



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
IZTACALA

EFFECTIVIDAD DE ANTIBIOTICOS β -LACTAMICOS EN
BACTERIAS AISLADAS DE PACIENTES CON INFECCIONES
POSTOPERATORIAS

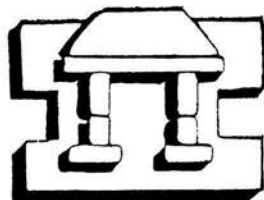
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

B I O L O G A

P R E S E N T A :

NANCY MUÑOZ TRINIDAD



IZTACALA

DIRECTOR DE TESIS: M. en C. ERIC MONROY PEREZ

TLALNEPANTLA, ESTADO DE MEXICO 4 DE JULIO DE 2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



A MIS PADRES

A ustedes muy especialmente les dedico este pequeño logro, les agradezco todo su apoyo incondicional, sus desvelos, su amor y su confianza, ustedes han sido el motivo principal que siempre me alienta a seguir adelante. Este logro es también suyo, gracias por darme la vida y llenarla de amor.

Los ama, respeta y admira

Nancy

A MIS HERMANOS

Yenny y Carlos Alberto:

Ustedes han iluminado todos y cada uno de mis días, hemos vivido momentos muy bellos, nos hemos divertido y hoy quiero agradecerles su cariño y su apoyo, es el comienzo de un nuevo capítulo en mi vida y como siempre estaremos juntos apoyándonos los tres mosqueteros.





JUAN CARLOS

A ti que has estado conmigo siempre, que me has apoyado incondicionalmente, hoy quiero darte las gracias por tu sonrisa, tu delicadeza, tu paciencia y tu amor, ese amor que ha estado presente en nuestras vidas y que nos ha ayudado a que ambos realicemos nuestros sueños, que nos ha permitido actuar con libertad en todo momento para alcanzar nuestros ideales, hoy amor, mi amor, te dedico este logro, que es el primero de los que juntos podemos tener, es tuyo al igual que mi corazón.

TE AMO

A LA FAMILIA MARTÍNEZ GÓMEZ

Sr. Juan y Sra. Licha gracias por todo su cariño, apoyo y sobre todo por su amistad, ustedes han sido una parte muy importante en mi vida y les tengo un gran cariño, respeto y admiración.

Armando y Valeria, gracias por su cariño y amistad, han sido para mí como unos hermanos y por eso también a ustedes les dedico este pequeño logro en mi vida.





A MIS PRIMOS

A ustedes les dedico este pequeño logro, porque a lo largo de mi vida siempre han estado a mi lado, me han dado su cariño, apoyo y confianza; con sus consejos y ejemplo de vida me han enseñado que se pueden lograr todas las metas que uno se proponga, gracias por todos los buenos momentos compartidos: Ernesto, Silvia, José Luis, Rosa, Roberto, Rommy, José Luis, Adriana, David, Vero, Sol, Maricruz, Mary, Guille, Roberto, Eduardo, Edgar, Pao, Beto, Jesús, Lupis y Ma. de los Angeles.

A MIS SOBRINOS

Pao, Linda, Leslie, Luis Cesar, Roxy, Roberto, Ricardo, Frida, Mariana, Emanuel, Omar, Diana, Lupita y Ale, a ustedes les agradezco su cariño y confianza, espero que también ustedes logren sus metas y para ello saben que siempre contarán conmigo, gracias chicos por su cariño.





A MIS ABUELITAS

Prietita, gracias por todo tu amor y por el ejemplo que me has dado a lo largo de mi vida, me has enseñado que la sencillez es el mejor camino que nos lleva al amor, que la sinceridad es la luz que ilumina nuestro camino y que la sonrisa es la llave que abre la puerta de nuestra felicidad.

Abuelita no tengo palabras para agradecerle a Dios por el regalo que me dio desde antes de nacer, el regalo de tenerte a ti como mi abuelita, mi cariñito, mi prietita.

Mamá Lila, has sido parte importante en mi vida por el cariño que me has demostrado, pero sobre todo por tu ejemplo de valor, tu decisión, me has enseñado que no importa tener un carácter fuerte, lo que importa es saber manejarlo para no hacer daño a los que amamos, gracias abuelita por ese amor que siempre me has tenido y por el padre que me diste, Te quiero mucho.

A MIS ABUELITOS

Aunque no tuve la dicha de conocerlos, mis padres me enseñaron a amarlos, hoy y siempre he sabido que están conmigo y por siempre los he querido y respetado, a ustedes gracias abuelitos.

A mi bisabuelo paterno que me enseñó a amar la naturaleza, en especial las mariposas, nunca lo supo pero me encantaban los días en el campo a su lado y gracias a ello hoy.....¡SOY BIÓLOGA!



A MIS AMIGOS

A lo largo de mi vida como estudiante he tenido muchos amigos, en especial recuerdo y recordaré a mis amigos de la carrera con quienes compartí momentos muy agradables tanto en el salón como en las prácticas, gracias muchachos:

Luis Enrique, Mireya, Chucho, Adriana, Leonardo, Memo, Feno, Santiago, José Angel, Jenny, Eduardo, Alfredo, Héctor, Tomás, Alma, Dalia, Luis, Manuel, Lupita, Edgar, David, gracias por todos los momentos agradables que pasamos juntos, siempre los recordaré. A ti kika, en especial te agradezco todos los momentos que compartimos, el trabajo que juntas realizamos y tu cariño, pero sobre todo tu amistad kikita. Por supuesto que no me olvidé de ti Mónica, a ti te agradezco tu amistad y compañía en los buenos y malos momentos, nunca olvidaré esos días en el laboratorio y las cosas que nos divertían, no hay nada mejor que hacer lo que te gusta en compañía de una buena amiga.

A todos aquellos que no mencioné y que en algún momento de la carrera estuvieron a mi lado y me brindaron su amistad, gracias.

SONIA

Amiga, gracias por tu cariño y tu apoyo, pero sobre todo por tu amistad, es difícil llegar a la cima pero con amigas como tú el camino es mucho menos difícil, te quiero Amiga.

MÓNICA

Moni aunque solo compartí contigo dos semestres de la carrera fue tiempo suficiente para quererte y saber que eres una persona con una gran calidad humana y una gran Amiga, por todos los momentos felices que hemos vivido y por la amistad que nos une, hoy te digo gracias amiga por estar todos estos años a mi lado y por todo tu cariño.





AGRADECIMIENTOS ESPECIALES

A mi Director de Tesis M. en C. Eric Monroy Pérez, gracias Maestro por haber dirigido mi Tesis, por compartir conmigo tus conocimientos porque con ello pude enriquecer mi trabajo, también agradezco tu disponibilidad para ayudarme, gracias por tu confianza pero sobre todo gracias por tu amistad.

A mi Asesora de Tesis M. en C. Gloria Luz Paniagua Contreras, por su colaboración y apoyo para la realización de mi Tesis, con usted aprendí cosas que me enriquecieron no solo como alumna sino también como persona, gracias también por la oportunidad que me brindó para trabajar con ustedes y sobre todo gracias por su amistad.

A la Biol. Susana E. González Almazán, por tu amistad y por todo lo que de ti aprendí en el Laboratorio, sobre todo por tu disposición siempre amable para conmigo. Gracias Susan!

A la Biol. Magdalena Perches Treviño, por tu amistad y por tu simpática forma de ser, por los bellos momentos compartidos, gracias male.

Al Dr. Sergio Cházaro por el tiempo dedicado a la revisión de esta tesis y por sus consejos que ayudaron a enriquecer mi trabajo.

Al Dr. Sergio Vaca por su apoyo para la realización de esta tesis.





A LA Sra. PAULINA

Doñita nunca olvidaré sus consejos, su buen trato, pero sobre todo su buen humor, gracias por todo el apoyo que me brindó en el laboratorio pero sobre todo gracias por su amistad.

ISAAC

Gracias por tu amistad y compañía en las largas jornadas de trabajo en el Laboratorio, gracias también por los buenos momentos compartidos.

A LA FES IZTACALA

A mi escuela que durante mi estancia en ella siempre la sentí como mi segunda casa, hoy que he terminado mi Tesis, estoy comprometida a ser responsable en mi trabajo y en todo lo que realice porque estoy orgullosa de ser Iztacalteca, he sido feliz en mi etapa de Universitaria y soy Orgullosamente :

UNAM



**INDICE**

RESUMEN	IZT.	I
INTRODUCCIÓN		1
Infecciones quirúrgicas		4
Resistencia a antibióticos		9
Resistencia a antibióticos β -lactámicos		11
Mecanismos de resistencia a los antibióticos		12
Mecanismos de acción y resistencia a los antibióticos		13
ANTECEDENTES		14
OBJETIVOS		18
MATERIAL Y METODOS		19
Obtención de las muestras		19
Resistencia a antibióticos		20
Detección de β -lactamasas		21
Determinación de la CMI de los antibióticos β -lactámicos		21
RESULTADOS		23
Pacientes analizados		23
Origen de las cepas		23
Resistencia a antibióticos en bacterias Grampositivas		24
CMI de los antibióticos en bacterias Grampositivas		25
Resistencia a antibióticos en bacterias Gramnegativas		26
CMI de los antibióticos en bacterias Gramnegativas		26
Producción de β -lactamasas		27
DISCUSIÓN		52
CONCLUSIONES		70
REFERENCIAS		71

RESUMEN

Las infecciones postoperatorias representan una amenaza grave para los pacientes, ya que la mayoría de ellas son causadas por asociaciones polimicrobianas, que debido al uso indiscriminado de los antibióticos las bacterias se han seleccionado como resistentes a la mayoría de ellos. Por ello el objetivo de este trabajo fue comprobar la eficacia de los antibióticos β -lactámicos en cepas clínicas de pacientes con infecciones postoperatorias. La resistencia a los antibióticos se realizó por el método de Bauer-Kirby. La Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) se realizó por el método de dilución en placa. Se analizaron 122 muestras de pacientes con infecciones postoperatorias provenientes del Hospital General de Tlalnepantla, de las cuales el 54% provenía de la cirugía Cesárea, 19% Colectomía, 8% Apendicectomía y 6% Prostatectomía principalmente. Se obtuvieron 144 cepas bacterianas de las cuales el 86% fue Grampositivo (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*), 14% Gramnegativo (*Escherichia coli* y *Klebsiella ozaenae*). De las Grampositivo el 100% fue resistente a Penicilina, 99% a Ampicilina y 97% a Dicloxacilina, la menor resistencia fue 16% a Cefalotina. Las bacterias Gramnegativo fueron 100% resistentes a Ampicilina, Carbenicilina y Cefalotina, siendo menos resistentes a Ceftriaxona, Gentamicina y Pefloxacin (5% respectivamente). Se determinó la CMI y en cepas Grampositivo se observó sensibilidad (CMI= 3.9 $\mu\text{g/ml}$) a: Penicilina 70%, Ampicilina 68%, Dicloxacilina 48%, Cefalotina 36%, Cefuroxima 30%, Ceftriaxona 37%, Vancomicina y Sulbactam + Ampicilina 100% respectivamente. En las bacterias Gramnegativo el 70% fue moderadamente resistente a Penicilina (CMI= 500 $\mu\text{g/ml}$), y 30% resistente (CMI= 2000 $\mu\text{g/ml}$), 100% resistente a Ampicilina (CMI= 500 $\mu\text{g/ml}$), 40% sensible a Cefalotina (CMI= 250 $\mu\text{g/ml}$), 20% moderadamente resistente (CMI= 15.6 $\mu\text{g/ml}$) y 40% resistente (CMI=1000 $\mu\text{g/ml}$), 80% sensible a Cefuroxima (CMI= 3.9 $\mu\text{g/ml}$) y 20% moderadamente sensible (CMI= 15.6 $\mu\text{g/ml}$), el 100% fue sensible a Ceftriaxona y a Sulbactam + Ampicilina en la CMI de 3.9 $\mu\text{g/ml}$.

En este trabajo se encontraron bacterias sensibles a los antibióticos β -lactámicos y resistentes a las cefalosporinas, la sensibilidad de las cepas se debe probablemente a que no todas produjeron β -lactamasas (Grampositivas), la resistencia a las Cefalosporinas se observó mayormente en las Gramnegativas, las cuales el 100% produjo β -lactamasas, sin embargo sería recomendable trabajar con estas cepas para determinar si el mecanismo de la resistencia se encuentra codificado por plásmidos o por el cromosoma bacteriano.

INTRODUCCIÓN

El hospital se transforma día tras día en una comunidad cada vez más compleja, en la que diversos profesionales interactúan íntimamente con el propósito de reparar y mantener la salud del paciente, sin embargo algunos de los problemas más importantes y comunes a todos los componentes del equipo de salud son la contaminación microbiológica y el control de las infecciones en el hospital. Entre los factores que agravan el problema se pueden mencionar los cambios ecológicos producidos por la aparición y el uso indiscriminado de antibióticos y los progresos en la atención hospitalaria, factores que, si bien reflejan un avance científico, también han contribuido al incremento de estas infecciones (Enrique, M.V. & Saubert, B. L. 1978). Enrique y Saubert definen a la infección hospitalaria como aquellas que son adquiridas en el hospital por pacientes u otras personas que concurren a éste, como el personal que allí desempeña sus funciones, en particular, el de enfermería; no obstante todos desempeñan un papel muy importante como reservorios y portadores de la infección en el hospital y lo más grave es que pueden transmitirla también a la comunidad (Op. cit.).

Las infecciones hospitalarias están directamente vinculadas con el origen y el desarrollo de la atención médica en hospitales, hay que recordar que estos establecimientos eran construidos y mantenidos por reyes, en ocasiones por ricos, y frecuentemente por congregaciones religiosas, cuyos sacerdotes los dirigían.

Algunos de estos establecimientos hospitalarios eran verdaderos asilos y también estaban dispuestos para recibir enfermos indigentes, sin embargo el rasgo más característico de la mayoría de ellos consistía en que existía una gran promiscuidad entre los pacientes; allí se mezclaban en forma indiscriminada convalecientes, enfermos infecciosos y pacientes quirúrgicos. Bajo estas condiciones era inevitable que las heridas quirúrgicas se infectaran casi en su totalidad y que la mortalidad, fuera como consecuencia extraordinariamente elevada y como era de esperarse las manos y el instrumental contaminado del cirujano provocaban la infección en el próximo enfermo asistido (Enrique, M.V. & Saubert, B. L. 1978).

