%) o 7 (10.1%) antimicrobianos. Sólo 1 cepa (1.3%) fue resistente a 8 antibióticos y 2 cepas (2.6%) a 9. Por último, 5 cepas (6.3%) fueron sensibles a todos los fármacos y 6 (7.6%) mostraron resistencia sólo a 1.

Fig. 4. Resistencia y multirresistencia a antibióticos de *S. pyogenes*

RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS EN CEPAS DE *Streptococcus pyogenes*



MULTIRRESISTENCIA EN CEPAS DE *Streptococcus pyogenes*



TOT. CEPAS = 79

5 cepas fueron sensibles a todos los antibióticos

6 cepas fueron resistentes sólo a 1 antibiótico.

La tabla 8 muestra los patrones de multirresistencia de las cepas de *S. pyogenes*. Las 68 cepas multirresistentes se distribuyeron en 53 patrones distintos, sin que hubiese ninguno particularmente abundante; sin embargo, 45.6% de las cepas multirresistentes lo fueron a ampicilina y penicilina, ya fuese esta sola combinación o acompañada por resistencia a otro(s) antibiótico(s). La triple resistencia LIN^r PEN^r CLOX^r, sola o combinada con resistencia a otro(s) antibiótico(s), se presentó también en 31 cepas.

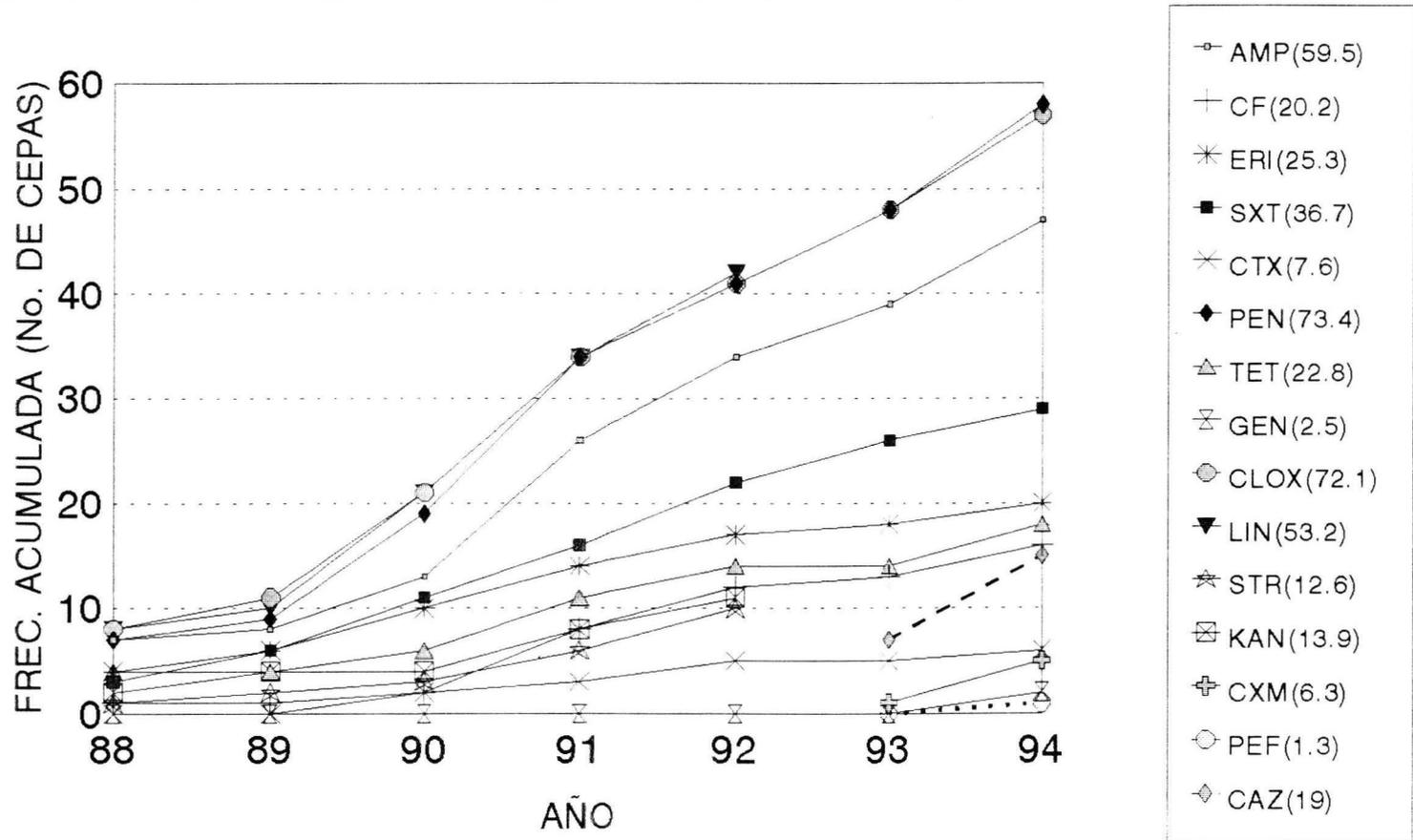
En la figura 5 se muestra la frecuencia acumulada de cepas de *S. pyogenes* resistentes a cada uno de los antibióticos, considerando todas las cepas aisladas. Las resistencias a penicilina, dicloxacilina, lincomicina y ampicilina mostraron las mayores tendencias al incremento; mientras que las resistencias a pefloxacina, gentamicina cefuroxima y cefotaxima fueron las menores. Las tendencias intermedias estuvieron representadas por eritromicina, tetraciclina, kanamicina, estreptomina y ceftazidima.

Nuevamente, los incrementos que mostraron las resistencias a pefloxacina y ceftazidima fueron contrastantes, para el primero no hubo incremento y el segundo mostró una frecuencia acumulada de 19% (figura 5).

Tabla 8. Patrones de multirresistencia a antibióticos de *Streptococcus pyogenes*.

No. de patrones	No. de cepas	Patrones
43	1	
6	2	CF AMP CTX LIN STR PEN CLOX CF AMP LIN PEN ERI LIN PEN CLOX LIN PEN CLOX AMP PEN CLOX CAZ PEN CLOX
3	3	CF AMP SXT LIN PEN CLOX AMP LIN PEN CLOX AMP PEN
1	4	AMP SXT LIN PEN CLOX

Fig. 5. Evolución temporal de la resistencia a antibióticos en Streptococcus pyogenes



Los números entre paréntesis representan el porcentaje total de cepas resistentes.
Cepas totales=79

3.4 Resistencia de *S. faecalis* a antibióticos.

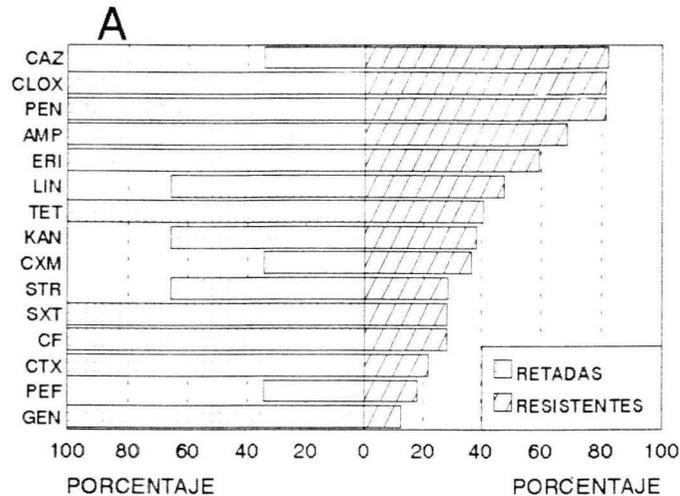
La figura 6A muestra los porcentajes de cepas de *S. faecalis* retardadas y resistentes a cada antibiótico. La mayoría de las cepas retardadas fue resistente a cefotaxima (81.8%), dicloxacilina (81.2%), penicilina (81.2%), ampicilina (68.7%) o eritromicina (59.4%). Alrededor del 40% de las cepas fueron resistentes a lincomicina (47.6%), tetraciclina (40.6%), kanamicina (38.1%) o cefuroxima (36.4%). Aproximadamente un tercio de las cepas fue resistente a estreptomina (28.6%), trimetoprim-sulfametoxazol (28.1%) o cefalotina (28.1%). Casi la quinta parte de las cepas mostraron resistencia a cefotaxima (21.9%) o pefloxacina (18.2%) y sólo 12.5% a gentamicina.

En la figura 6B se presenta la frecuencia de cepas multirresistentes de *S. faecalis*; 96.8% (31/32) fueron resistentes a dos o más antibióticos. Las multirresistencias más altas fueron a 6 y 7 antibióticos (18.7%); en tanto que 15.6% de las cepas fueron resistentes a 8. La resistencia simultánea a 4 o cinco antibióticos mostró una frecuencia idéntica (12.5% de las cepas) y sólo una cepa (3.1%) fue resistente a 9.

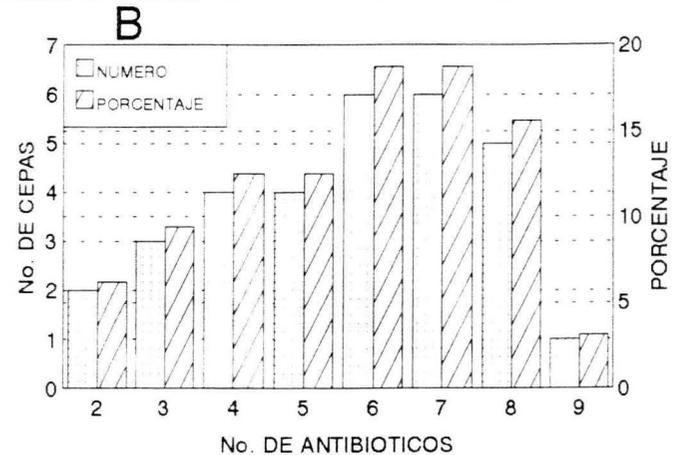
Los patrones de multirresistencia de las cepas de *S. faecalis* fueron muy variados, encontrándose sólo 1 con dos cepas (figura 6C).

Fig. 6. Resistencia y multirresistencia a antibióticos de *S. faecalis*

RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS EN CEPAS DE *Streptococcus faecalis*



MULTIRRESISTENCIA EN CEPAS DE *Streptococcus faecalis*



TOT. CEPAS = 32
1 cepa fue resistente sólo a 1 antibiótico

C PATRONES DE MULTIRRESISTENCIA:
29 Patrones con 1 cepa.
1 Patrón con 2 cepas: CF Eri Amp Cxm Caz Pen Clox.

Falta página

N° 32

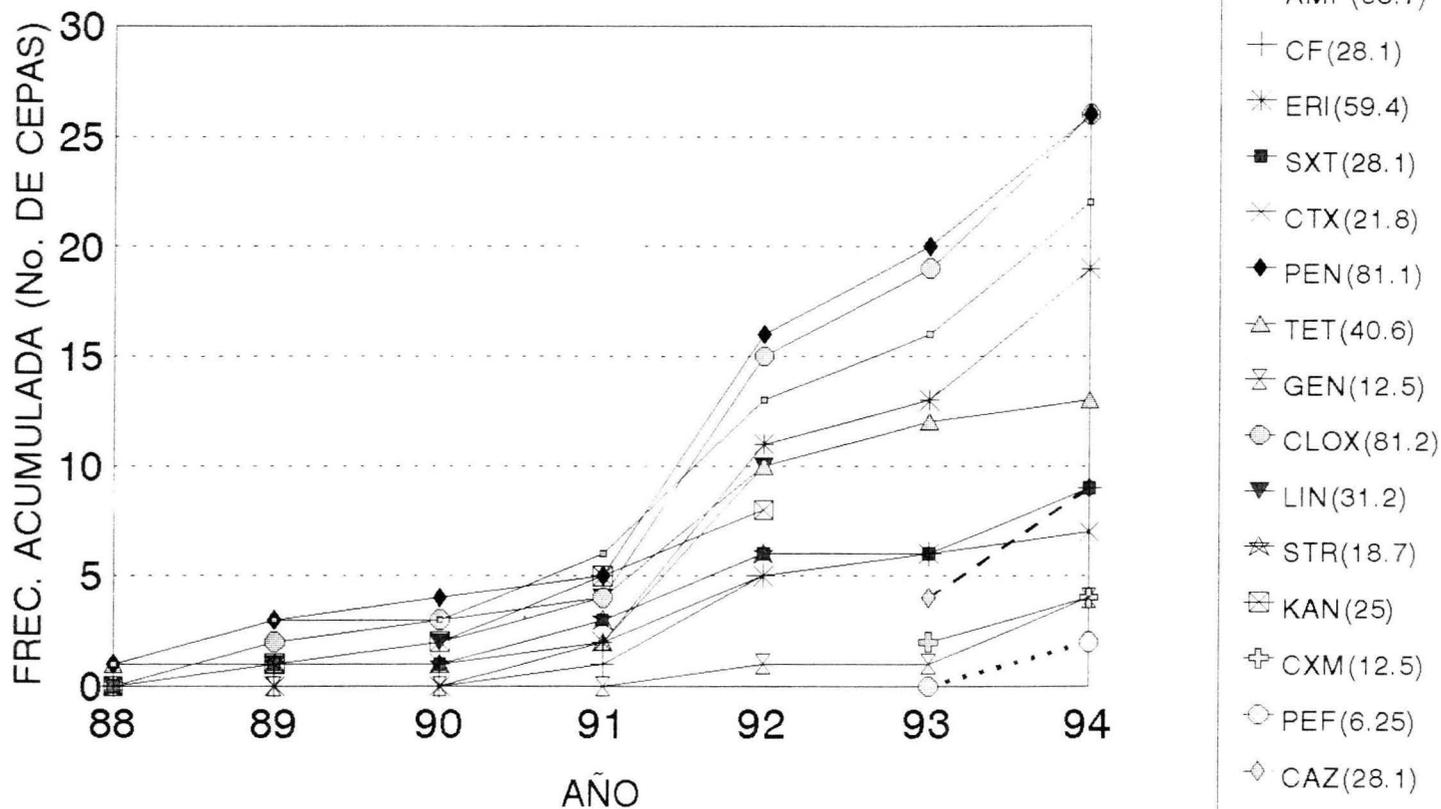
En la figura 7 se aprecia que las resistencias a dicloxacilina, penicilina, ampicilina o eritromicina mostraron la mayor tendencia a incrementarse en el período. Las resistencias con menor tendencia al incremento correspondieron a gentamicina, pefloxacina y cefuroxima. De nueva cuenta, la resistencia a ceftazidima mostró una elevada tendencia al incremento en sólo un año.

4.- Resistencia de las cepas Gram negativas a antibióticos.

4.1 Resistencia de *E. coli* a antibióticos

En la figura 8A se muestran los porcentajes de cepas de *E. coli* resistentes a cada antibiótico. La mayoría de las cepas retadas fue resistente a ampicilina (89.7%), cefalotina (88.3%), tetraciclina (74.3%), carbenicilina (66%) o cefalosporina (65.8%). La resistencia a estreptomycin fue del 49.3% y el 41.9% de las cepas fue resistente a trimetoprim-sulfametoxazol. La frecuencia de cepas resistentes a cloranfenicol fue de 36.4%; de 21.5% para nalidixico, de 16.1% para cefotaxima y de 10% para nitrofurantoina. La frecuencia de cepas resistentes a los otros antibióticos fue menor de 8%, siendo la mínima de 3.3% (ceftriaxona).

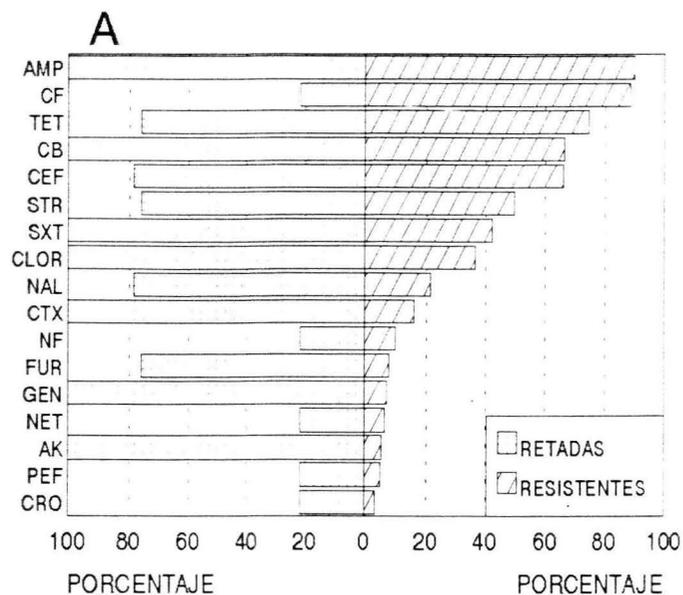
Fig. 7. Evolución temporal de la resistencia a antibióticos en *Streptococcus faecalis*



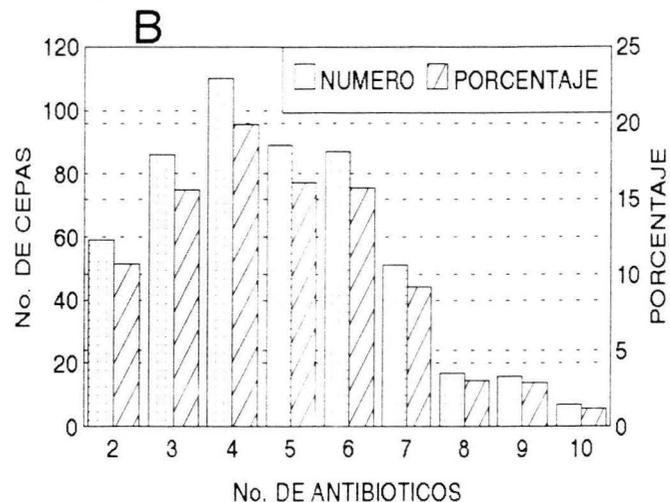
Los números entre paréntesis representan el porcentaje total de cepas resistentes.
Cepas totales=32

Fig. 8. Resistencia y multirresistencia a antibióticos de *E. coli*

RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS EN CEPAS DE *Escherichia coli*



MULTIRRESISTENCIA EN CEPAS DE *Escherichia coli*



TOT. CEPAS=553

9 Cepas fueron sensibles a todos los antibióticos

22 cepas fueron resistentes sólo a 1 antibiótico.

La figura 8B muestra la frecuencia de cepas multirresistentes de *E. coli*. El 94.4 % de las cepas (522/553) fue resistente a 2 o más antibióticos. La quinta parte de las cepas (110) fue resistente a 4, y alrededor de una sexta parte fue resistente a 3 (86 cepas), 5 (89) o 6 (87) antibióticos. El 10.7% de las cepas fue resistente a 2 antimicrobianos y 3% lo fueron a 8 y 9. Sólo 7 cepas (1.2%) mostraron resistencia frente a 10 fármacos.

Las cepas de *E. coli* multirresistentes se agruparon en 219 patrones distintos (tabla 9). Los tres patrones con 6 cepas cada uno coincidieron en la resistencia simultánea a cefalosporina, ampicilina y estreptomicina; los patrones con 7, 9, 14, 16, 20 y 27 cepas coincidieron en la resistencia a ampicilina y carbenicilina. Trescientas cincuenta y dos cepas (67.4% de las multirresistentes) fueron resistentes a carbenicilina y ampicilina, ya fuese esta sólo combinación o acompañada por resistencia a otro(s) antibiótico(s).

La figura 9 muestra la frecuencia acumulada de cepas de *E. coli* resistentes a los antibióticos durante el lapso estudiado, considerando todas las cepas aisladas. Las resistencias que mostraron una mayor tendencia al incremento fueron ampicilina, tetraciclina, carbenicilina y cefalosporina. Las tendencias intermedias fueron estreptomicina, trimetoprim-sulfametoxazol y

cloranfenicol. Las frecuencias más bajas fueron para furazolidona, amikacina, gentamicina, ceftriaxona, pefloxacina, nitrofurantoína, cloranfenicol, netilmicina y nalidíxico. Cabe destacar que la resistencia a cefalotina mostró una gran tendencia al incremento en sólo un año.