Un hecho importante tal vez como la primera de las investigaciones dedicadas al problema de las infecciones hospitalarias lo constituye el trabajo de James Young Simpson (1811-1870), profesor de la Universidad de Edimburgo, quien recolectó información sobre 2,000 amputados hospitalizados antes y después de la operación, y 2,000 amputados que permanecieron en su hogar. Encontró un gran incremento en la tasa de mortalidad entre los pacientes hospitalizados (Major, R. H., 1954). Posteriormente, a partir de las dispersas observaciones existentes, el norteamericano Oliver Wendell Holmes (1809-1894) sintetizó en conclusiones firmes la responsabilidad del médico, la partera y la enfermera como fuentes de infección de la fiebre puerperal (Holmes, O. W. 1936).

De acuerdo con las ideas sobre el contagio en los hospitales, fue Joseph Lister (1827-1912) quien por primera vez introdujo los conceptos de asepsia y antisepsia (Bischoff, W. J. 1960). Al finalizar el siglo XIX el advenimiento de la bacteriología trajo como consecuencia cambios fundamentales en los procedimientos de cuidado de los enfermos, en las técnicas quirúrgicas y en general, en la práctica de la medicina hospitalaria, toda esta época se caracteriza por el desarrollo de las técnicas de esterilización y desinfección. En el siglo XX el descubrimiento de los antibióticos llevó aparejada la adquisición de un arma muy valiosa para el control de las infecciones hospitalarias; sin embargo, este adelanto notable es en parte responsable, paradójicamente, del gran incremento de esas infecciones que caracterizan a uno de los problemas epidemiológicos más importantes de la atención médica en la actualidad. En efecto, las infecciones hospitalarias han cobrado importancia significativa, hasta el punto de ser reconocidas mundialmente como uno de los grandes problemas de salud pública (Op. cit).

Alexander Langmuir distingue diferentes tipos de infecciones en el hospital, entre ellas se encuentran las infecciones postoperatorias, que aparecen con distinta frecuencia en medios quirúrgicos en relación con diversos factores ambientales ligados al paciente y a las características de la intervención quirúrgica (Enrique, M.V. & Saubert, B. L. 1978).

Al ingresar a un hospital, los pacientes son susceptibles a que aumente su vulnerabilidad a adquirir infecciones, por los procedimientos invasivos, el estrés, la cercanía a otros pacientes con infecciones y al manejo inadecuado de las técnicas asépticas (García, M.L. *et al.*, 1986).

Las condiciones del ambiente físico, algunas veces el hacinamiento, e instalaciones deficientes en cuanto a medidas de seguridad e higiene, son otros factores que pueden influir significativamente al inicio de una infección (Padilla, *et al.*, 1986).

Infecciones quirúrgicas

Los programas de vigilancia epidemiológica en Estados Unidos de América han demostrado que entre un 5 y un 10 por ciento de los pacientes ingresados a diferentes hospitales, adquirieron una infección que no estaba presente, ni en periodo de incubación, al momento de su ingreso (Tinoco, J. C. *et al.*, 1994).

Con respecto a los procesos infecciosos en ginecología y obstetricia estos forman parte de las complicaciones más importantes en esta especialidad médica, en particular cuando se adquieren durante el manejo hospitalario de las pacientes (Edwards, *et al.*, 2002).

Las infecciones puerperales de tipo nosocomial representan una amenaza grave para las pacientes: las infecciones, las hemorragias y los trastornos hipertensivos, son las tres causas más frecuentes de muerte materna (Eschenbach, D. & Wager, G. 1980).

Es importante mencionar que la infección de una herida operatoria ocurre generalmente durante el período quirúrgico o postoperatorio del paciente durante el cual la herida es contaminada por microorganismos. El origen de los microorganismos contaminantes puede variar desde sitios colonizados del mismo paciente, como nariz, cavidad oral, tracto urogenital, y piel, hasta contaminantes del ambiente nosocomial, y del personal médico o paramédico (Op. cit.). También es importante resaltar que existen factores predisponentes del paciente a contraer la infección como son: obesidad, diabetes, insuficiencia vascular, e inmunosupresión (Ponce de León, S. *et al.* , 1986).

Por otra parte se encuentran los factores predisponentes bacterianos que incluyen la carga microbiana presente en la contaminación de la herida, y la patogenicidad del organismo. Los factores quirúrgicos que predisponen a una infección postoperatoria son la duración del procedimiento quirúrgico, ya que mientras más largo sea, existe una mayor probabilidad de que ocurra la infección, así como una mala hemostasis, la presencia de cuerpos extraños, y tejidos debilitados, estos son factores que también pueden contribuir a que ocurra una infección (Haley, R. W., 1981).

Se ha descrito que las infecciones quirúrgicas, frecuentemente se encuentran causadas por varios microorganismos, las cuales pueden complicarse con supuración, necrosis o incluso con gangrena, por lo que la base del tratamiento en estos casos es la incisión, con o sin drenaje (Pera, C., 1996).

En las últimas décadas los avances de la microbiología han permitido que los médicos cirujanos cuenten con métodos de diagnóstico más precisos y eficaces para prevenir y tratar numerosas infecciones. De hecho, el desarrollo de la cirugía moderna se ha fundamentado, en gran parte, en la aplicación clínica de métodos especiales para disminuir las infecciones preoperatorias y postoperatorias (Op. cit.).

Estas infecciones se clasificaban en "benignas", acompañadas de pus loable, y en "graves", acompañadas de gangrena y una tasa elevada de mortalidad. En los últimos años se tenía la esperanza, de que la introducción de nuevos antibióticos en el mercado, podría ser una alternativa para el tratamiento de las infecciones quirúrgicas (Hooton, T. M., 1995), sin embargo, debido al uso indiscriminado de los antibióticos, tanto para uso humano, como veterinario y agrícola, se han seleccionado bacterias resistentes a estos agentes (Neu, H. C. 1992).

El primer periodo ampliamente conocido en el estudio de las infecciones hospitalarias responsabilizó durante mucho tiempo como agente causal a los estreptococos y neumococos; posteriormente esas infecciones fueron remplazadas por las producidas por estafilococos patógenos (Lyons, C., 1965).

A partir de la introducción de los antibióticos se inició una tercera etapa, en la cual comienzan a predominar los bacilos Gramnegativos como responsables de las infecciones en los ambientes hospitalarios, y después de la muy difundida utilización de los antibióticos de acción selectiva sobre estos gérmenes, es posible advertir en estos momentos lo que podría señalarse como el comienzo de una tendencia a la reaparición de flora constituida por cocos y cocobacilos Grampositivos y Gramnegativos entre las muestras de pacientes infectados en medios hospitalarios (Finland, M., 1955). En consecuencia, una modalidad frecuente de infecciones se caracteriza en la actualidad por la asociación polimicrobiana, esto aumenta la dificultad de aliviar al paciente así como el costo de su recuperación.

Los gérmenes que se aíslan con más frecuencia en estas circunstancias son los bacilos Gramnegativos y el género *Staphylococcus*, con variaciones según el tipo de infección y la institución donde se presenta (Ruiz Palacios, G. 1986).

Desde el punto de vista microbiológico, las infecciones de las heridas son producidas sobretudo por cocos aerobios Grampositivos: *Staphylococcus aureus* y por el género *Streptococcus*. El : *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*)

es la especie bacteriana mas frecuentemente aislada cuando un solo germen es el contaminante de las heridas quirúrgicas infectadas (Jawetz, E. 1996).

S. aureus está siendo también el protagonista, en los últimos años, de las infecciones hospitalarias, debido a la aparición y extensión de sus formas resistentes a la meticilina, penicilinas resistentes a la penicilinas (conocidos por las siglas MRSA por methicilin resistant *S. aureus*), (Calderón-Jaimes, E., 2002).

Aunque la frecuencia de *S. aureus* en las infecciones de las heridas quirúrgicas ha disminuido en las ultimas décadas, este microorganismo sigue siendo el máximo responsable de las infecciones de las heridas consideradas como limpias. Un tercio de los pacientes en el momento de su ingreso en el hospital y la mitad del personal sanitario, suelen ser portadores de *S. aureus*, especialmente en las fosas nasales (Koneman, A. D., 1989).

En cuanto a las bacterias Gramnegativas que causan infecciones hospitalarias se puede mencionar a los siguientes géneros y especies: *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Pseudomonas sp.* y otras (Finland, M., 1955)

Las infecciones de heridas, de quemaduras y del tracto urinario tienen como agentes a los bacilos Gramnegativos antes mencionados (Ruiz Palacios, G. 1986).

Estos bacilos son no esporulados y se encuentran en el suelo y en el agua, son habitantes del intestino humano, pero también se los encuentra en animales domésticos y silvestres.

Los bacilos Gramnegativos son de tamaño moderado (0.3-1.0 x 1.0-6.0 μm), usualmente móviles con flagelos peritricos o no móviles; estos microorganismos son capaces de desarrollar resistencia a los antimicrobianos con la misma rapidez con que se introducen nuevos antibióticos.

Un ejemplo preocupante es la velocidad con que pueden aparecer cepas resistentes tras la exposición a un antibiótico. La extensión de esa resistencia es también un problema importante, puesto que puede estar codificada por plásmidos transferibles, lo que permite el intercambio entre especies, géneros e incluso familias de bacterias (Murray R.P., *et al.*, 1997).

Resistencia a antibióticos

La resistencia bacteriana a los antibióticos fue reportada por primera vez por Morgenroth y Kaufman en 1912, posteriormente con la introducción de varios antibióticos se reportaron cepas bacterianas resistentes a sulfanilamida (Macleán *et al.*, 1939), a penicilina (Abraham, E.P. *et al.*, 1941) y a estreptomycin (Murray, R.K. *et al.*, 1964).

El uso de los antibióticos tanto para uso humano como veterinario y agrícola, ha contribuido en la selección de bacterias resistentes a estos agentes (Kuperstoch-Portnoy, 1981).

De esta manera el uso indiscriminado de los antimicrobianos puede seleccionar a su vez cepas multirresistentes a estos agentes, las cuales pueden tener grandes efectos en la salud sobre la población, por ejemplo en México en el año de 1972 y 1973 ocurrió una epidemia de fiebre tifoidea, en donde se encontró un mínimo de 10,000 casos, con una mortalidad de 10 al 12%. La cepa de *Salmonella typhi* causante de la infección era resistente al cloranfenicol, antibiótico de primera elección, así como a la sulfonamida, tetraciclina y estreptomina (Kumate, 1981).

La alta frecuencia de cepas bacterianas resistentes a antibióticos debido a que poseen plásmidos presenta un serio problema para el tratamiento eficaz de los pacientes infectados y, a nivel poblacional, la presencia de plásmidos constituye una grave fuente de diseminación a la resistencia.

La resistencia a antibióticos mediada por plásmidos fue descrita por primera vez en Japón (Watanabe, 1963) y posteriormente confirmada en las epidemias de disentería bacilar causadas por *Shigella dysenteriae* en centro América y el Sur de México en 1969-1970 (Mata *et al.*, 1970). La cepa causante de la epidemia contenía un plásmido que le confería resistencia a varios antibióticos, entre ellos los de elección.

Resistencia a antibióticos β -lactámicos

Se ha descrito que el mecanismo más importante de resistencia bacteriana a los antibióticos β -lactámicos es la producción de β -lactamasas (BL), estas enzimas hidrolizan el enlace amida del anillo β -lactámico, lo cual origina un compuesto sin actividad antibacteriana (ácido peniciloico) (Sykes & Mathew, 1976).

Las β -lactamasas pueden ser codificadas por plásmidos, o como en el caso de algunas bacterias Gramnegativas por el cromosoma bacteriano; las β -lactamasas de las bacterias Grampositivas se excretan extracelularmente y destruyen el antibiótico antes de que entre en contacto con la superficie de la célula, en tanto que las producidas por las Gramnegativas se sitúan en el espacio periplásmico presentando una barrera para la difusión de las cefalosporinas al interior de las células (Op. cit.).

A diferencia de la mayor parte de los microorganismos Grampositivos en los que la producción de β -lactamasas suele ser el único factor de resistencia, en los Gramnegativos existe un mecanismo secundario de resistencia denominado "resistencia intrínseca", el cual consiste en parte en una incapacidad de los antibióticos para difundir al interior de la célula microbiana (Chopra, I & Ball, 1982) y, en parte, a niveles bajos de β -lactamasa codificados por el cromosoma (Ohmori, *et al.*, 1977).

Se ha descrito que existen varias clases de β -lactamasas: TEM-1 (clase A), KOXY (clase B), IMP-1 (clase B), AmpC (clase C), MOX-1 (clase C), OXA-5 (clase D) y PSE-2 (clase D). Con excepción de la clase D, cuya expresión es constitutiva (Rosdahl, 1993) todas son inducibles y la mayoría de su actividad es extracelular (Richmond, 1965). Otro de los mecanismos de resistencia que presentan las bacterias a los antibióticos β -lactámicos es debido a mutaciones cromosómicas que alteran la cantidad o afinidad de proteínas de membrana externa llamadas PBPs (por penicillin binding proteins). La introducción en 1960 de la meticilina, un compuesto derivado de la penicilina y resistente a β -lactamasa, fue seguida rápidamente por la aparición de cepas resistentes. La resistencia a meticilina se debe, probablemente, a la proteína PB2a que tiene baja afinidad por los compuestos β -lactámicos (Hartman & Tomasz, 1984; Fasola, *et al.*, 1995).

Mecanismos de Resistencia a los Antibióticos

Se ha descrito que los mecanismos de resistencia a antibióticos mediados por plásmidos se agrupan en 4 categorías (Amábile Cuevas, C.F. 1988):

- A) Inactivación del antibiótico.
- B) Alteración del sitio blanco que actúa como receptor al antibiótico.
- C) Disminución del transporte del antimicrobiano al interior de la célula.
- D) Síntesis de vía alterna no sensible al fármaco.

Los mecanismos de resistencia y los mecanismos de acción de los principales grupos de antibióticos se aprecian en la tabla 1.