4.2 Resistencia de *E. aerobacter* a antibióticos

La figura 10A muestra la frecuencia de cepas de *E. aerobacter* que fueron retadas y resistentes a cada antibiótico. Las mayores frecuencias de resistencia correspondieron a ampicilina (95.6%), cefalosporina (68.8%), carbenicilina (57.3%), cefalotina (57.1%), tetraciclina (50.8%) y estreptomycin (47.5%). Cerca de un tercio de las cepas retadas fue resistente a ceftriaxona (28.6%), trimetoprim-sulfametoxazol (27.9%) o pefloxacina (28.5%), en tanto que la cuarta parte de ellas fue resistente a cloranfenicol. Alrededor de la quinta parte de las cepas mostró resistencia a nalidíxico (19.7%) o cefotaxima (19.1%). Casi la sexta parte de la población bacteriana fue resistente a furazolidona (14.7%) nitrofurantoína (14.3%) o gentamicina (11.8%); sólo 4.4% de las cepas fueron resistentes a amikacina y no se encontró ninguna resistente a netilmicina.

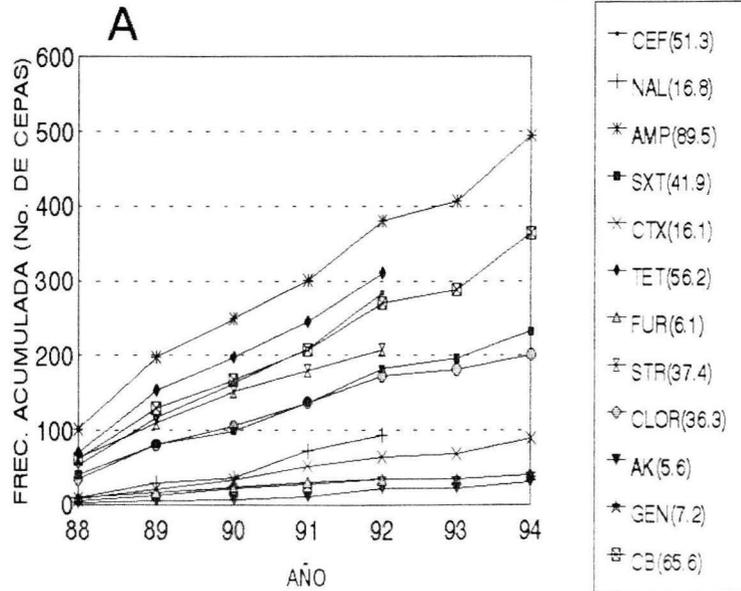
**TABLA 9. PATRONES DE MULTIRRESISTENCIA DE
*Escherichia coli***

No. de Patrones	No. de cepas	Patrones
147	1	
26	2	
13	3	
8	6	
5	5	
3	6	CEFA AMP SXT TET STR CB CEFA AMP TET STR CEFA AMP STR
3	7	AMP SXT TET STR CLOR CB AMP TET STR CB AMP CB
4	8	CEFA AMP TET CEFA AMP AMP SXT TET CLOR CB AMP TET
3	9	CEFA AMP TET STR CLOR CB CEFA AMP TET CLOR CB CF AMP SXT CLOR CB
3	12	CEFA AMP SXT TET STR CLOR CB CEFA AMP TET CB CF AMP
1	14	CEFA AMP TET STR CB
1	16	CF AMP SXT CB
1	20	CEFA AMP SXT TET CLOR CB
1	27	CF AMP CB

Fig. 9. Evolución temporal de la resistencia a antibióticos en Escherichia coli

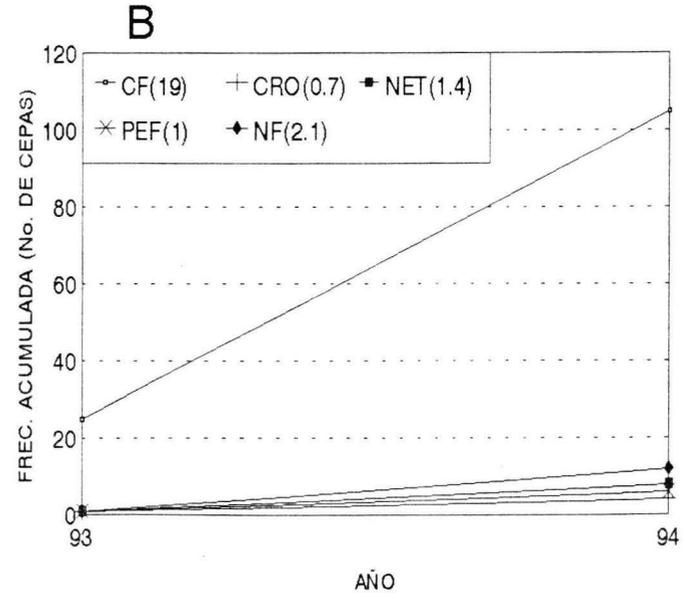
Escherichia coli

EVOLUCION TEMPORAL DE LA RESISTENCIA



Escherichia coli

EVOLUCION TEMPORAL DE LA RESISTENCIA



Los números entre paréntesis representan el porcentaje total de cepas resistentes.
Cepas totales=553

En la figura 10B puede observarse que 97% de las cepas de *E. aerobacter* (66/68) fueron multirresistentes: 26.4% a 3 antibióticos, 19.1% a 5, 16.2% a 6, 13.2% a 2 y 11.8% a 4. Las frecuencias más bajas fueron para cepas resistentes a 7 o más antibióticos, con una sola cepa resistente a 11 (1.5%) y ninguna resistente a 12.

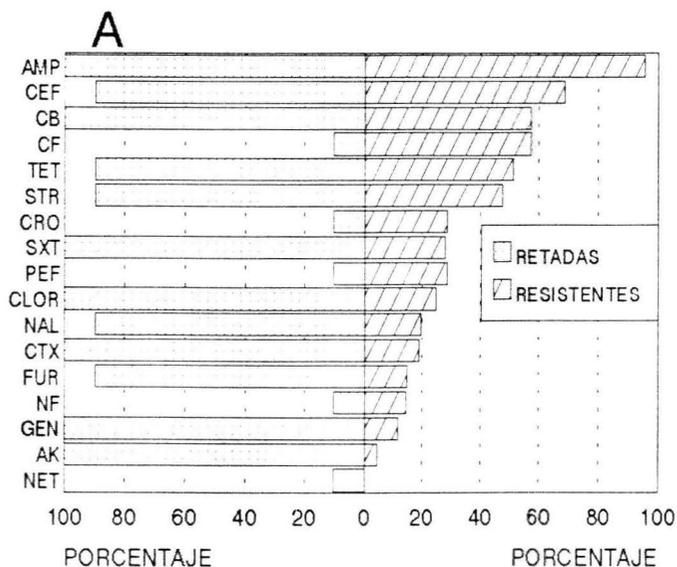
En la tabla 10 se puede apreciar que las cepas de *E. aerobacter* quedaron distribuidas en 51 patrones de multirresistencia distintos, entre los cuales prevaleció la resistencia simultánea a cefalotina y ampicilina.

En la figura 11 se muestra la frecuencia acumulada de cepas resistentes a cada antibiótico considerando el total de cepas aisladas. Las tendencias mayores al incremento correspondieron a ampicilina, cefalosporina, carbenicilina, tetraciclina y estreptomina; en tanto que las menores fueron para amikacina y gentamicina.

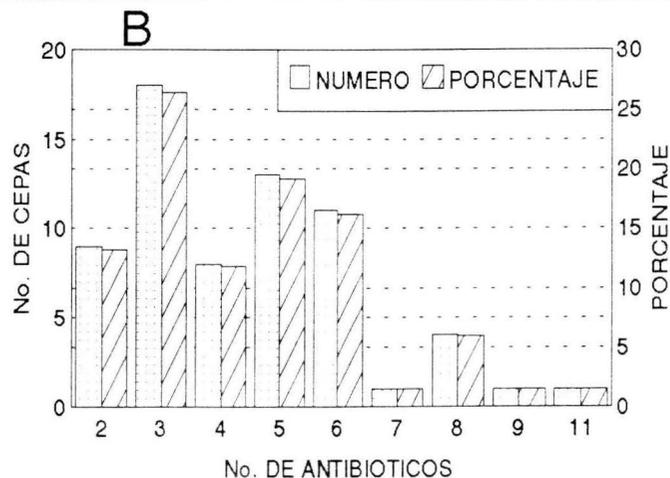
Debido a que no se aisló ninguna cepa de *E. aerobacter* en 1994, no fue posible observar la evolución temporal de la resistencia a cefalotina, ceftriaxona, pefloxacina, nitrofurantoína ni netilmicina.

Fig. 10. Resistencia y multirresistencia a antibióticos de *E. aerobacter*

RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS EN CEPAS DE *E. aerobacter*