ANTIBIÓTICOS	MECANISMOS DE ACCIÓN	BLANCO DE ACCIÓN	MECANISMOS DE RESISTENCIA	BASE GENÉTICA
<p>β-lactámicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • □ Penicilinas • □ Cefalosporinas 	Inhibición de la síntesis de la pared celular.	Proteínas de la unión de la penicilina (PBPs)	<ul style="list-style-type: none"> • □ Hidrólisis del anillo β-lactámico (β-lactamasas) • □ Alteración del blanco (PBPs) 	Plásmido y cromosoma
Macrólidos y lincosamidas	Inhibición de la síntesis de proteínas	Subunidad 50s del ribosoma.	<ul style="list-style-type: none"> • □ Metilación del material ribosomal 23s (metilasa) • □ Hidrólisis de la lactona de eritromicina (eritromicin-esterasa) 	Plásmido y cromosoma
Cloranfenicol	Inhibición de la síntesis de proteínas	Subunidad 50s del ribosoma	<ul style="list-style-type: none"> • □ Modificación del antibiótico evitando su unión al ribosoma (cloranfenicol acetil transferasa) 	Plásmido
<p>Aminoglucósidos</p> <ul style="list-style-type: none"> • □ Estreptomicina • □ Neomicina • □ Kanamicina • □ Gentamicina 	Inhibición de la síntesis de proteínas	Subunidad 50s del ribosoma	<ul style="list-style-type: none"> • □ Modificación del antibiótico impidiendo su transporte (acetil transferasa, fosfatidil transferasa, adenil transferasa metilasa) • □ Modificación de la subunidad 50s del ribosoma • □ Disminución de la captación por la célula. 	Plásmido y cromosoma Plásmido Cromosoma
Quinolonas y ácido nalidíxico	Inhibición de la Replicación, Transcripción, Recombinación y Superenrollamiento del ADN	ADN girasa	<ul style="list-style-type: none"> • □ Mutación sobre ADN girasa (ADN girasa) • □ Disminución de la permeabilidad • □ Eflujo 	Cromosoma Cromosoma Cromosoma
Tetraciclina	Inhibición de síntesis de proteínas	Proteína de la subunidad ribosómica 30s	<ul style="list-style-type: none"> • □ Interferencia con el transporte de la droga (proteínas inducibles) 	Plásmido
Sulfonamidas Trimetoprim	Inhibición de la síntesis de ácido fólico		<ul style="list-style-type: none"> • □ Síntesis de vía alterna no sensible al fármaco 	Plásmido

Tabla 1. Mecanismos de acción y de resistencia a los antibióticos por las bacterias.

ANTECEDENTES

Calderón-Jaimes y cols (2002) determinaron la frecuencia de la resistencia a la metilina y la actividad de varios antibióticos en cepas de *Staphylococcus aureus* y *S. coagulasa* negativa, encontrando que la frecuencia de la resistencia de *S. aureus* fue de 14.2% y de 53.4% en los *Staphylococcus coagulasa* negativa. Reportan también que obtuvieron un 100% de susceptibilidad con respecto a vancomicina y 95% a ceftriaxona.

Guglielmo BJ y cols (2000) reportaron que ceftriaxona es altamente recomendado para tratar problemas de osteomielitis ocasionados por agentes estafilocócicos ya que de 22 pacientes, 17 fueron curados con ceftriaxona.

Roine I y cols (2000) realizaron un estudio para observar la rápida recuperación de niños con meningitis, ellos realizaron tratamientos de 3, 4 y 7 días con ceftriaxona y reportaron que el tratamiento óptimo con ceftriaxona es de 4 días.

Rossi A. y cols (1999) aislaron 16,073 cepas de 23 hospitales de Argentina, de las cuales reportaron que las cepas aisladas de *Escherichia coli* fueron resistentes a ampicilina y más del 30%, a trimetoprim y sulfametoxazol, 8% a gentamicina, 15% a cefalosporinas de 3ª generación, *Klebsiella pneumoniae* fue resistente en un 60% a gentamicina y 71% resistente a cefalosporinas de 3ª generación. Alrededor del 40% de cepas de *Salmonella spp.* fueron resistentes a cefalosporinas de 3ª generación.

Tallis, E. y cols (1999) reportaron que de 3000 bacterias que aislaron 252 fueron Gramnegativas, de las cuales el 96% fue susceptible a cefepime, el 67% a ceftazidime y 84% a amikacina. Reportaron también que la concentración que inhibe al 90% de las bacterias (MIC 90) para cefepime fue de 1.5 µg/ml, en cambio para ceftazidime fue de 4 µg/ml.

Urasa, W.K. y cols (1999) reportaron que aislaron cepas de *S. aureus* de un hospital de Tanzania, y observaron que el 97.3% fue sensible a cefuroxima, 68.1% a eritromicina, 37.3% a tetraciclina y el 6.5% a penicilina G.

Sidorenko, S.V. y cols (1998) realizaron un estudio en 898 cepas de *Staphylococcus spp.* aisladas de 9 hospitales de Moscú, en donde observaron que la frecuencia de resistencia a meticilina se encontró en un rango de 0 a 40%, en *S. aureus* y de 0 a 65.9% en *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN). El 81% de cepas de *S. aureus* produjo β-lactamasas y solo el 60% de SCN las produjo. También reportaron que el 100% de cepas fueron susceptibles a ampicilina + sulbactam, así como a cefalosporinas de 1ª, 2ª y 3ª generación.

Del 86-99% de cepas fueron susceptibles a eritromicina, clindamicina, tetraciclina, gentamicina y trimetoprim + sulfametoxazol. Las cepas que fueron resistentes a meticilina presentaron susceptibilidad ante vancomicina.

Obi C.L. y cols (1996) reportaron que aislaron de diferentes clínicas en Lagos, Nigeria cepas de *Staphylococcus aureus* y *S. coagulasa* negativa, en donde el 80% de cepas de *S. aureus* fue resistente a tetraciclina, 60% a estreptomycinina y 40% a cloranfenicol. Todas las cepas de *S. aureus* aisladas fueron resistentes a penicilina y solo 2% fueron resistentes a cefuroxima y el 3% a ceftriaxona. El 21% de las cepas de *S. aureus* presentó resistencia a metilicina, en cuanto a SCN, el 92 % fue resistente a penicilina, 60% a estreptomycinina, 50% a tetraciclina y 24% fue resistente a metilicina.

Hammond ML y Norriss MS (1995) realizaron un estudio de resistencia a antibióticos en niños de edad preescolar con infección respiratoria, analizaron un total de 2286 muestras de descarga nasal, de las cuales aislaron *H. influenzae* que presentó 13.9% de resistencia a amoxicilina. *M. catarrhalis* presentó un 93.6% de resistencia a penicilina seguido por *S. aureus* 91.2% y *S. pneumoniae* 3.9%. De 86 cepas de *H. influenzae* que se aislaron 23.3% produjo β - lactamasas. La resistencia que presentó *H. influenzae* y *S. pneumoniae* a la penicilina se ha registrado durante un periodo de 3 años.

Tinoco y cols (1994) realizaron un estudio de infecciones nosocomiales de vías urinarias en el Hospital General de Durango, ellos estudiaron a 962 pacientes de las cuales el 74 % presentó un solo proceso infeccioso y el 26% presentó 3 ó más. Los microorganismos más frecuentes en estas infecciones fueron en primer lugar *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*, seguido de *S. aureus* y *S. epidermidis*.

Figuroa-Damián y cols (1994) reportaron que las infecciones más frecuentes de origen gineco-obstétrico fueron: cirugía ginecológica, abscesos de cúpula vaginal, infección de HQ, así como infección de vías urinarias(IVU). Las bacterias que ocasionaron estas infecciones fueron principalmente: *S. epidermidis*, *E. coli*, *S. aureus* y *Klebsiella spp*, con menos frecuencia se encontraron *Streptococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, y *Gardnerella vaginalis*.

Goldner y cols (1980) reportan que el mayor índice de infecciones nosocomiales en el área obstétrica y ginecológica se da en primer lugar por: infecciones post-cesárea seguidas de infecciones post-parto.

Ledger y cols (1975) demostraron la existencia de bacteriemia post-parto en el 0.4% de un total de 1007 pacientes en comparación con el 4.1 % de un total de 8757 mujeres que dieron a luz por cesárea, con lo que confirmaron que la operación cesárea es el principal factor que predispone a un aumento no sólo de la frecuencia, sino también de la severidad de las infecciones puerperales.

OBJETIVOS

GENERAL

- * Comprobar la eficacia de un grupo de antibióticos β -lactámicos en bacterias cínicas aisladas de pacientes con infecciones postoperatorias del Hospital General de Tlalnepantla.

PARTICULARES

- * Determinar la susceptibilidad y/o resistencia a 12 antibióticos, por el Método de Kirby-Bauer.
- * Determinar la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de penicilina, ampicilina, dicloxacilina, cefalotina, cefuroxima, ceftriaxona, vancomicina y sulbactam + ampicilina, por el método de dilución en placa.
- * Detectar la producción de β - lactamasas en las cepas identificadas.

MATERIAL Y METODOS

Obtención de las muestras

Para el desarrollo del presente trabajo se realizó la toma de muestras de 122 pacientes del Hospital General de Tlalnepantla que presentaron infección postoperatoria. Para la toma de muestras se utilizó un hisopo estéril, el cual se deslizó sobre la herida infectada y posteriormente se introdujo en un tubo de ensaye con tapa de rosca, el cual contenía el medio nutritivo BHI (infusión corazón y cerebro), para su traslado al Laboratorio de Análisis Clínicos de la CUSI Iztacala. Los tubos fueron incubados a 37°C durante 24 horas, posteriormente se procedió a sembrar las muestras mediante la técnica de estriado y quema con asas estériles en medios de cultivo enriquecidos y selectivos como: Gelosa sangre, Sabouraud, S110 y EMB, estos medios se incubaron a 37°C durante 24 horas. Una vez obtenido el crecimiento óptimo de las colonias bacterianas se realizó la observación microscópica utilizando la tinción de Gram, para clasificar a los grupos de bacterias en Grampositivas y Gramnegativas. En el caso del género *Staphylococcus* se realizó la prueba del manitol y la coagulasa para la identificación del patógeno *Staphylococcus aureus*.

Las cepas de enterobacterias fueron sometidas a diferentes pruebas bioquímicas para su identificación, como fermentación de azúcares: glucosa, sacarosa y manitol, crecimiento en citrato, urea, observación de la movilidad, producción de ácido sulfhídrico e indol en medio SIM.

Resistencia a antibióticos

Una vez identificadas las bacterias se utilizó la técnica de Bauer-Kirby (Bauer, *et al.*, 1996) para probar la sensibilidad y/o resistencia de cada cepa encontrada. Este método consistió en inocular las bacterias en el medio de Mueller-Hinton y posteriormente colocar un sensidisco con los doce antimicrobianos a determinar (Sanofi, diagnostics, Pasteur). De esta forma el antimicrobiano se difundió formando un gradiente de concentración, que inhibió o permitió el crecimiento de la bacteria en un tiempo de 24 horas a temperatura ambiente. Con ello las cepas se clasificaron en susceptibles (S) o resistentes (R), dependiendo del diámetro del halo de inhibición.

En la tabla 2 se presentan los antibióticos probados en las bacterias aisladas.

Gram positivos	Gram Negativos
CF= Cefalotina	CF= Cefalotina
CAZ= Ceftazidima	CL= Cloranfenicol
E= Eritromicina	CRO= Ceftriaxona
AM= Ampicilina	AM= Ampicilina
TE= Tetraciclina	AK= Amikacina
SXT= Trimetoprim-sulfametoxazol	SXT= Trimetoprim-sulfametoxazol
CTX= Cefotaxina	CTX= Cefotaxima
GE= Gentamicina	GE= Gentamicina
CXM= Cefotaxima	NET= Netilmicina
PEF= Pefloxacina	PEF= Pefloxacina
DC= Dicloxacilina	CB= Carbenicilina
PE= Penicilina	NF= Nitrofurantoina

Tabla 2. Antibióticos utilizados en la técnica de Bauer-Kirby.

Detección de β - lactamasas

Para la detección de β - lactamasas se utilizaron discos impregnados con la cefalosporina cromogénica, nitrocefín (BBL). Este compuesto cambió de color amarillo a rojo cuando el enlace amida del anillo β - lactámico se hidrolizó por la β - lactamasa. Para realizar la detección se tomó un disco impregnado con nitrocefín y se humedeció con una gota de agua estéril y enseguida se colocó con una asa estéril una colonia aislada (crecida en Mueller-Hinton por 24 horas a temperatura ambiente) de la cepa bacteriana. Se observó la ocurrencia de cambio de color durante un periodo máximo de 1-2 minutos (Callaghan, C. H. *et al.*, 1972).

Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de los antibióticos β - lactámicos.

La concentración mínima inhibitoria de penicilina, ampicilina, dicloxacilina, cefalotina, cefuroxima, ceftriaxona, vancomicina y sulbactam + ampicilina se determinó por el método de dilución en placa en agar Mueller-Hinton utilizando un sembrador múltiple, conforme a lo reportado por Vaca y cols. (1995). Para lo cual se creció cada una de las cepas bacterianas en caldo nutritivo (37°C por 24 horas). Cada cultivo se diluyó (1:3) con caldo nutritivo estéril en el pozo del sembrador, para posteriormente hacer las réplicas en cajas de MH, así como las diluciones dobles seriadas de cada antibiótico en el rango de concentración

de 3.9 a 2000 $\mu\text{g/ml}$. La CMI es la mínima concentración del antibiótico que inhiba el crecimiento visible después de incubar durante 24 horas a 37°C.

En la tabla 3 se presentan los antibióticos y las concentraciones utilizados en la determinación de la CMI.