MULTIRRESISTENCIA EN CEPAS DE *Enterobacter aerobacter*



TOT. CEPAS = 68

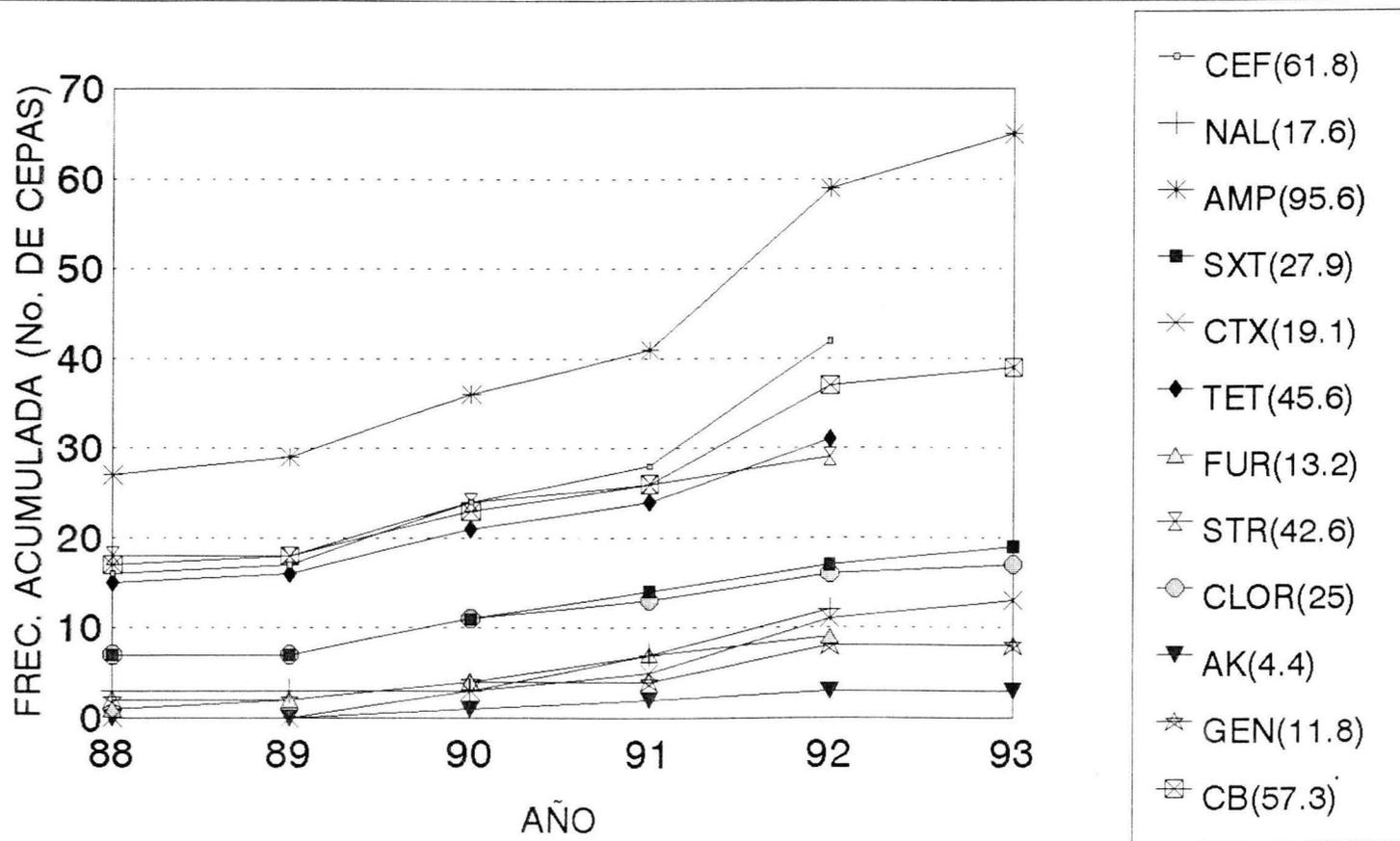
1 cepa fue resistente sólo a 1 antibiótico

1 cepa fue sensible a todos.

Tabla 10. Patrones de multirresistencia de *Enterobacter aerobacter*.

No. de patrones	No. de cepas	Patrones
41	1	
7	2	CF AMP CTX TET CB CF AMP TET CB CAF AMP TET CF AMP STR CB CF AMP AMP STR TET STR
2	3	CF AMP TET STR CLOR CB AMP CB
1	5	CF AMP CB

Fig. 11. Evolución temporal de la resistencia a antibióticos en *Enterobacter aerobacter*



Los números entre paréntesis representan el % total de cepas resistentes.

Cepas totales=68

%de cepas resistentes en 1993: CF(5.9); CRO, PEF(2.9); NF(1.9); NET(0)

4.3 Resistencia de *C. freundii* a antibióticos

La figura 12A muestra los porcentajes de de cepas *C. freundii* retadas y resistentes a cada antibiótico. El 93.7% de ellas fue resistente a ampicilina y 78.6% a tetraciclina. Alrededor del 70% de las cepas fue resistente a estreptomycin (71.4%), carbenicilina (68.7%) o cefalosporina (64.3%), mientras que la mitad de las cepas retadas fue resistente a cefalotina y sólo 35.7% a trimetoprim-sulfametoxazol. Un tercio de las cepas (31.2%) mostró resistencia frente a cloranfenicol y la quinta parte (21.4%) frente ácido nalidixico. Los porcentajes de resistencia más bajos correspondieron a furazolidona (14.3%) y cefotaxima (12.5%). Ninguna de las cepas retadas fue resistente a gentamicina, ceftriaxona, netilmicina, pefloxacina o nitrofurantoína.

En la figura 12B puede observarse que el 93.7% de las cepas de *C. freundii* (15/16) fue multirresistente. Cuatro cepas (25%) fueron resistentes a 5 antibióticos, 3 cepas (18.7%) a 3 y el mismo número a 4 antimicrobianos. Dos cepas (12.5%) fueron resistentes a 7 antibióticos, mientras que sólo una cepa (6.25%) fue resistente a 2, 8 o 9 antimicrobianos.

En la figura 12C se observa que las cepas multirresistentes de *C. freundii* se agruparon en 14 patrones distintos, 13 de los cuales contuvieron una sólo cepa.

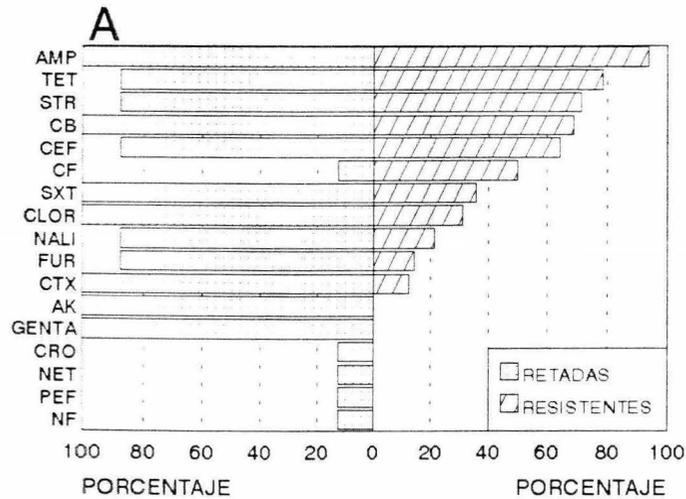
La evolución temporal de la resistencia a antibióticos de *C. freundii* se muestra en la figura 13. Las mayores frecuencias acumuladas de cepas resistentes correspondieron a ampicilina, tetraciclina, carbenicilina, estreptomina y cefalosporina; mientras que las menores fueron para furazolidona, nalidixico y ceftriaxona.

4.4 Resistencia de *Klebsiella sp.* a antibióticos

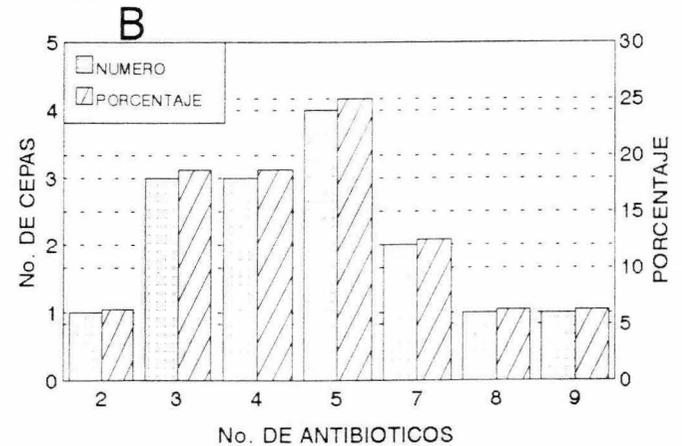
La figura 14A muestra los porcentajes de cepas de *Klebsiella sp.* retadas y resistentes a cada antibiótico. Todas las cepas retadas fueron resistentes a cefalosporina o cefalotina; 94% del total fue resistente a ampicilina y 80% a carbenicilina. La mitad de las cepas retadas fue resistente a tetraciclina y 33% a estreptomina. Sólo el 6% de las cepas retadas mostró resistencia a gentamicina, ceftriaxona, netilmicina o pefloxacina. Sólo 3% de las cepas fueron resistentes a amikacina y ninguna a nitrofurantoina.

Fig. 12. Resistencia y multirresistencia a antibióticos de *C. freundii*

RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS EN CEPAS DE *Citrobacter freundii*



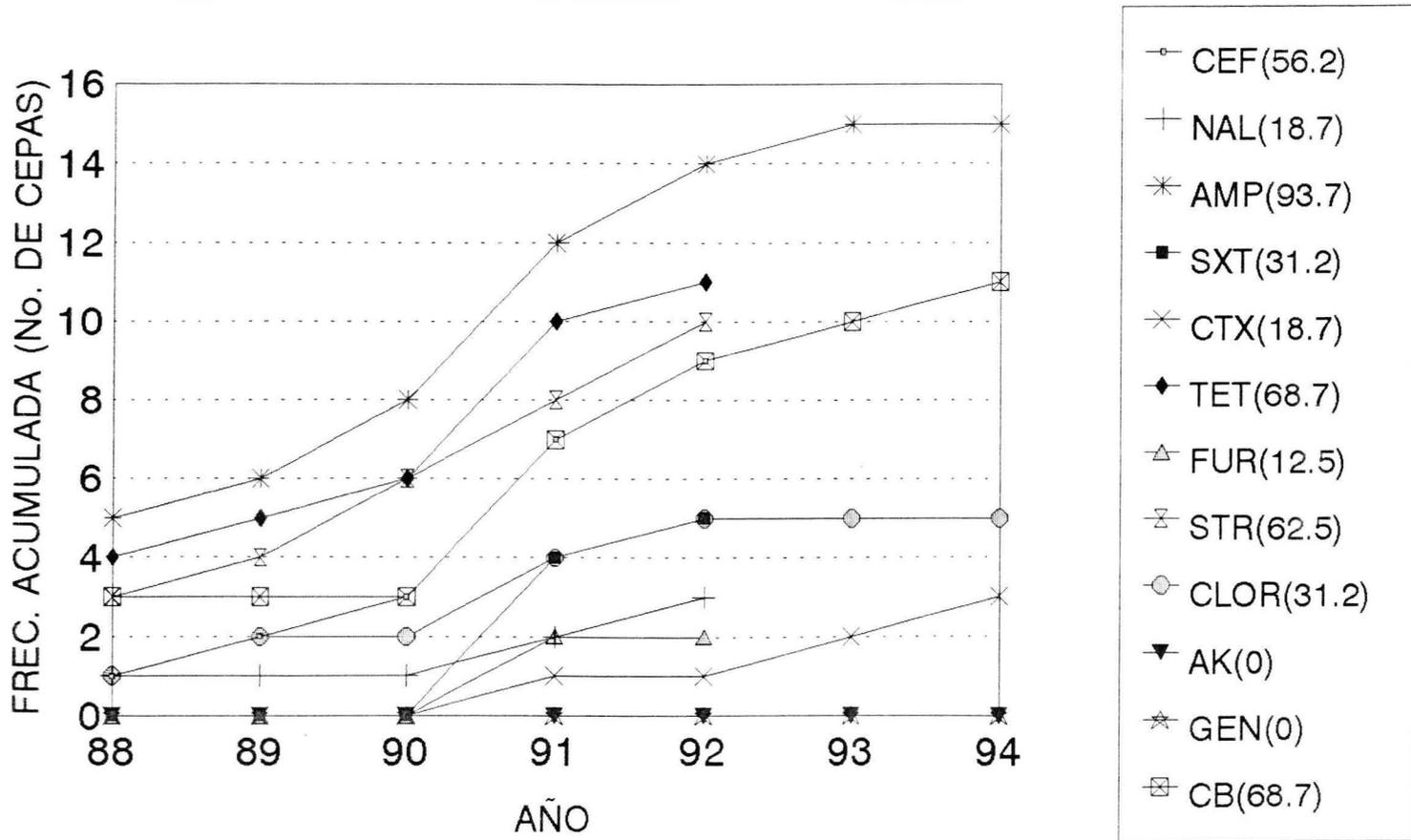
MULTIRRESISTENCIA EN CEPAS DE *Citrobacter freundii*



TOT. CEPAS = 16
1 cepa fue sensible a todos los antibióticos

C PATRONES DE MULTIRRESISTENCIA:
13 Patrones con 1 cepa.
1 Patrón con 2 cepas: Amp Tet Str

Fig. 13. Evolución temporal de la resistencia a antibióticos en *Citrobacter freundii*



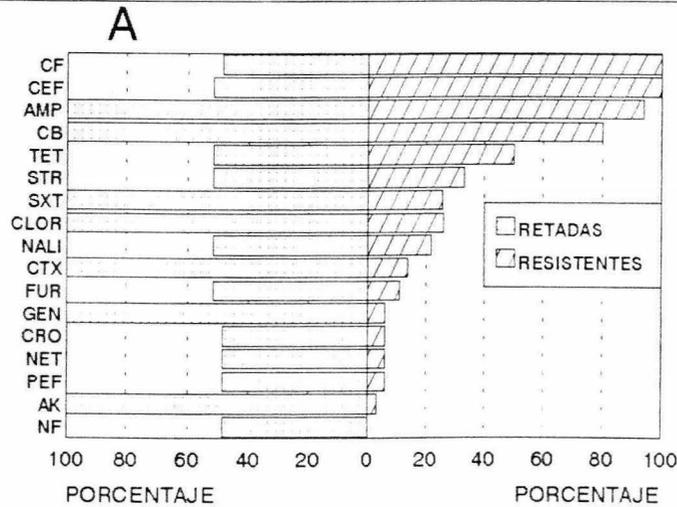
Los números entre paréntesis representan el % total de cepas resistentes.

Cepas totales=16

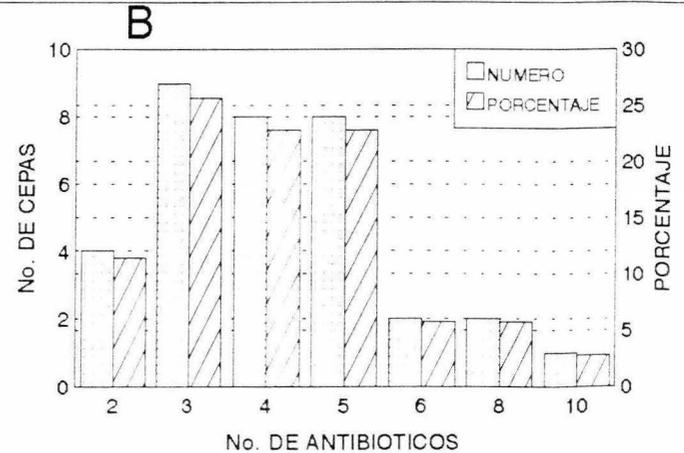
%de cepas resistentes en 1993 y 1994: CF(6.2)

Fig. 14. Resistencia y multirresistencia a antibióticos de *Klebsiella* sp.

RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS EN CEPAS DE *Klebsiella* sp.



MULTIRRESISTENCIA EN CEPAS DE *Klebsiella* sp.



TOT. CEPAS = 35
 1 cepa fue resistente sólo a 1 antibiótico

En la figura 14B se aprecia que 97% de las cepas (34/35) de *Klebsiella sp.* fueron multirresistente, con 9 cepas (25.7%) resistentes a 3 antibióticos, 8 (22.8%) a 4 y 5, respectivamente. Sólo una cepa (2.8%) mostró resistencia a 10 antimicrobianos.

Las cepas multirresistentes de *Klebsiella Sp.* se agruparon en 21 patrones distintos (tabla 11), entre los cuales predominó la resistencia simultánea a cefalotina y ampicilina.

Tabla 11. Patrones de multirresistencia de *Klebsiella sp.*

No. de patrones	No. de cepas	Patrones
16	1	
2	2	CF AMP SXT CB CF AMP SXT CLOR CB
2	3	CF AMP TET STR CB CF AMP
1	8	CF AMP CB

En la figura 15A se muestra la evolución temporal de la resistencia de *Klebsiella sp.* al primer grupo de antibióticos (ver tabla 5); destaca el marcado incremento de la resistencia a ampicilina y carbenicilina, especialmente a partir de 1993. En la figura 15B se observa que, para el segundo grupo de antibióticos (ver tabla 5), la resistencia a cefalotina mostró un notable incremento en sólo un año.

4.5 Resistencia de *N. catarrhalis* a antibióticos.

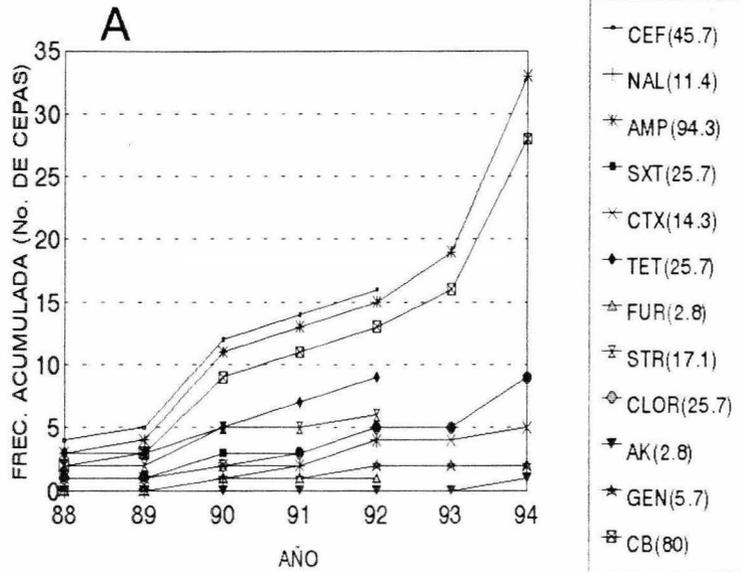
En la figura 16A se muestran los porcentajes de resistencia a cada antibiótico entre las cepas de *N. catarrhalis* retadas, los mayores de los cuales correspondieron a cefalosporina (60%) y ampicilina (51.8%). Aproximadamente un tercio de las cepas fue resistente a trimetoprim-sulfametoxazol (36.8%), carbenicilina (33.3%), nalidixico (30%), tetraciclina (30%) o cefalotina (29.4%). Veinte por ciento de las cepas fue resistente a estreptomicina y 14.8% a cefotaxima. Alrededor del 10% de las cepas mostró resistencia a pefloxacina (11.8%), nitrofurantoína (11.8%), cloranfenicol (11.1%) o furazolidona (10%). Los porcentajes de resistencia menores correspondieron a amikacina (7.4%), netilmicina (5.9%) o gentamicina (3.7%); no se aislaron cepas resistentes a ceftriaxona.

En la figura 16B se observa que 100% de las cepas (16/16) de *N. catarrhalis* aisladas fueron multirresistentes; 36.8% mostraron resistencia simultánea a 3 antibióticos y 31.6% a 2. Dos cepas fueron resistentes a 5 antimicrobianos y sólo 1 cepa lo fue a 4, 6, 7 u 8.

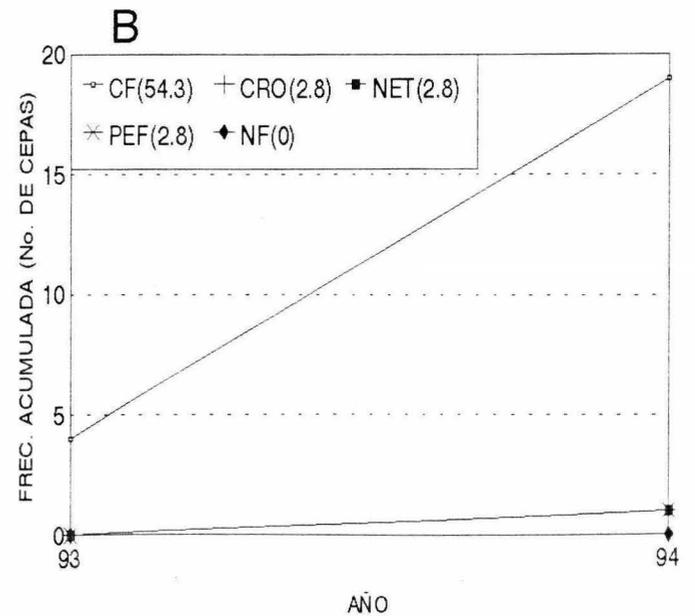
Las cepas de *N. catarrhalis* se agruparon en 18 patrones de multirresistencia, sólo uno de los cuales estuvo representado por 2 cepas (Figura 16C).