$\mu\text{g/ml}$	Concentraciones de Antibióticos (ml)							
	PE	AM	DC	CF	CXM	CRO	VAN	S + AM
2000.0	0.80000	0.40000	0.80000	0.50000	0.40000	0.40000	2.00000	0.32000
1000.0	0.40000	0.20000	0.40000	0.25000	0.20000	0.20000	1.00000	0.16000
500.0	0.20000	0.10000	0.20000	0.12500	0.10000	0.10000	0.50000	0.08000
250.0	0.10000	0.05000	0.10000	0.06250	0.05000	0.05000	0.25000	0.04000
125.0	0.05000	0.02500	0.05000	0.03125	0.02500	0.02500	0.12500	0.02000
62.5	0.02500	0.01250	0.02500	0.01563	0.01250	0.01250	0.06250	0.01000
31.3	0.01250	0.00625	0.01250	0.00781	0.00625	0.00625	0.03125	0.00500
15.6	0.00625	0.00313	0.00625	0.00391	0.00313	0.00313	0.01560	0.00250
7.8	0.00313	0.00156	0.00313	0.00195	0.00156	0.00156	0.00780	0.00125
3.9	0.00156	0.00078	0.00156	0.00098	0.00078	0.00078	0.00390	0.00063

Tabla 3. Concentraciones de Antibióticos utilizadas para la determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI)

Presentación Comercial de los Antibióticos

PE= PENICILINA Penipot: Solución Inyectable de 400,000 unidades en 2 ml.
 AM= AMPICILINA Penbritin: Ampula de 500 mg en 2 ml.
 DC= DICLOXACILINA Brispen: Ampula de 250 mg en 2 ml.
 CF= CEFALOTINA Keflin: Ampula de 1 g en 5 ml.
 CXM=CEFUROXIMA Zinnat: Ampula de 750 mg en 3 ml.
 CRO= CEFTRIAXONA Rocephin: Ampula de 500 mg en 2 ml.
 VAN= VANCOMICINA Vancocin: Ampula de 500 mg en 10ml.

RESULTADOS

Pacientes analizados

Para el desarrollo de este trabajo se analizaron un total de 122 muestras de pacientes del Hospital General de Tlalnepantla, que presentaron infección postoperatoria; del total de muestras se obtuvieron 144 cepas bacterianas. Con respecto a la edad de los pacientes el 38% correspondió al rango de 12 a 25 años (cabe señalar que solo se presentó un caso de 12 años), el 36% perteneció al rango de 26 a 39 años, el 14% perteneció al rango de 40 a 53 años y por último el 11% al de 54 a 75 años, como puede observarse en la figura 1. De las muestras obtenidas el 82% correspondió al sexo femenino y el 18 % al sexo masculino (figura 2).

Origen de las cepas

Las cepas analizadas en este trabajo se obtuvieron de diferentes cirugías practicadas en el Hospital General de Tlalnepantla, en primer lugar se encontró que la cirugía cesárea fue la más practicada ya que le correspondió el 54% de las muestras analizadas, en segundo lugar se encuentra la cirugía de Colectomía (19%), Apendicectomía (8%), Prostatectomía (6%), Plastía umbilical (4%), Histerectomía (3%), Plastía de pared (2), Cierre de herida, Lipomas múltiples, Plicatura de recto y Salpingotomía obtuvieron el 1% respectivamente (figura 3). Con respecto a las cepas aisladas el 86%

correspondió a bacterias Grampositivas y el 14% a Gramnegativas (Figura 4). En cuanto a las bacterias Grampositivas el 83% perteneció a la especie *Staphylococcus aureus* y el 17% a *Staphylococcus epidermidis* (Figura 5).

El 84% de las muestras estudiadas no presentó bacterias Gramnegativas, sin embargo de las bacterias encontradas en el 10% se identificó a la especie *Escherichia coli* y *Klebsiella ozaenae* en el 6% restante (Figura 6).

Resistencia a los antibióticos en bacterias Grampositivas

El 100% de las cepas fue resistente a Penicilina (PE) y el 99% a Ampicilina (AM) (Figura 7). El 97% mostró resistencia a la penicilina semisintética Dicloxacilina (DC) y el 88% a la cefalosporina de 3ª generación Ceftazidima (CAZ), el 83% fue resistente a Tetraciclina (TE) y el 68% al macrólido Eritromicina (E). El 50% fue resistente a Gentamicina (GE), 45% a Trimetoprim con sulfametoxazol (SXT), y el 35% mostró resistencia a Cefotaxima (CTX). Los porcentajes mas bajos de resistencia fueron para la cefalosporina de 2ª generación Cefuroxima (CXM), con un 31%, para la quinolona Pefloxacina (PEF) con un 24% y finalmente un 16% de las cepas presentó resistencia a la Cefalotina (CF).

Concentraciones Mínimas Inhibitorias de los antibióticos en cepas Grampositivas

En la Figura 9 se puede observar que el 61% de las cepas fue sensible a Penicilina ya que presentó una Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de 3.9 $\mu\text{g/ml}$, el 24% fue moderadamente resistente (CMI de 500 $\mu\text{g/ml}$) y el 15% fue resistente debido a que su CMI fue de 2000 $\mu\text{g/ml}$. Como puede observarse en la Figura 10 el 68% de las cepas fue sensible a ampicilina (CMI= 3.9 $\mu\text{g/ml}$), el 28% fue moderadamente resistente (CMI= 500 $\mu\text{g/ml}$) y el 4% restante fue resistente (CMI= 2000 $\mu\text{g/ml}$). En la Figura 11 se observa que el 48% fue sensible (CMI= 3.9 $\mu\text{g/ml}$) mientras que el 52% de las cepas fue resistente a Dicloxacilina (CMI= 500 $\mu\text{g/ml}$). La CMI de Cefalotina fue sensible en el 36% de las cepas (CMI= 3.9 $\mu\text{g/ml}$, Fig. 12), el 64 % de las cepas fue moderadamente resistentes (CMI= 31.3 $\mu\text{g/ml}$). En la Figura 13 se observa que en cuanto a Cefuroxima , el 30% fue sensible (CMI= 3.9 $\mu\text{g/ml}$), mientras que el 10% fue moderadamente sensible en la concentración de 31.3 $\mu\text{g/ml}$, la CMI del 60% de las cepas fue de 500 $\mu\text{g/ml}$ siendo con ello moderadamente resistentes. En la Figura 14 se aprecia que el 37% fue sensible a Ceftriaxona en la concentración de 3.9 $\mu\text{g/ml}$ y el 63% de las cepas fue resistente (CMI= 250 $\mu\text{g/ml}$). Con respecto a la Vancomicina en la Figura 15 se aprecia que el 100% de las cepas fue sensible con una CMI de 3.9 $\mu\text{g/ml}$. Del mismo modo se puede observar en la Figura 16 que la CMI de Sulbactam + Ampicilina fue de 3.9 $\mu\text{g/ml}$ para el 100% de las cepas.

Resistencia a los antibióticos en bacterias Gramnegativas

El 100% de las cepas fue resistente a Ampicilina (AM), Carbenicilina (CB) y Cefalotina (CF) respectivamente (Fig. 8). El 40% mostró resistencia a Cefotaxima (CTX) y 35% a Trimetoprim con sulfametoxazol (SXT). El 25% fue resistente a Nitrofurantoína (NF) así como a Amikacina (AK), 15% a Cloranfenicol (CL) y Netilmicina (NET) respectivamente. Los porcentajes más bajos de resistencia fueron para Ceftriaxona (CRO), Gentamicina (GE) y Pefloxacina (PEF) con el 5% respectivamente.

Concentración Mínima Inhibitoria de los antibióticos en cepas Gramnegativas

La Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de Penicilina se distribuyó bimodalmente, 70 % de las cepas fue moderadamente resistentes (CMI= 500 $\mu\text{g/ml}$) y el 30 % fue resistente en la CMI de 2000 $\mu\text{g/ml}$ (fig. 17). En la Figura 18 se aprecia el 100% de las cepas fue moderadamente resistente a Ampicilina (CMI= 500 $\mu\text{g/ml}$). Como puede observarse en la Figura 19 el 40% de las cepas fue sensible a Cefalotina en la CMI de 15.6 $\mu\text{g/ml}$, 20% presentó una CMI de 250 $\mu\text{g/ml}$, siendo con ello moderadamente resistente y 40% fue resistente (CMI =1000 $\mu\text{g/ml}$). El 80% de las cepas fue sensible a Cefuroxima (CMI= 3.9 $\mu\text{g/ml}$), mientras que el 20% fue moderadamente sensible (CMI=15.6 $\mu\text{g/ml}$, fig. 20).

El 100% de las cepas fue sensible a Ceftriaxona (CMI=3.9 $\mu\text{g/ml}$, fig. 21). En la Figura 22 puede observarse que el 100% de las cepas fue sensible a Sulbactam + Ampicilina ya que presentó una CMI de 3.9 $\mu\text{g/ml}$.

Producción de β -lactamasas

En la Figura 23 puede observarse que el 63% de cepas Grampositivas fue productora de β -lactamasas. De igual manera en la Figura 24 puede observarse que el 100 % de las cepas Gramnegativas fue productora de β -lactamasas.

FIGURA 1
EDAD DE LOS PACIENTES

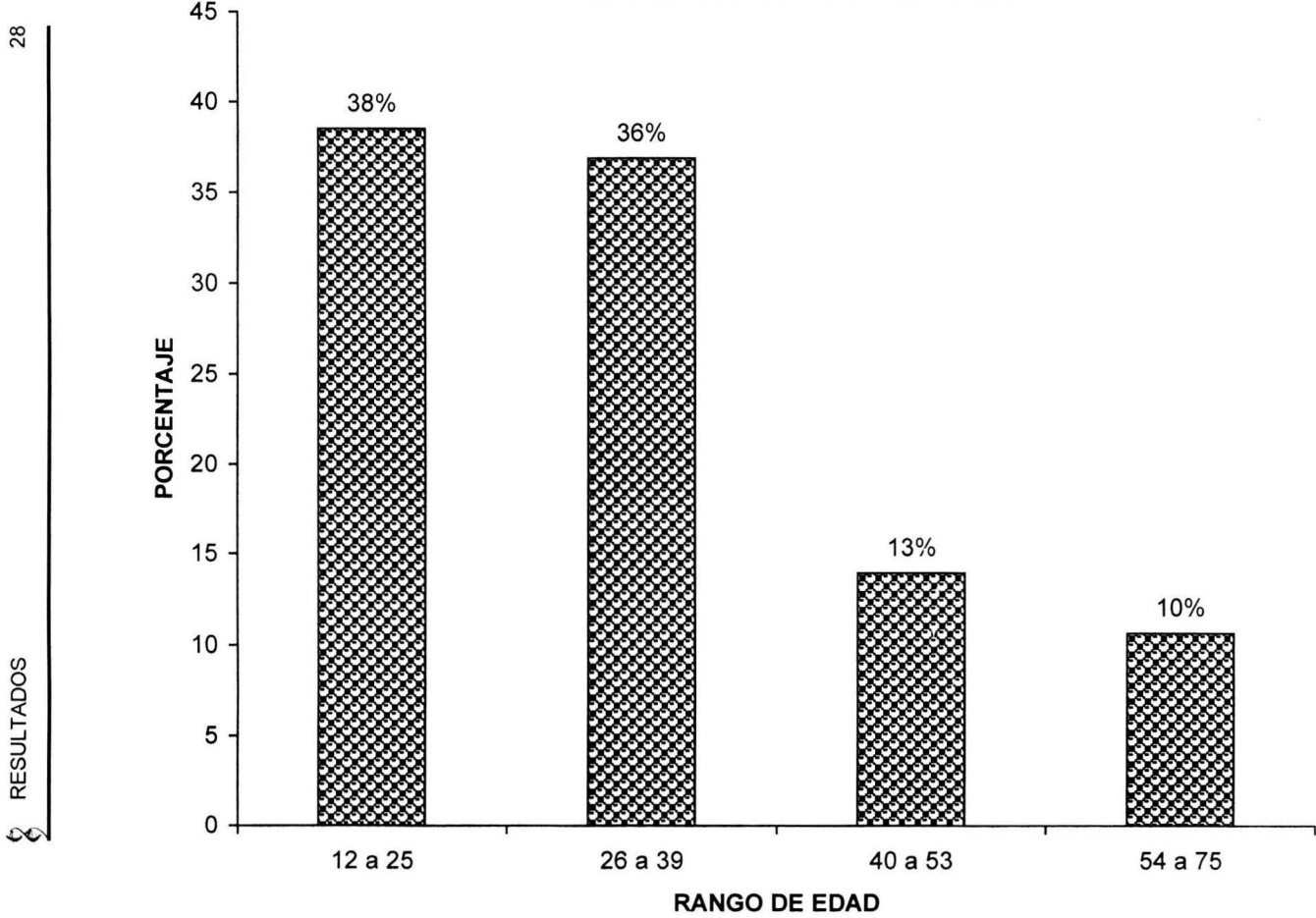


FIGURA 2
SEXO DE LOS PACIENTES

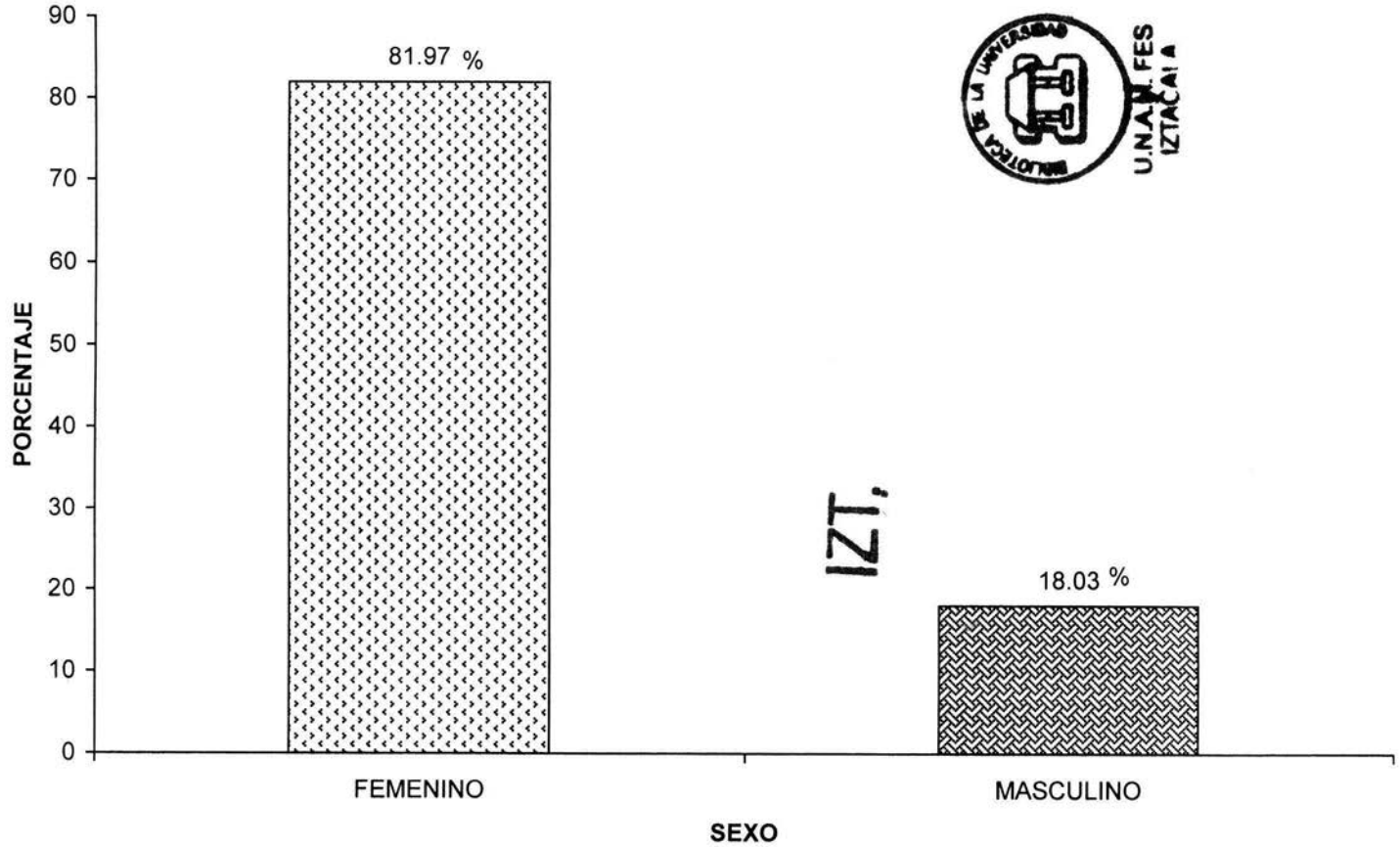


FIGURA 3
CIRUGÍAS QUE PRESENTARON INFECCIÓN POSTOPERATORIA

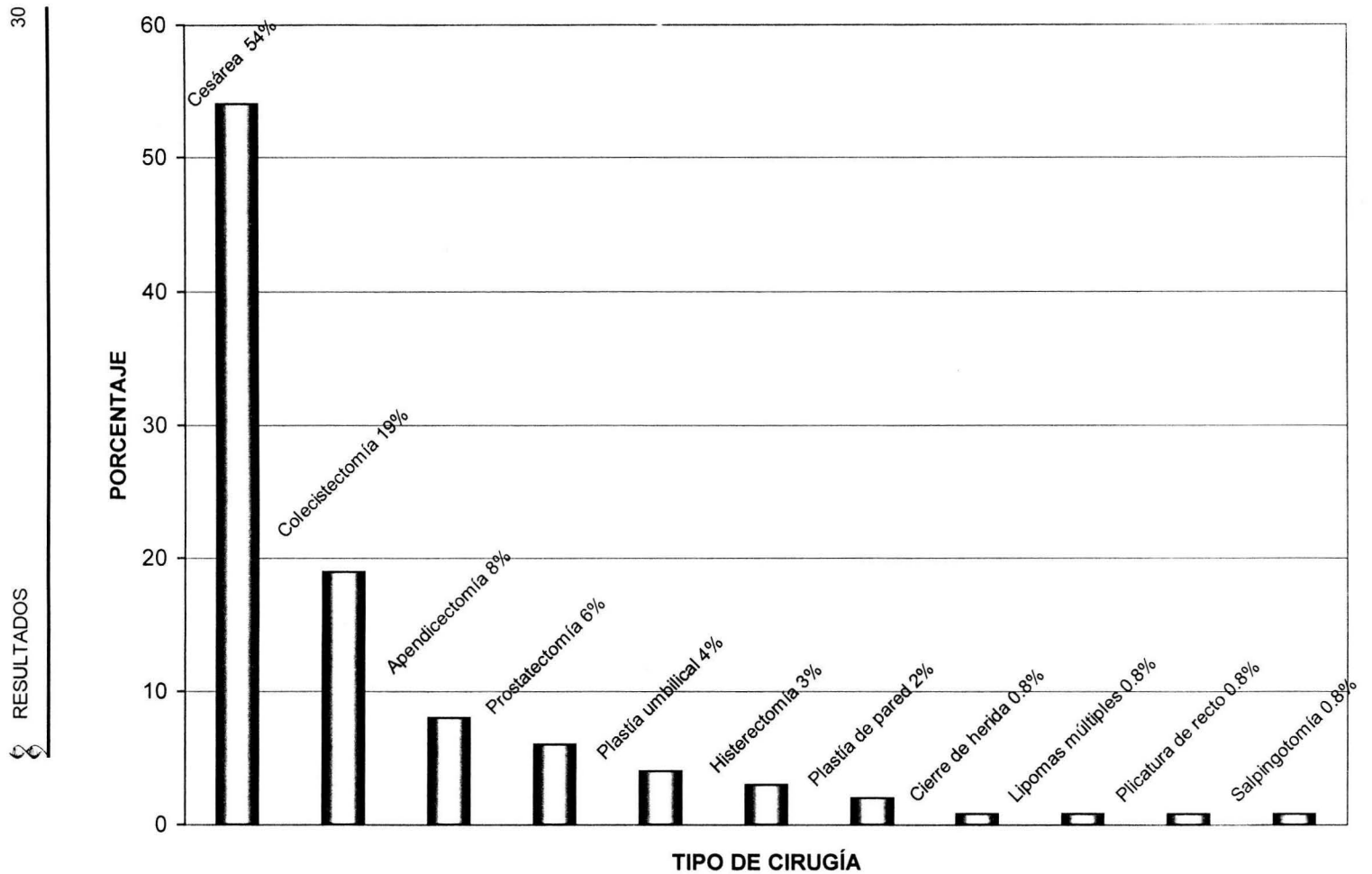


FIGURA 4
BACTERIAS AISLADAS DE LAS INFECCIONES POSTOPERATORIAS

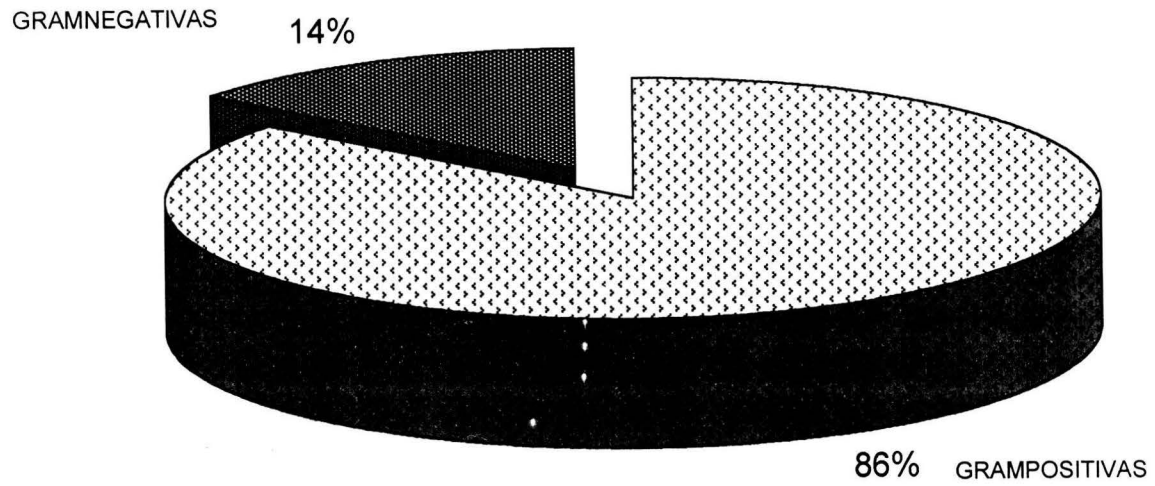


FIGURA 5
BACTERIAS GRAMPOSITIVAS AISLADAS DE INFECCIONES
POSTOPERATORIAS

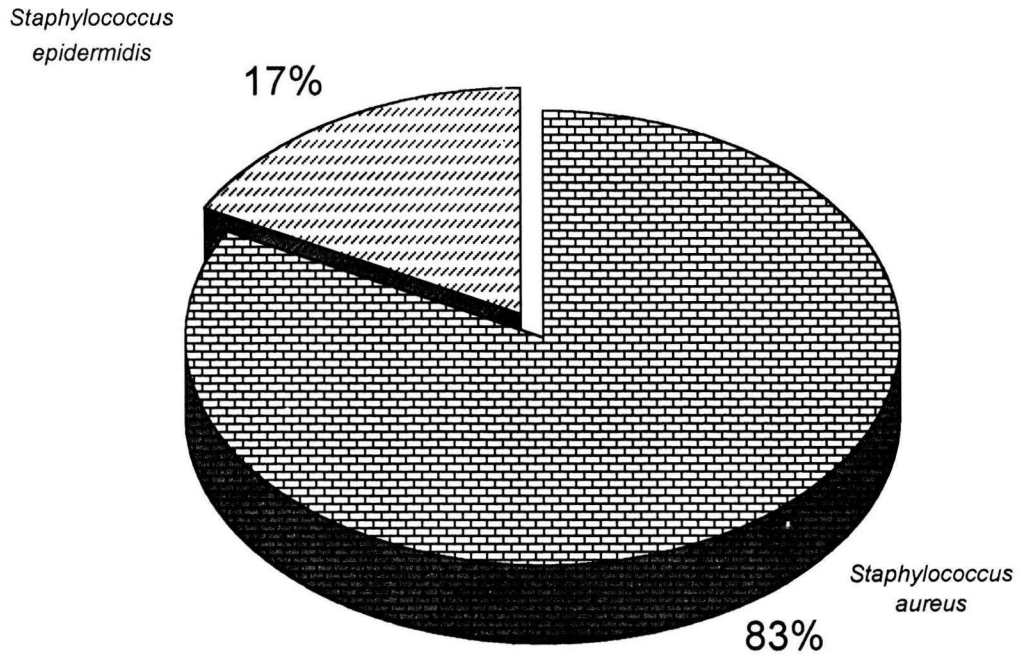


FIGURA 6
BACTERIAS GRAMNEGATIVAS AISLADAS DE INFECCIONES
POSTOPERATORIAS

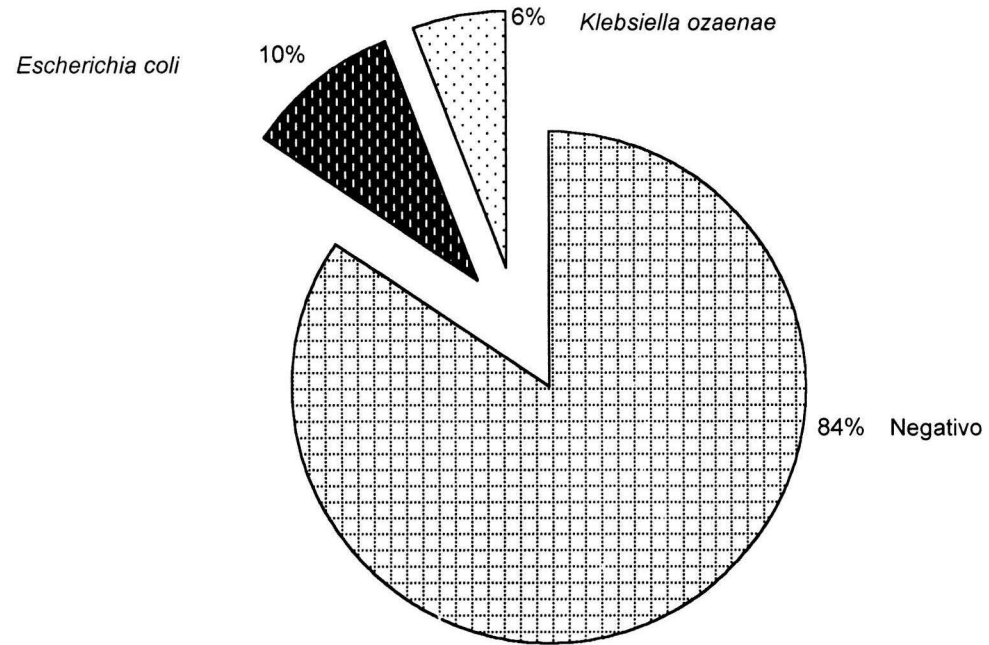


FIGURA 7
RESISTENCIA DE BACTERIAS GRAMPOSITIVAS A LOS ANTIBIÓTICOS

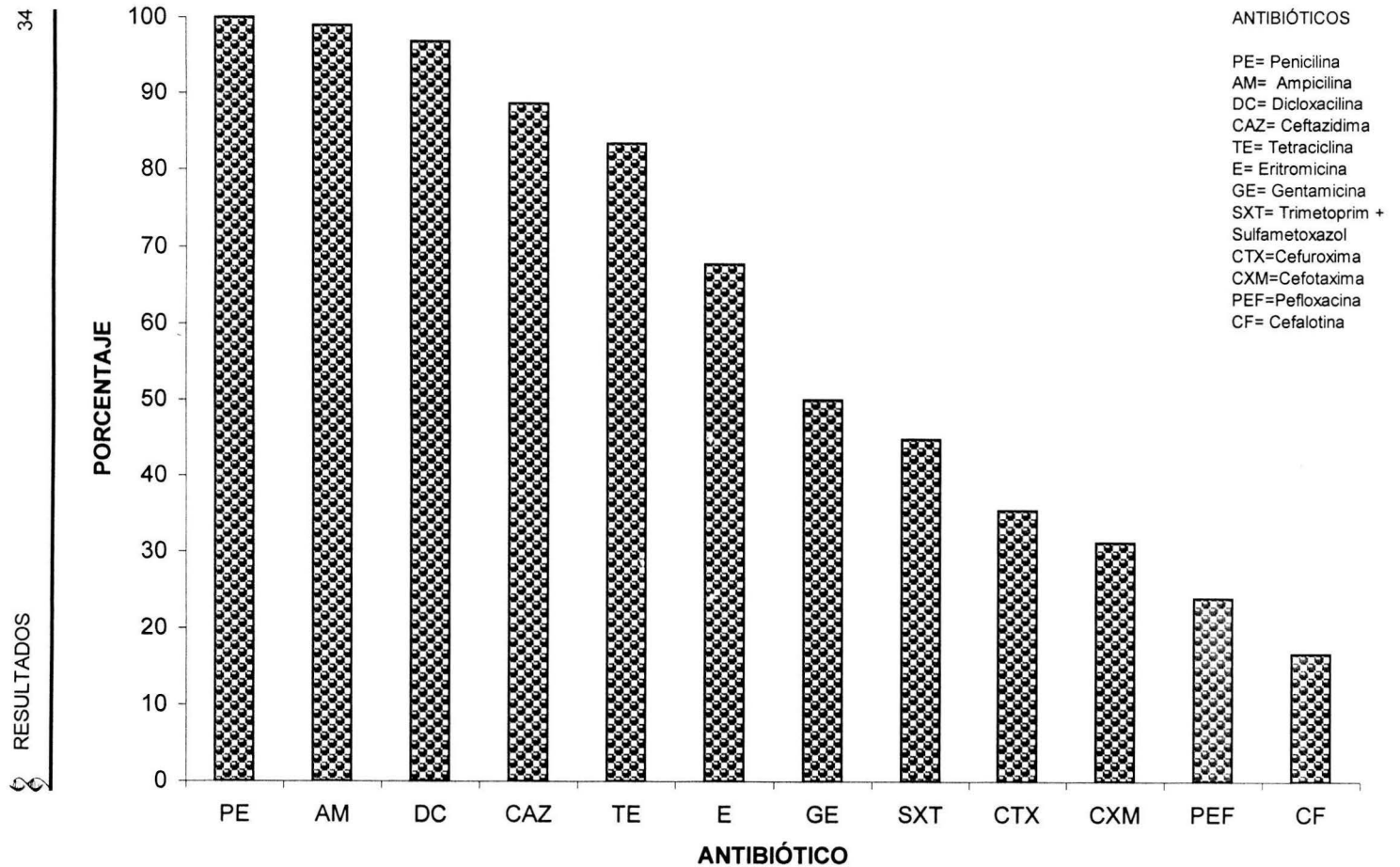