Fig. 15. Evolución temporal de la resistencia a antibióticos de *Klebsiella sp.*

Klebsiella sp.
EVOLUCION TEMPORAL DE LA RESISTENCIA



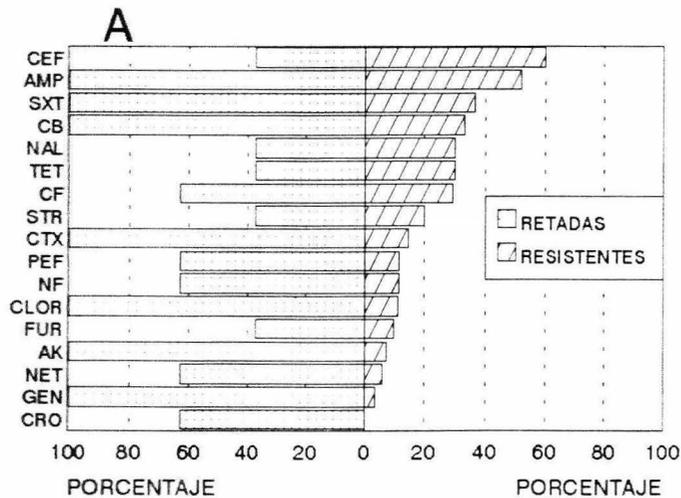
Klebsiella sp.
EVOLUCION TEMPORAL DE LA RESISTENCIA



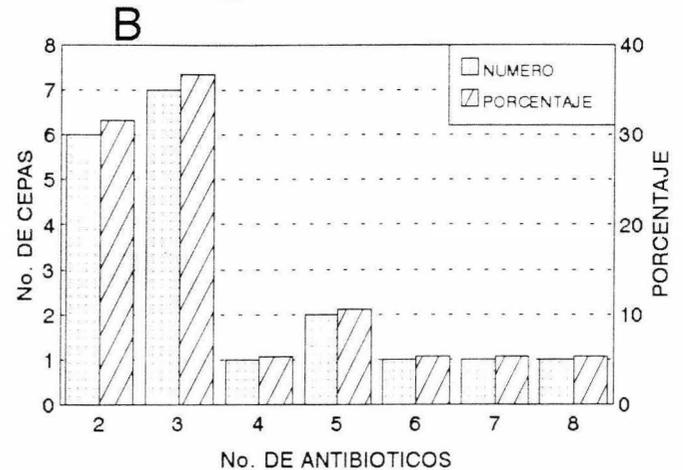
Los números entre paréntesis representan el % total de cepas resistentes.
Cepas totales=35

Fig. 16. Resistencia y multirresistencia a antibióticos de *N. catarrhalis*

RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS EN CEPAS DE *Neisseria catarrhalis*



MULTIRRESISTENCIA EN CEPAS DE *Neisseria catarrhalis*



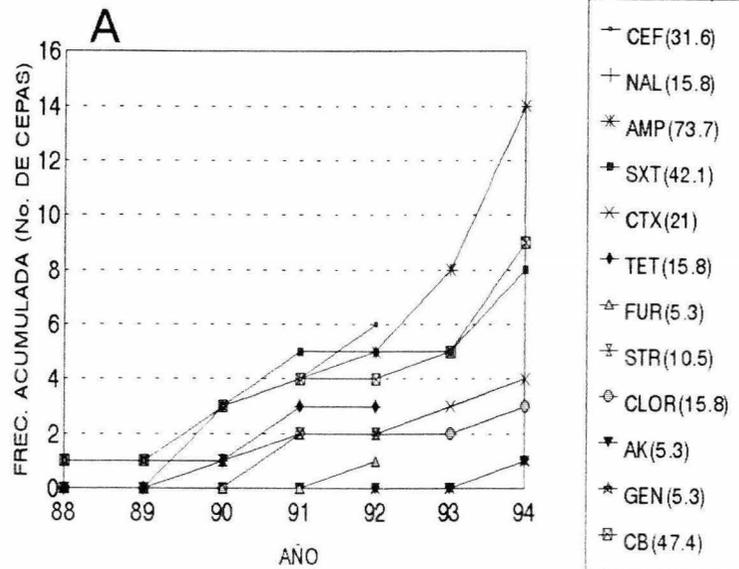
TOT. CEPAS = 19

C PATRONES DE MULTIRRESISTENCIA:
 17 Patrones con 1 cepa.
 1 Patrón con 2 cepas: CF Amp

En la figura 17A puede observarse que las cepas de *N. catarrhalis* resistentes a ampicilina o carbenicilina mostraron las mayores tendencias a incrementarse a partir de 1992 y 1993, respectivamente. La tendencia al incremento en la resistencia a cefalotina fue muy pronunciada en sólo un año (figura 17B).

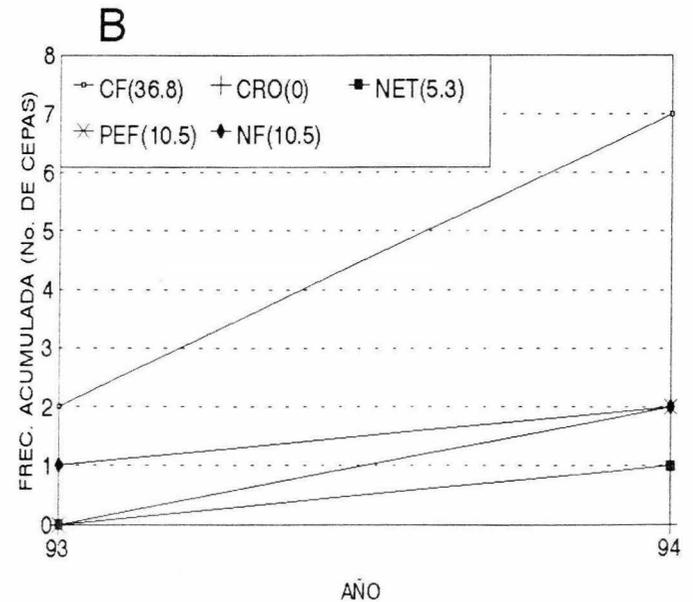
Fig. 17. Evolución temporal de la resistencia a antibióticos de *Neisseria catarrhalis*

Neisseria catarrhalis
EVOLUCION TEMPORAL DE LA RESISTENCIA



Los números entre paréntesis representan el % total de cepas resistentes.
Cepas totales=19

Neisseria catarrhalis
EVOLUCION TEMPORAL DE LA RESISTENCIA



DISCUSIÓN

1. Patógenos e infecciones más frecuentes

Nasofaringe.

A pesar de que un alto porcentaje de los individuos son portadores sanos de *S. aureus* (20-85% en la nasofaringe, Pelczar Jr. M.J., et al, 1977, p. 508.) y que éste coloniza a edades muy tempranas (90% de los niños de 10 días de vida son portadores, Davis, B.D. et al. 1978, p.762), el 75.7% de las infecciones de la nasofaringe fueron causadas por esta bacteria perteneciente a la familia micrococácea (Tablas 1 y 2). El incremento de las enfermedades causadas por microorganismos de la flora normal puede deberse a una disminución en la resistencia del hospedero -por desnutrición, trauma u otra enfermedad- o bien a modificaciones de las poblaciones bacterianas autóctonas que alteran el antagonismo entre ellas, como consecuencia de la terapéutica con antimicrobianos, lo que favorece la multiplicación de las cepas resistentes hasta el nivel suficiente para causar enfermedad. La administración de antibióticos de amplio espectro a pacientes con infecciones respiratorias virales aumenta el peligro de superinfección por *S. aureus*

(Murphy, F.K. & J.D. Nelson, 1984). Se ha sugerido que esta prescripción de antibióticos errónea contribuye importantemente a las infecciones de las vías respiratorias por cepas de *S. aureus* resistentes a antibióticos, toda vez que la causa más frecuente de infecciones respiratorias es de origen viral, principalmente por adenovirus, parainfluenza y Epstein-Barr (Wald, E.R. & J.L. Paradise. 1984). La diseminación de *S. aureus* de una persona a otra casi siempre es por contacto directo, por la presencia pasajera de colonias en las manos, con transmisión de un gran número de microorganismos. Para que haya colonias en la nariz de los individuos adultos se necesita la inoculación de 1000 o más microorganismos. El contacto indirecto se debe a la diseminación de muchos microorganismos en gotitas de secreciones o exudado que pueden ser transportados a varios metros por el aire (Ehrenkranz, N.J. 1984).

Casi todas las cepas de *S. pyogenes* (78/79; 98.7%) fueron aisladas a partir de exudados faríngeos (Tabla 2). Este microorganismo es una causa importante de faringitis bacteriana que se disemina de una persona a otra a través de las gotitas respiratorias (Murray, P. et al., 1992, p. 75).

Vías genitourinarias.

El 77.8% de los padecimientos genitourinarios se debieron a *E. coli*, enterobacteria que se encuentra presente como saprófita en el intestino grueso de todos los individuos. De hecho, de las 553 cepas de *E. coli* aisladas, 503 (78.8%) lo fueron a partir de exudado vaginal (400 cepas) y urocultivo (103 cepas, ver tablas 1 y 3). Esta frecuencia concuerda perfectamente con la reportada en otras partes del mundo (Murray, P. et al., p.108). Las cepas que producen infecciones del tracto urinario derivan del gastrointestinal. Las bacterias saprófitas generalmente son inocuas en su habitat normal, pero pueden causar enfermedad una vez que alcanzan otros sitios o tejidos.

La mayoría de las cepas de *S. faecalis* (29/32, 90.6%) se aisló de las vías genitourinarias, lo que concuerda con la implicación de esta especie bacteriana como causa frecuente de infección urinaria (Murray, P. et al., p. 83).

2.- Resistencia de *S. aureus* a antibióticos

El uso amplio y prolongado de los antibióticos conduce, generalmente, a que éstos se vuelvan ineficaces, tal es el caso de la penicilina. En distintas partes del mundo se ha reportado que la frecuencia de cepas de *S. aureus* resistentes a penicilina es de alrededor del 80% (Neu, H.C., 1984; O'Brien, T.F. and the International Survey of Antibiotic Resistance group, 1986) y que la resistencia se debe principalmente a la producción de β -lactamasas, enzimas codificadas por plásmidos, que rompen el anillo β -lactámico de la penicilina y de la ampicilina, pero infrecuentemente de la cefalotina (Fong, I.W. et al., 1976); a diferencia de las β -lactamasas producidas por bacterias Gram negativas, que generalmente inactivan a la cefalotina (O'Callaghan, C.H. 1975).

El 89.2% de las cepas de *S. aureus* analizadas en este trabajo fue resistente a penicilina, 78% a ampicilina y sólo 11% a cefalotina (Figura 2A). Probablemente la mayoría de las cepas aisladas en la CUSI-I produjo β -lactamasa, ya que 66.4% de ellas fueron PEN^r AMP^r CF^s (432/651). Sólo 8.9% de las cepas fue sensible a estos tres antibióticos. Setenta y nueve cepas

(12%) mostraron el fenotipo PEN^r AMP^s CF^s, el cual se debe probablemente no a la producción de β -lactamasa, sino a alteraciones en las proteínas receptoras de la penicilina (PBP; penicillin binding proteins) (Murray, P. et al., 1992, p. 62), ya que tanto la penicilina como la ampicilina son sensibles a la acción de éstas enzimas.

Los antibióticos recomendados para tratar las infecciones poco graves causadas por *S. aureus* son dicloxacilina (β -lactamasa resistente), cefalotina y, si hay riesgo de reacciones alérgicas, eritromicina; todos ellos por vía oral. (Ehrenkranz, N.J., 1984). Si no hay alergia y la cepa es sensible, el antibiótico de elección es penicilina G por vía parenteral. Los datos presentados aquí (Figura 2A) muestran que la dicloxacilina no es una buena elección, puesto que el 60.4% de las cepas de *S. aureus* fue resistente a este antimicrobiano (Se ha reportado que la resistencia a dicloxacilina no se debe a β -lactamasas; Neu, H.C. 1984). Las posibilidades de tratamiento exitoso con eritromicina serían de un caso de cada 4 (26% de las cepas fueron resistentes). El antibiótico frente al cual la mayoría de las cepas (96%) mostró sensibilidad fue la pefloxacina (Figura 2A).

El uso indiscriminado de antibióticos ha favorecido la selección de cepas bacterianas multirresistentes, generalmente debido a la presencia de plásmidos. En la figura 2B puede apreciarse que 92.2% de las cepas de *S. aureus* (600/651) fueron resistentes a dos o más antibióticos, con predominio de la resistencia a 4. Entre los patrones de multirresistencia que mostraron las cepas predominó la combinación de ampicilina, penicilina y dicloxacilina (Tablas 6 y 7). Cabe destacar la frecuencia tan alta de cepas que mostraron resistencia a penicilina y ampicilina y sensibilidad a los otros 10 antibióticos probados en el período 1988-1992 (67 cepas); así como la combinación de resistencia simultánea a ampicilina, penicilina, dicloxacilina y ceftazidima con sensibilidad a los otros 8 antibióticos de los probados en 1993-1994 (45 cepas). Dado que los pacientes eran ambulatorios, es poco probable que, en ambos casos, se trate de infecciones contagiadas paciente-paciente, caso bastante frecuente en las salas de hospitalización. Probablemente estas cepas son portadoras de uno o varios plásmidos que les confieren la multirresistencia; la abundancia relativa de estas combinaciones refleja la presión selectiva impuesta por el uso indiscriminado de estos antimicrobianos que ha conducido a un incremento gradual de cepas resistentes a lo largo del tiempo (ver figura 3).

3. Resistencia de *S. pyogenes* a antibióticos

Algunos autores recomiendan a la penicilina como el tratamiento de elección contra las infecciones de vías respiratorias causadas por *S. pyogenes* (Neu, H.C. 1984; González, N. & P. Saltigeral, 1992; Murray, P. et al., 1992, p. 79) y a la eritromicina cuando hay antecedentes de alergia a la penicilina; sin embargo, 73.4% de las cepas aisladas en la CUSI fueron resistentes a penicilina y 25.3% al aminoglucósido eritromicina (Figura 4A). La frecuencia de cepas resistentes a las otras penicilinas probadas también fue alta; 72.1% frente a dicloxacilina y 59.5% frente a ampicilina. La sensibilidad de las cepas frente a las cefalosporinas fue alta frente a cefotaxima (92.4%) y baja frente a ceftazidima (31%). La mayoría de las cepas fue sensible a pefloxacina (95.5%) y gentamicina (97.5%; ver figura 4A).

Como en el caso de *S. aureus*, la mayoría de las cepas de *S. pyogenes* fue multiresistente (82%), con predominio de la resistencia simultánea a 6 antibióticos (20.2%, figura 4B). La resistencia combinada más frecuente fue ampicilina y penicilina (45.6%, tabla 8). El incremento temporal de cepas resistentes fue máximo para penicilina, dicloxacilina, ampicilina y

dicloxacilina, y mínimo para pefloxacina, gentamicina, cefuroxima y cefotaxima (Figura 5).

4. Resistencia de *S. faecalis* a antibióticos.

El antibiótico de elección recomendado para las infecciones de vías urinarias causadas por *S. faecalis* es la ampicilina (Murray, P. et al., 1992, p. 83), antimicrobiano frente al cual el 68.7% de las cepas estudiadas fue resistente, sin que las otras penicilinas probadas mostraran mejores resultados (81.2% de las cepas fueron resistentes a penicilina o dicloxacilina; figura 6A). De hecho, el incremento mayor de cepas resistentes a lo largo del período estudiado correspondió a las penicilinas (Figura 7). La multiresistencia de estas cepas también fue muy elevada, con predominio de la resistencia a 6, 7 u 8 antibióticos (Figura 6B), característica que complica, sin duda, el tratamiento eficaz de las infecciones causadas por este microorganismo.

La resistencia de *S. faecalis* a aminoglucósidos elimina la sinergia entre antibióticos de esta clase con los β -lactámicos; razón por la que es importante destacar que 12.5% de las cepas (4/32) de *S. faecalis* fueron resistentes a gentamicina y que una de éstas fue sensible a estreptomina, lo

que confirma que, a despecho de la creencia generalizada, ambas resistencias no están ligadas necesariamente, como se ha demostrado en otros trabajos (Wurtz, R. et al., 1991), lo que sin duda tiene importancia clínica, ya que podría usarse, en este caso, la combinación estreptomycin+ β -lactámico.

5. Resistencia de *E. coli* a antibióticos.

Los antibióticos recomendados por algunos autores para tratar las infecciones de las vías urinarias (causadas en un 80-85% por *E. coli*, a nivel de la vejiga) son: Nitrofurantoína, ampicilina, cefalosporinas, carbenicilina, gentamicina y trimetoprim-sulfametoxazol (Carbajal, H. et al., 1984); en tanto que otros autores indican que “el tratamiento de las infecciones...debe guiarse por los resultados de las pruebas de sensibilidad *in vitro* y por la experiencia clínica” (Murray, P. et al., 1992, p. 116).

La frecuencia de cepas de *E. coli* resistentes a uno u otro de los antibióticos mencionados en el párrafo anterior fue muy elevada: ampicilina (89.7%), cefalotina (88.3), carbenicilina (66%) cefalosporina (65.8%) y trimetoprim-sulfametoxazol (41.9%) (Figura 8A). La quinta parte de las cepas (21.5%) fue resistente a nalidixico (una quinolona muy empleada para tratar

infecciones urinarias por *E. coli*), pero sólo 5% mostró resistencia frente a pefloxacina (una quinolona más reciente). Por otro lado, la mayoría de las cepas fue sensible a ceftriaxona (cefalosporina de tercera generación); lo que contrasta con la ineficacia creciente de las cefalosporinas de primera generación (cefalotina y cefalosporina).

Los datos anteriores (resistencia de las cepas a los antibióticos “de elección”) ponen de manifiesto que cuando no es posible esperar el resultado del antibiograma -debido a la gravedad de la infección- la experiencia clínica, aunada al conocimiento de las tendencias locales en los patrones de resistencia a antibióticos serán de gran utilidad para la prescripción de un tratamiento con buenas posibilidades de éxito.

Llama la atención el elevado porcentaje de cepas resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol. Estos dos antimicrobianos inhiben la síntesis del ácido fólico, metabolito esencial para *E. coli* que es utilizado en la síntesis de purinas. La sinergia que muestra esta combinación se debe a que los antimicrobianos actúan en dos sitios diferentes de la vía de síntesis del ácido fólico; el sulfametoxazol es un análogo del ácido p-aminobenzoico, por lo que inhibe competitivamente la síntesis del ácido dehidrofólico, el cual es

convertido en ácido tetrahidrofólico por la dihidrofolato reductasa (DHFR), enzima inhibida por el trimetoprim. Así pues, es muy poco probable que las cepas resistentes a esta combinación lo sean por mutación espontánea, ya que la frecuencia esperada de aparición espontánea de una doble mutante sería aproximadamente 10^{-14} . Se han descrito plásmidos conjugativos, presentes en *E. coli* de origen fecal, que confieren resistencia simultánea a trimetoprim, ampicilina y estreptomicina. La resistencia a trimetoprim se debió a que este plásmido codifica para una DHFR insensible a este antibiótico (Rudy, R.P. & B.E. Murray, 1984). Lo anterior nos lleva a especular que las cepas resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol analizadas en este trabajo pudieran ser mutantes cromosómicas insensibles a la sulfa y portadoras de un plásmido que codifique una DHFR insensible a trimetoprim. Esta interpretación se ve apoyada por el hecho de que tres patrones de multirresistencia incluyeron AMP^r SXT^r STR^r en combinación con resistencia a otros antibióticos y tres patrones más incluyeron AMP^r SXT^r más otros (Tabla 9).

Las tendencias mayores a incremento de la resistencia en las cepas de *E. coli* fueron para ampicilina y carbenicilina (Figura 9), encontrándose la resistencia simultánea a ambos en 63.6% de las cepas. Las tendencias

menores fueron para ceftriaxona, pefloxacina, netilmicina y nitrofurantoína (Figura 9).