FIGURA 8
RESISTENCIA DE BACTERIAS GRAMNEGATIVAS A LOS ANTIBIOTICOS

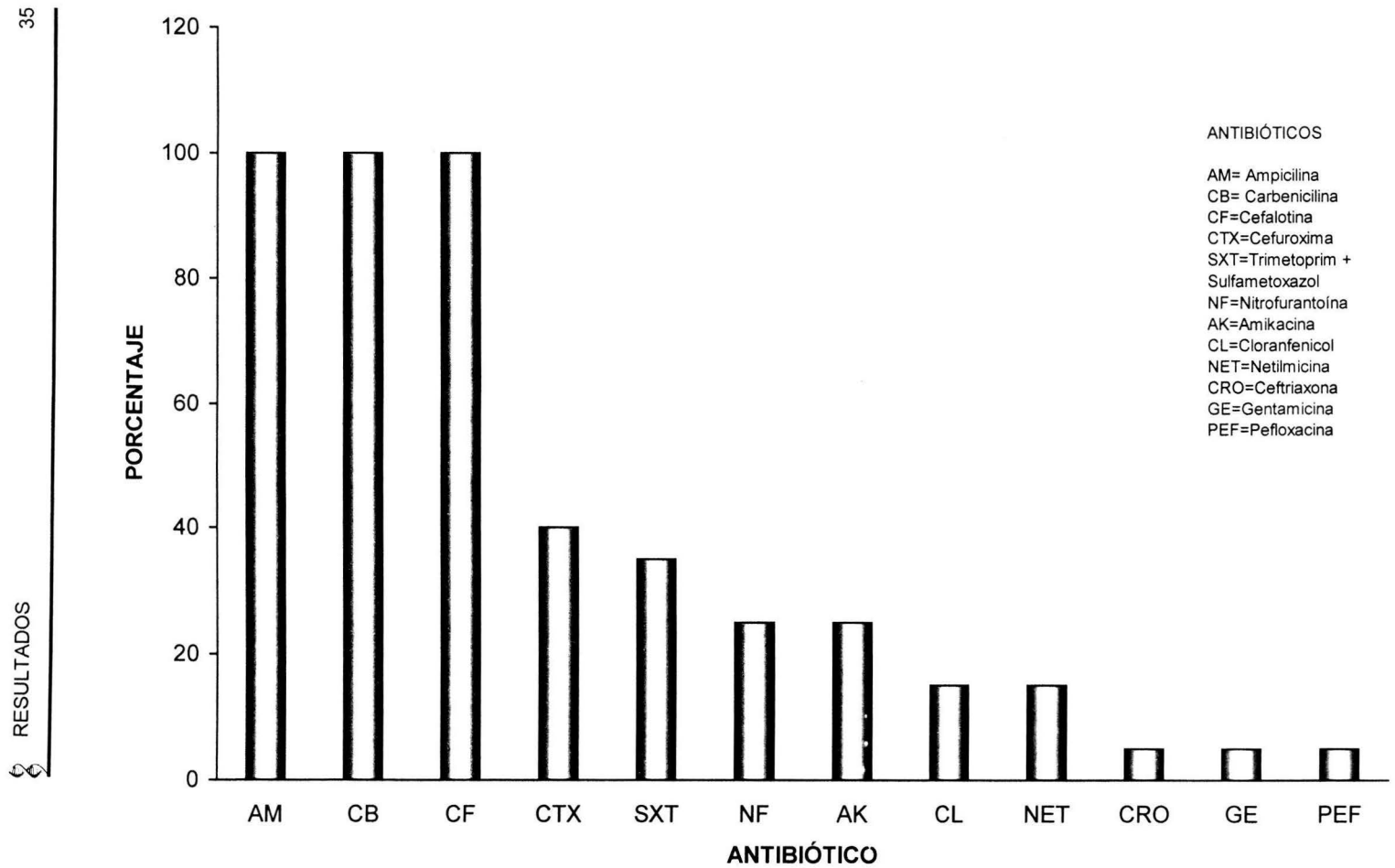


FIGURA 9
CMI DE PENICILINA PARA LAS CEPAS AISLADAS DE
Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis

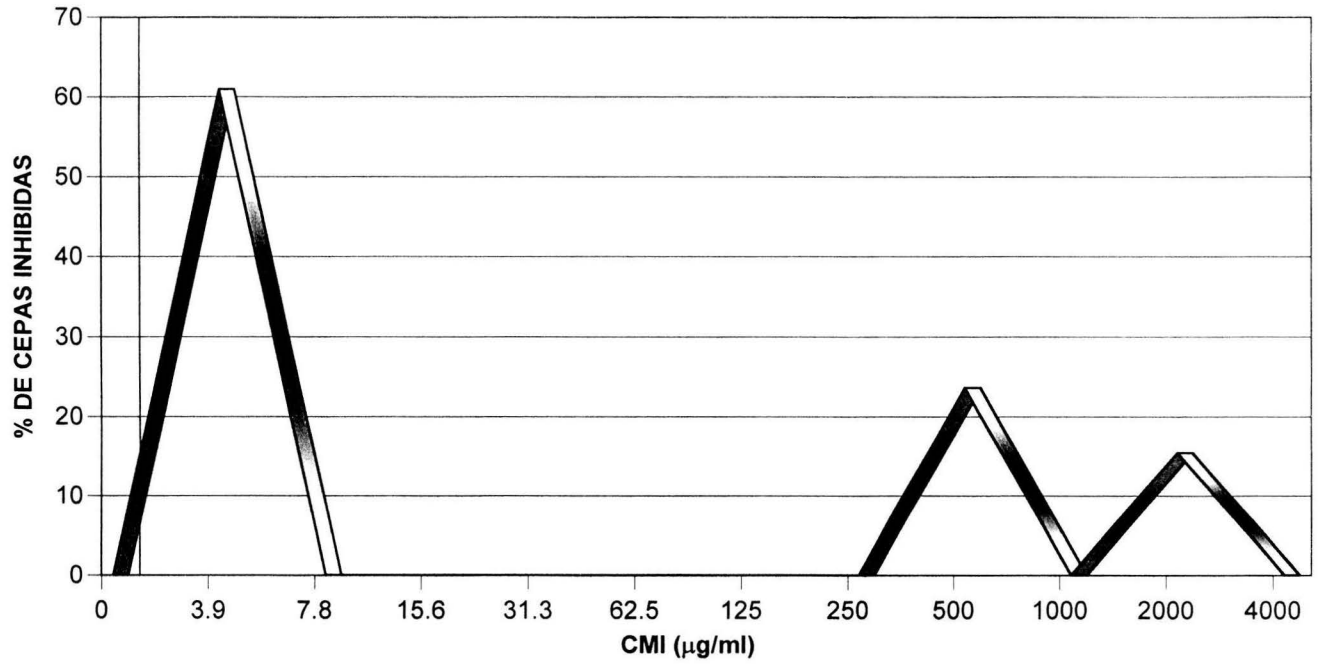


FIGURA 10
CMI DE AMPICILINA PARA LAS CEPAS AISLADAS DE
Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis

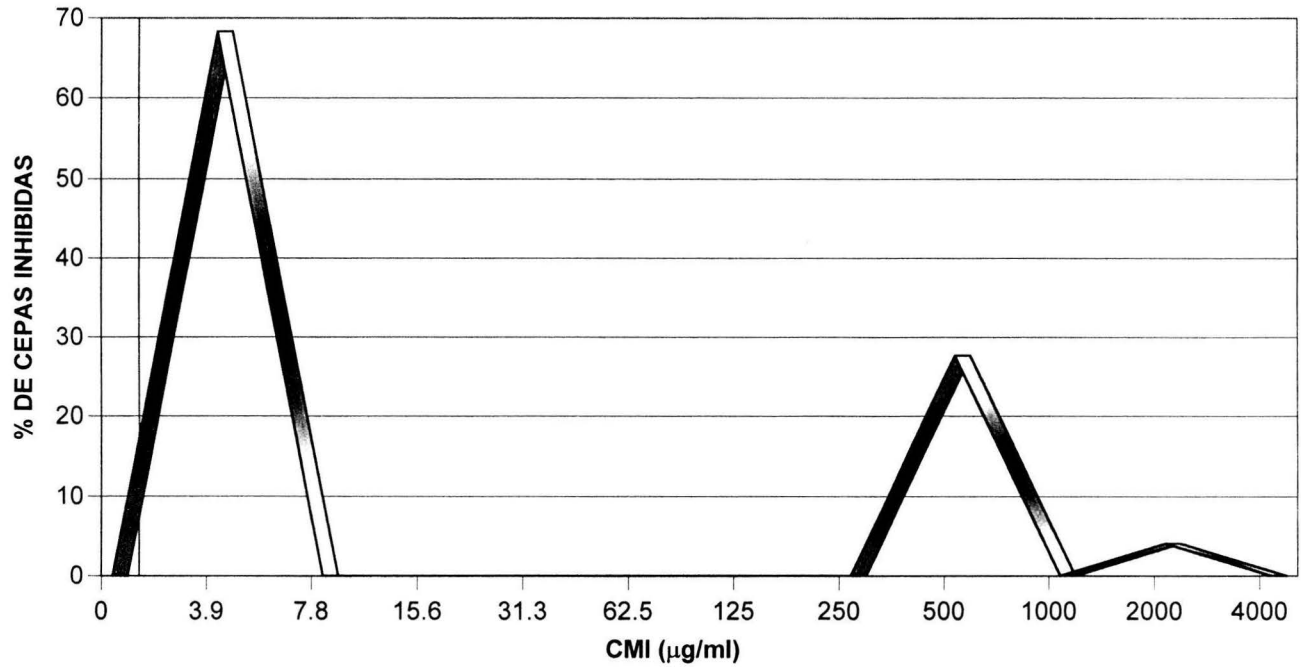


FIGURA 11
CMI DE DICLOXACILINA PARA LAS CEPAS AISLADAS DE
Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis

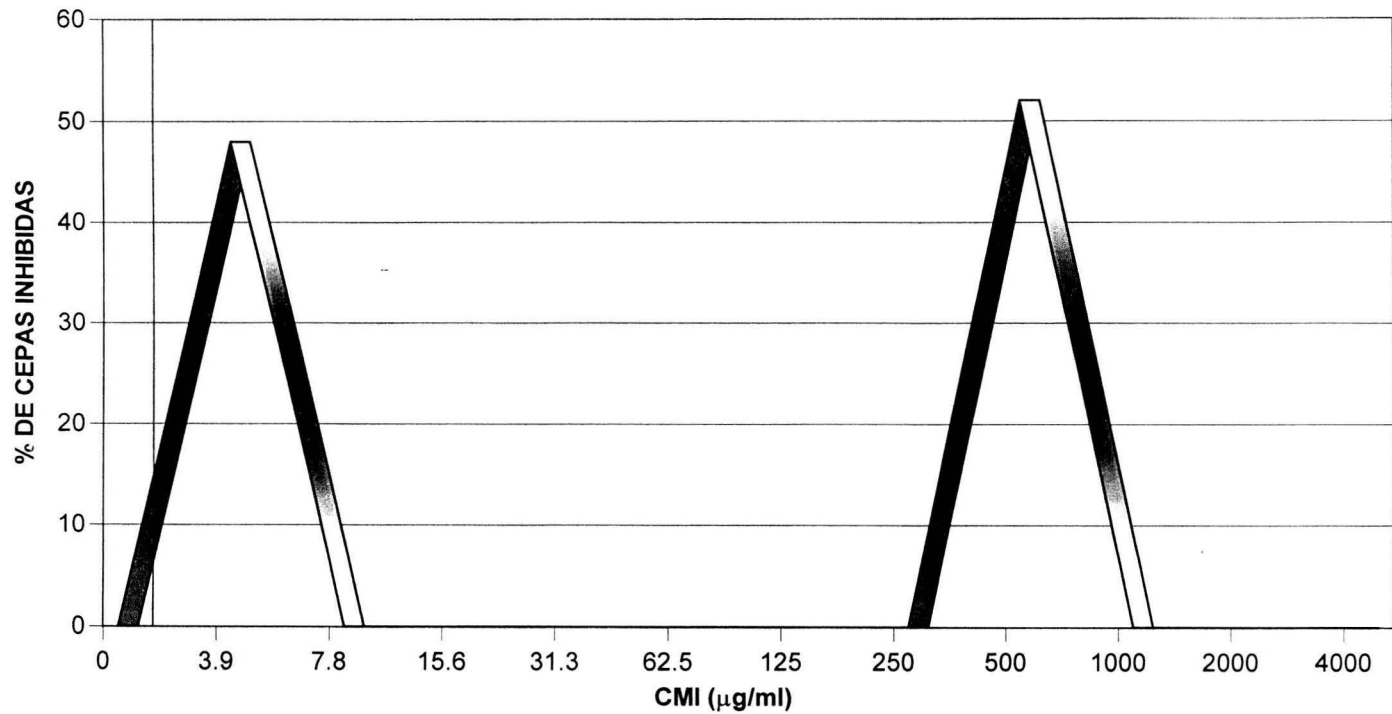


FIGURA 12
CMI DE CEFALOTINA PARA LAS CEPAS AISLADAS DE
Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis

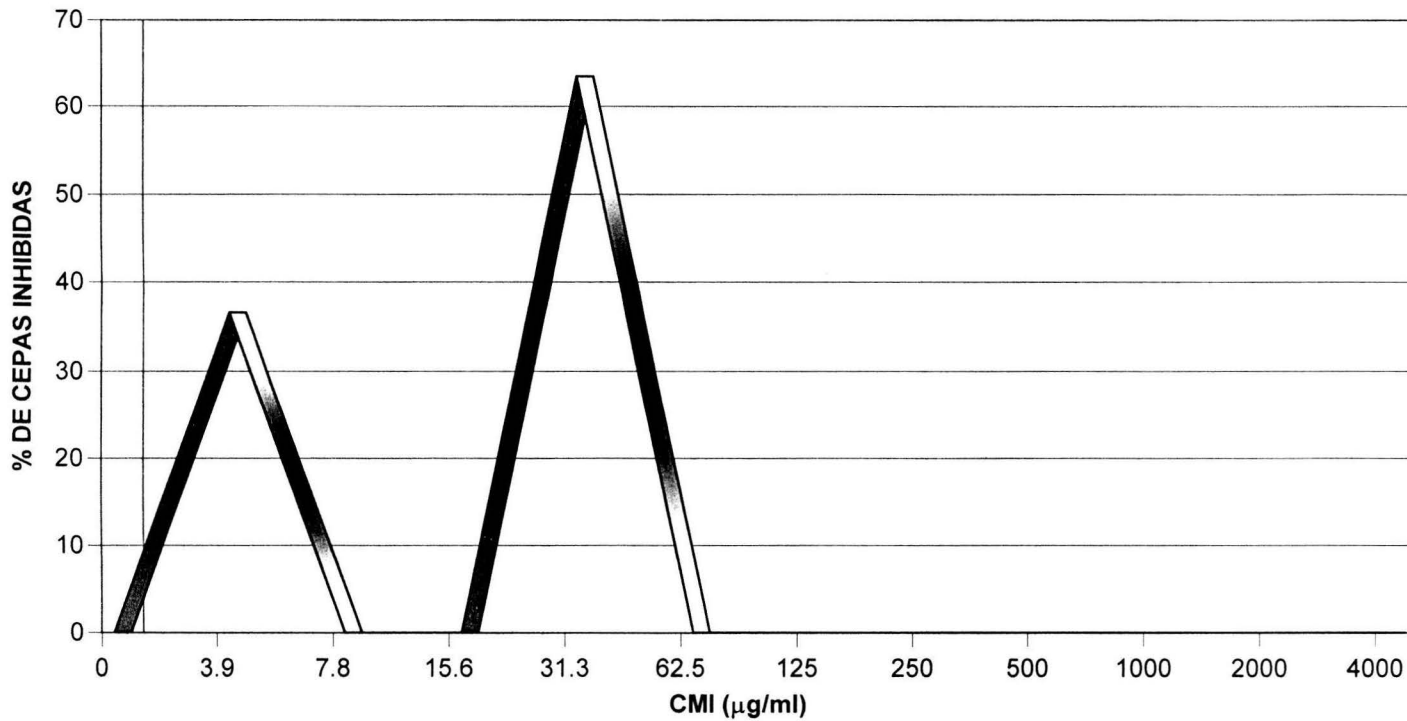


FIGURA 13
CMI DE CEFUROXIMA PARA LAS CEPAS AISLADAS DE
Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis

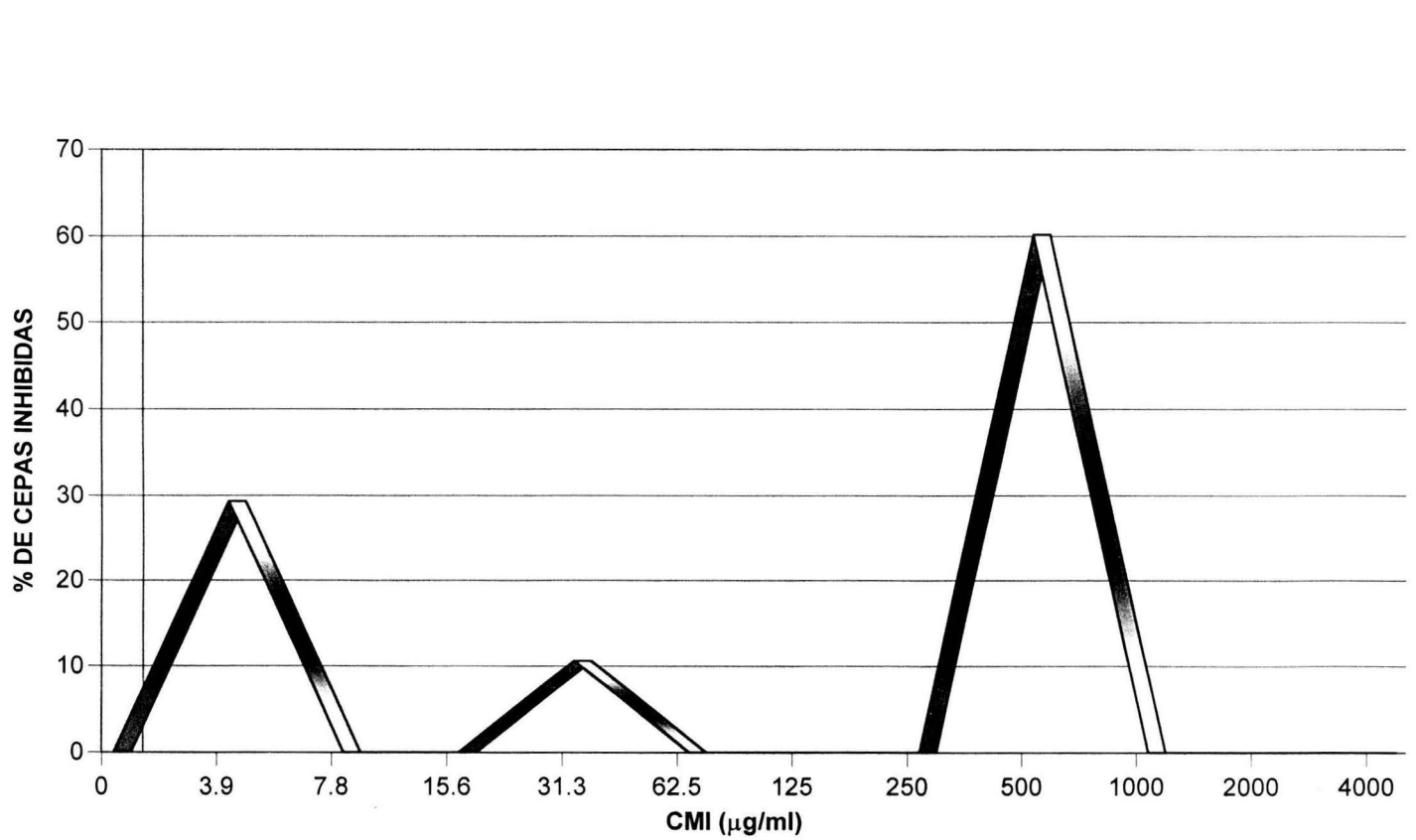


FIGURA 14
CMI DE CEFTRIAXONA PARA LAS CEPAS AISLADAS DE
Staphylococcus aureus y *S. epidermidis*

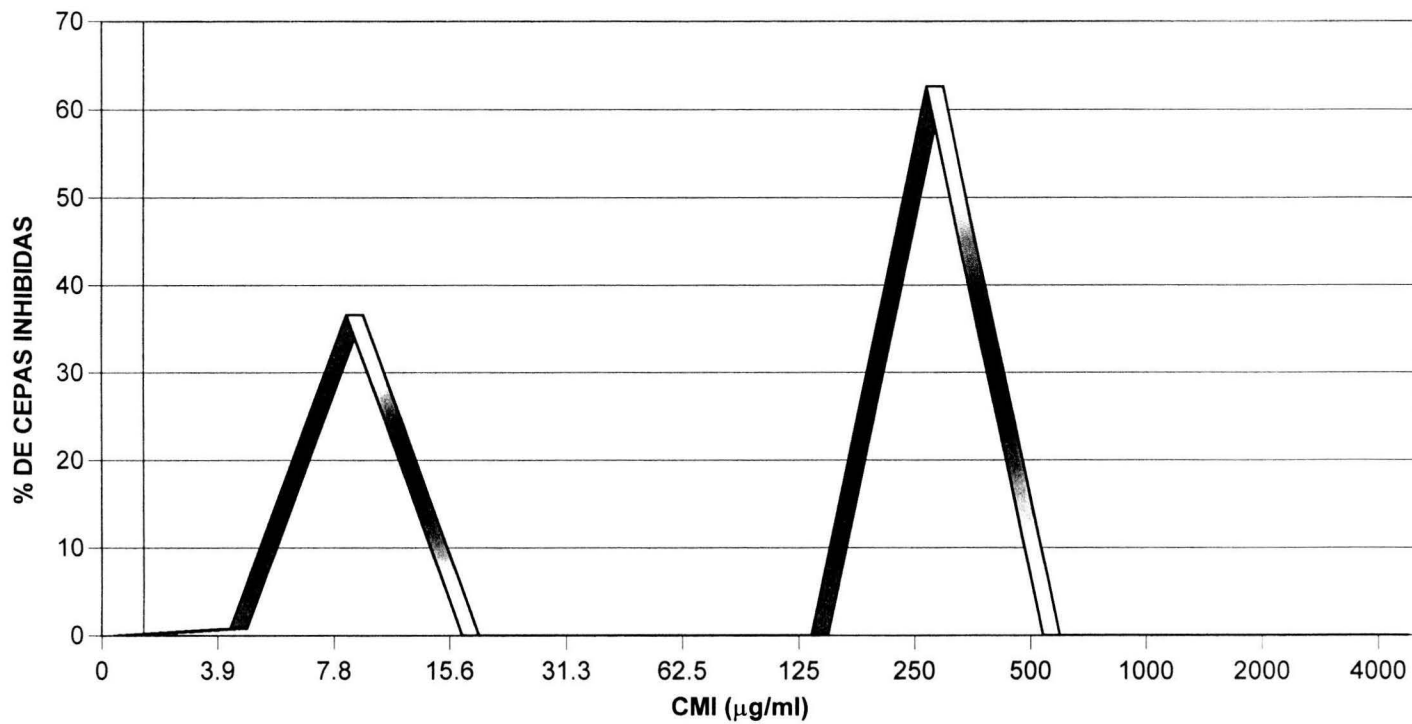


FIGURA 15
CMI DE VANCOMICINA PARA LAS CEPAS AISLADAS DE
Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis

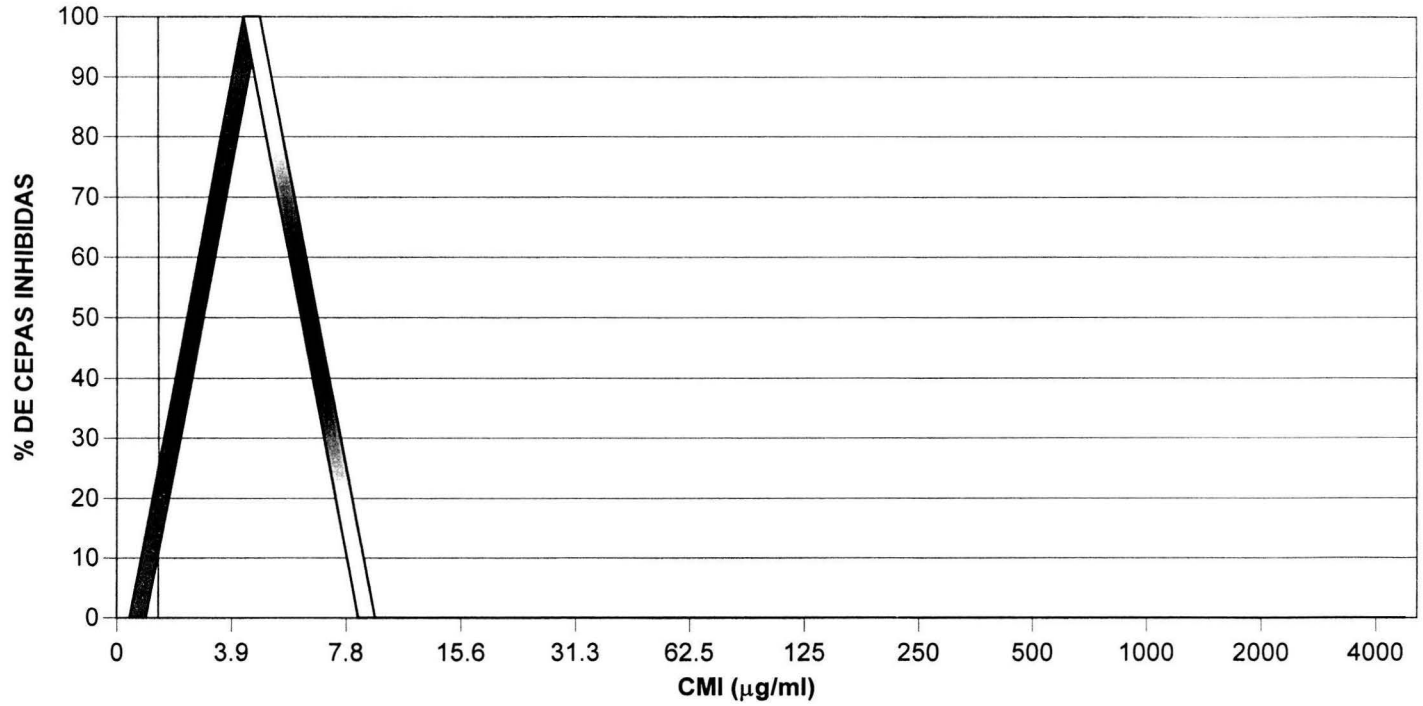


FIGURA 16
CMI DE SULBACTAM + AMPICILINA PARA LAS CEPAS AISLADAS DE
S. aureus* y *S. epidermidis