6. Resistencia de *E. aerobacter* a antibióticos

Los microorganismos del grupo *Enterobacter* se encuentran en el suelo, en los productos lácteos, en el agua, en las cloacas y en el conducto intestinal del hombre y otros animales. Se les considera como patógenos secundarios; es decir, que causan una superinfección de una infección primaria previa. Los antibióticos recomendados para tratar infecciones causadas por estos microorganismos son gentamicina, kanamicina, cloranfenicol y, nalidíxico o nitrofurantoína cuando la infección es urinaria. Se ha reportado que la mayoría de las cepas de *E. aerobacter* son resistentes a cefalotina y ampicilina (Davis, B.D., et al., 1978, p. 795), observación que se confirma con los datos presentados aquí (95.6% resistentes a ampicilina, 57.1% a cefalotina y 68.8% a cefalosporina, figura 10A). Entre los antibióticos recomendados, los más eficaces fueron los aminoglucósidos amikacina y gentamicina (4.4% y 11.8% de cepas resistentes, respectivamente), mientras que para cloranfenicol y nalidíxico la frecuencia de cepas resistentes fue más alta (25% y 17.6%, respectivamente) (Figuras

10A y 11). La frecuencia de cepas multirresistentes de *E. aerobacter* fue muy alta (97%, figura 10B), 26.4% de las cuales fueron resistentes a tres antibióticos. Entre los patrones de multirresistencia predominó CF^r AMP^r (Tabla 10).

7. Resistencia de *C. freundii* a antibióticos.

Citrobacter rara vez se halla en las heces normales pero es frecuente su aislamiento de infecciones del tracto urinario (50% de las cepas se aislaron a partir de exudados vaginales, tabla 3). Los fármacos de elección recomendados son gentamicina, kanamicina y cloranfenicol (Davis, B.D. et al., 1978, p. 796); de los cuales, en este caso, no se obtuvo cepa alguna resistente a gentamicina (Figura 12A); en tanto que aproximadamente 30% de las cepas fue resistente a cloranfenicol. Por otro lado, casi el 94% de las cepas fue multirresistente, con predominio de la resistencia simultánea a 5 antibióticos (Figura 12B); los patrones de multirresistencia fueron altamente variables y sólo se encontró uno (AMP^r TET^r STR^r) con dos cepas (Figura 12C). La mayor tendencia temporal al incremento en el número de cepas resistentes correspondió a ampicilina (Figura 13).

8. Resistencia de *Klebsiella sp.* a antibióticos.

Llama la atención que todas las cepas probadas fueron resistentes a cefalotina y cefalosporina y que porcentajes muy altos lo fueron a ampicilina y carbenicilina (94.3% y 80%, respectivamente, figura 14A). Sin embargo, más del 90% de las cepas fueron sensibles a gentamicina, ceftriaxona, netilmicina, pefloxacina y amikacina; y ninguna cepa mostró resistencia frente a amikacina (Figura 14A), por lo que se dispone al menos de 6 antibióticos eficaces para el tratamiento de las infecciones causadas por estos microorganismos, a pesar de que un poco más del 70% de las cepas mostraron resistencia simultánea a 3-5 antibióticos (Figura 14B). Las mayores tendencias al incremento en la resistencia correspondieron a ampicilina, carbenicilina y cefalotina, particularmente a partir de 1993 (Figura 15). Entre los patrones de multiresistencia predominó la combinación AMP^r CB^r CF^r (Tabla 11).

9. Resistencia de *N. catarrhalis* a antibióticos.

Comparada con el resto de las cepas bacterianas estudiadas, las de *N. catarrhalis* mostraron porcentajes bajos de resistencia a los antibióticos, excepto para ampicilina, carbenicilina, trimetoprim-sulfametoxazol y, en menor medida para cefalosporina y cefalotina (Figura 16A). No obstante, todas las cepas fueron multirresistentes, con cerca del 70% resistentes a 2-3 antimicrobianos (Figura 16B). De nueva cuenta, las mayores tendencias al incremento en la resistencia fueron para ampicilina, carbenicilina y cefalotina a partir de 1993 (Figura 17). Es posible que esta tendencia refleje una utilización mayor de esos tres antibióticos a partir de 1992, lo que conduciría a la selección de un mayor número de cepas resistentes. Los patrones de multirresistencia fueron muy variados (Figura 16C), indicando que entre la población no predominó ninguna cepa.

BIBLIOGRAFIA.

Amábile, C. 1988. La resistencia bacteriana a los antibióticos. *Ciencia y Desarrollo*. 80: 57-68.

Avorn, J., K. Harvey, S.B. Soumerai, A. Herxheimer, R. Plumridge & G. Bardelay, 1987. Information and Education as Determinants of Antibiotic Use: Report of Task Force 5. *Rev. Infect. Dis.* 9 (Suppl.3):S286-S296.

Bojalil, R. J.J. Calva & H. Ortega, 1993. Uso de antibióticos en una comunidad de la Ciudad de México. I. Encuesta domiciliaria. *Bol. Med. Hosp. Inf. Mex.*, 50(2):79-87.

Calva, J.J., E. Cerón, R. Bojalil & A. Holbrook, 1993. Uso de antibióticos en una comunidad de la Ciudad de México. II. Encuesta de compras en farmacias. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 50 (3):145-150.

Carbajal, H., C.W. Daeschner Jr. & M.M. Warren. 1984. Infecciones de las vías urinarias. En: Kagan, B.M. (ed) *Tratamiento con antimicrobianos* 3a. Ed., pp. 385-396. Ed. Interamericana. México.

Davis, B.D. R. Dulbecco, H.N. Eisen & H.S. Ginsberg. *Tratado de Microbiología*. 2^a Ed. Salvat.

Editorial. 1993. Drug promotion: stealth, wealth, and safety. *The Lancet* 341:1507-1508.

Ehrenkranz, N.J. 1984. Enfermedades por estafilococos. En: Kagan, B.M. (ed) *Tratamiento con antimicrobianos* 3a. Ed., pp. 209-217. Ed. Interamericana. México.

Fong, I.W., E.R. Engelking & W.M.M. Kirby 1976. Relative inactivation by *Staphylococcus aureus* of eight cephalosporin antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9:939-943.

González, N. & P. Saltigeral, 1992. *Guía de antimicrobianos, antivirales, antiparasitarios y antimicóticos*. 3a. Ed. Interamericana-McGraw-Hill, México.

- Gootz, T., C.C. Sanders & R.V. Goering, 1982. Resistance to cefamandole: derepression of β -lactamases by cefaxitin and mutation in *Enterobacter cloacae*. J. Infect. Dis. 146:34-42.
- Gustafsson L.L. & K. Wide. 1981. Marketing of obsolete antibiotics in Central America. The Lancet, January 3 pp:31-32.
- Hossain, M., R.I. Glass & M.R. Khan, 1982. Antibiotic use in a rural community in Bangladesh. Int. J. Epidemiol. 11:402-405.
- Kim, H., M. Samadpour, L. Grimm, C.R. Clausen, T.E. Besser, M. Baylor, J.M. Kobayashi, M.A. Neill, F.D. Schoenknecht & P.I. Tarr, 1994. Characteristics of Antibiotic-Resistant *Escherichia coli* O157:H7 in Washington State, 1984-1991. J. Infect. Dis. 170:1606-1609.
- Kunin, C., H.L. Lipton, T. Tupasi, T. Sacks, W.E. Schekler, A. Jivani, A. Goic, R.R. Martin, R.L. Guerrant & V. Thamlikitkul, 1987. Social, Behavioral, and Practical Factors Affecting Antibiotic Use Worldwide: Report of Task Force 4. Rev. Infect. Dis. 9(Suppl. 3): S270-S285.
- Kunin, C., K. S. Johansen, A.M. Worning & F.D. Daschner, 1990. Report of a Symposium on Use and Abuse of Antibiotics Worldwide. Rev. Infect. Dis. 12(1):12-19.
- O'Brien, T. & the Members of Task Force 2, 1987. Resistance of Bacteria to Antibacterial Agents: Report of Task Force 2. Rev. Infect. Dis. 9(Suppl. 3):S244-S316.
- O'Brien, T.F and The the International Survey of Antibiotic Resistance Group, 1986. Resistance to antibiotics at medical centers in different parts of the world. J. Antimicrob. Chemother 18(Suppl. C):243-253.
- O'Callaghan, C.H. 1975. Classification of cephalosporins by their microbial activity and pharmacokinetic properties. J. Antimicrob. Chemother. 1 (Suppl): 1-9.
- Kumate, J. 1981. Antibióticos y quimioterápicos, 2a. Ed. Méndez Cervantes, México, D.F. pp. 51-82.

- Kuperztoch-Portnoy Y.M., 1981. Antibiotic resistance of Gram negative bacteria in México: Relationship to drug consumption. En: Levy, S.B., R. C. Clowes & E.L. Koenig (eds). "Molecular Biology, Pathogenicity, and Ecology of Bacterial Plasmids", pp. 529-537. Plenum Press. New York.
- Murray, P., W. Drew, G. Kobayashi & J. Thompson. 1992. Microbiología Médica. Mosby Year Book, España.
- Murphy, F.K. & J.D. Nelson. 1984. Infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores. En: Kagan, B.M. (ed) Tratamiento con antimicrobianos 3a. Ed., pp. 289-301. Ed. Interamericana. México.
- Neu, H.C. 1984. Penicilinas: microbiología, farmacología y uso clínico. En: Kagan, B.M. (ed) Tratamiento con antimicrobianos 3a. Ed., pp. 19-33. Ed. Interamericana. México.
- Pelczar Jr. M.J., R.D. Reid & E.C.S. Chan 1977. Microbiology 4th. McGraw-Hill Ed.
- Rudy, R.P. & B.E. Murray, 1984. Evidence for an epidemic trimethoprim-resistance plasmid in fecal isolates of *Escherichia coli* from citizens of the United States studying in Mexico. J. Infect. Dis. 150:25-29.
- Sanders, C. & W.E. Sanders, 1979. Emergence of resistance to cefamandole: possible role of cefoxitin-inducible beta-lactamases. Antimicrob. Agents Chemother. 15: 792-797.
- Wald, E.R. & J.L. Paradise. 1984. Infecciones de las vías respiratorias superiores. En: Kagan, B.M. (ed) Tratamiento con antimicrobianos 3a. Ed., pp. 281-288. Ed. Interamericana. México.
- Wurtz, R., D. Sahn & J. Flaherty, 1991. Gentamicin-Resistant, Streptomycin-Susceptible *Enterococcus (Streptococcus) faecalis* Bacteremia. J. Infect. Dis. 163:1393-1394.