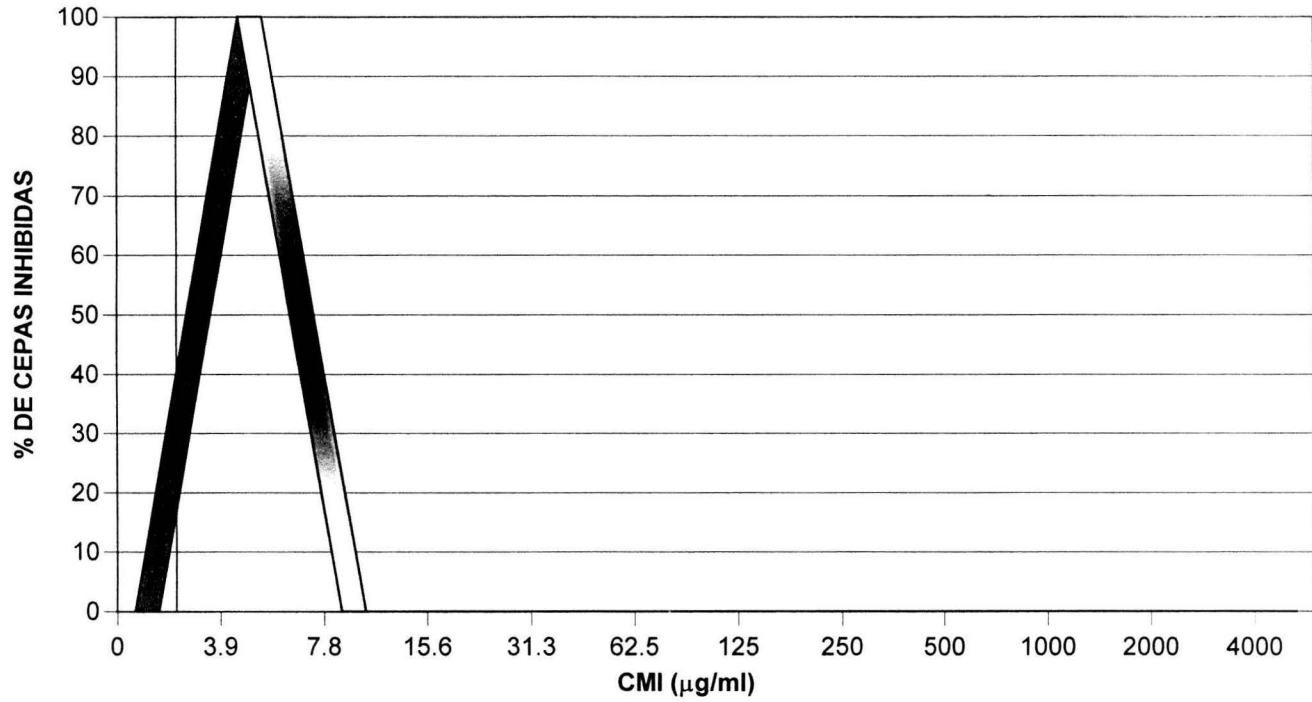


FIGURA 17
CMI DE PENICILINA PARA LAS CEPAS AISLADAS DE
E. coli* y *K. ozaenae

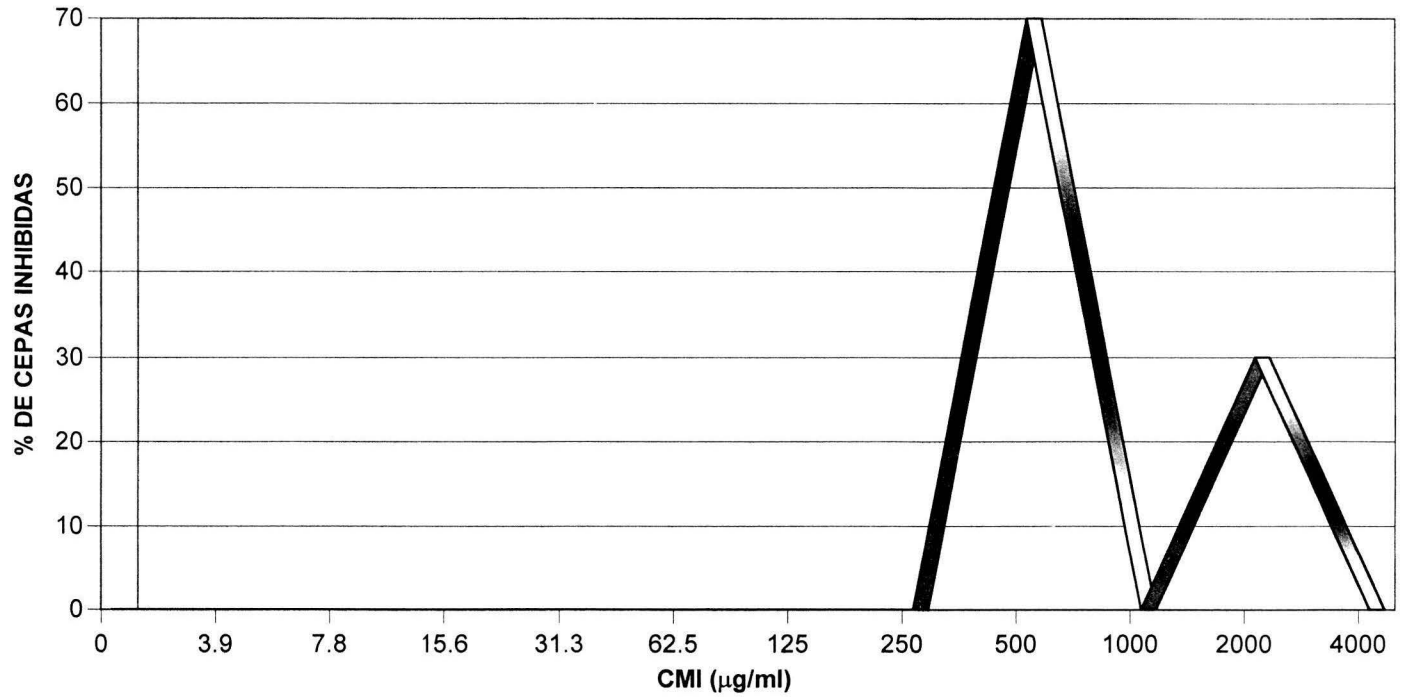


FIGURA 18
CMI DE AMPICILINA PARA LAS CEPAS AISLADAS DE
E. coli* y *K. ozaenae

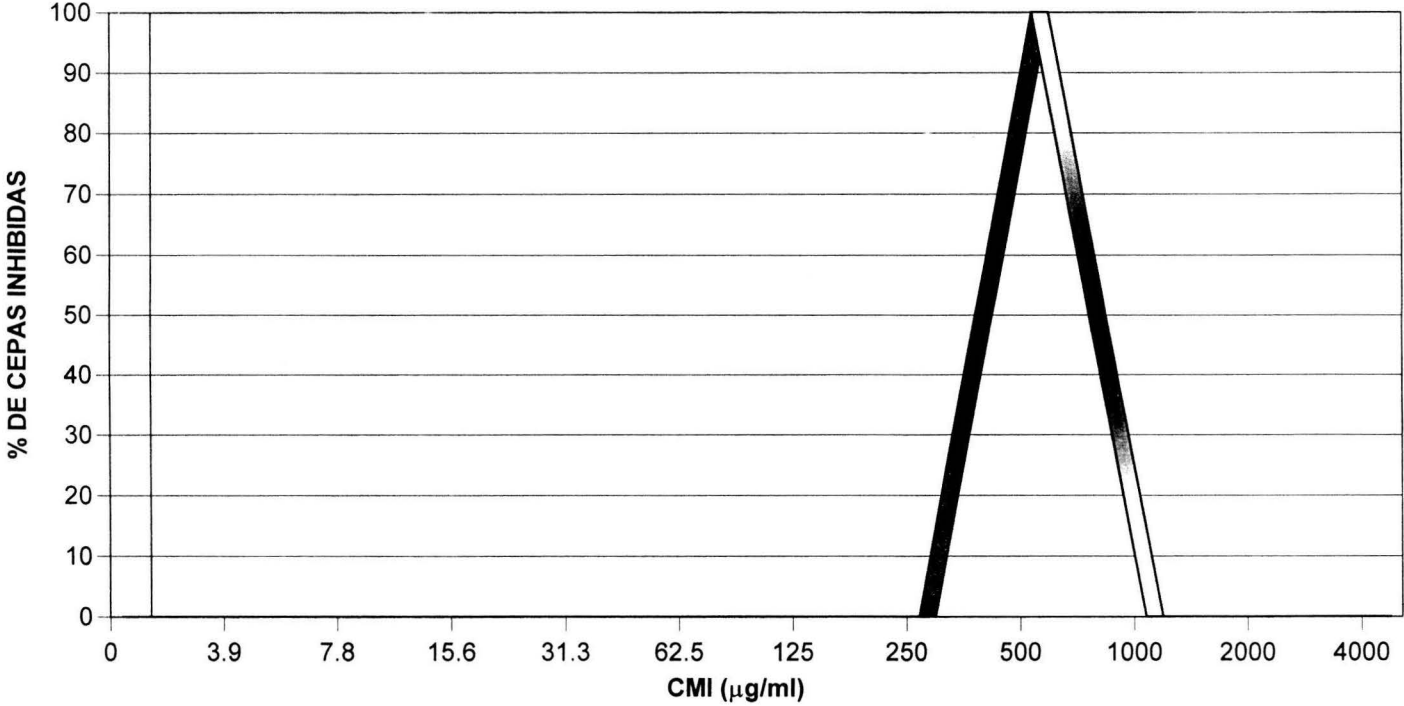


FIGURA19
CMI DE CEFALOTINA PARA LAS CEPAS AISLADAS DE
E. coli* y *K. ozaenae

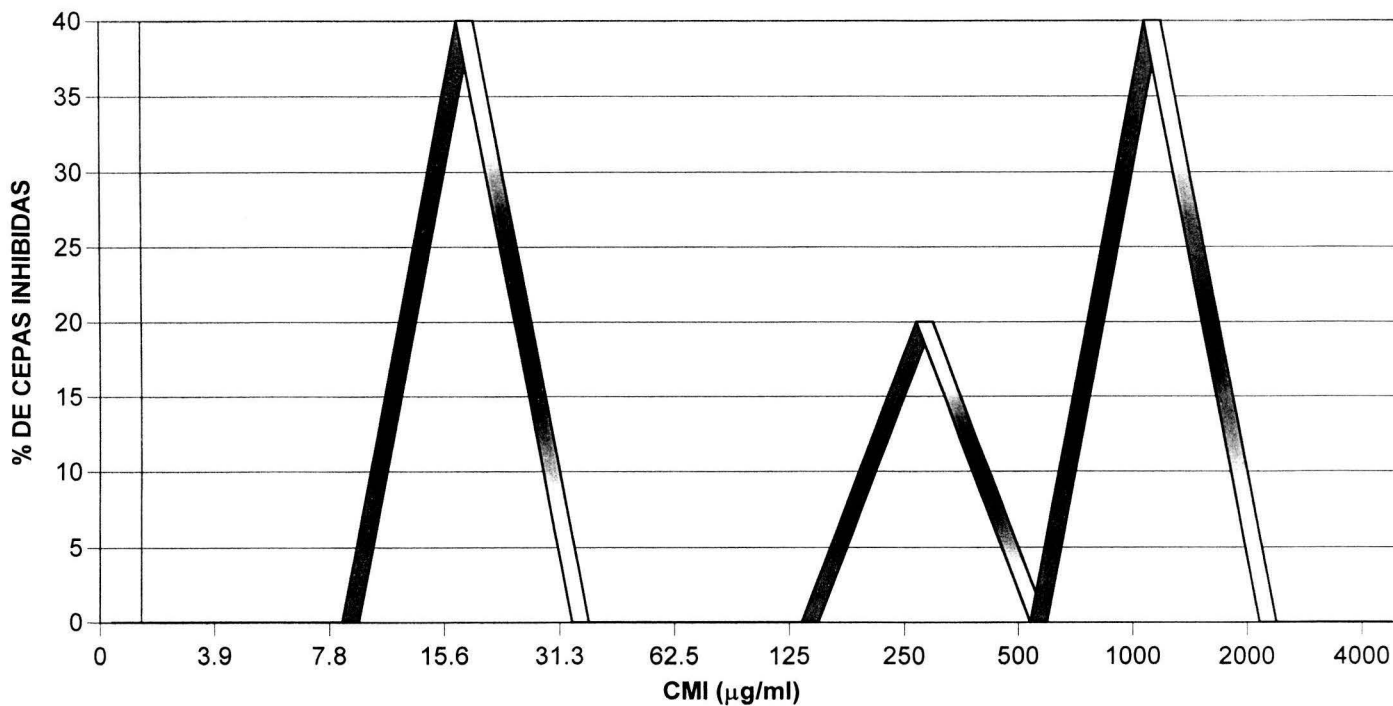


FIGURA 20
CMI DE CEFUROXIMA PARA LAS CEPAS AISLADAS DE
E. coli* y *K. ozaenae

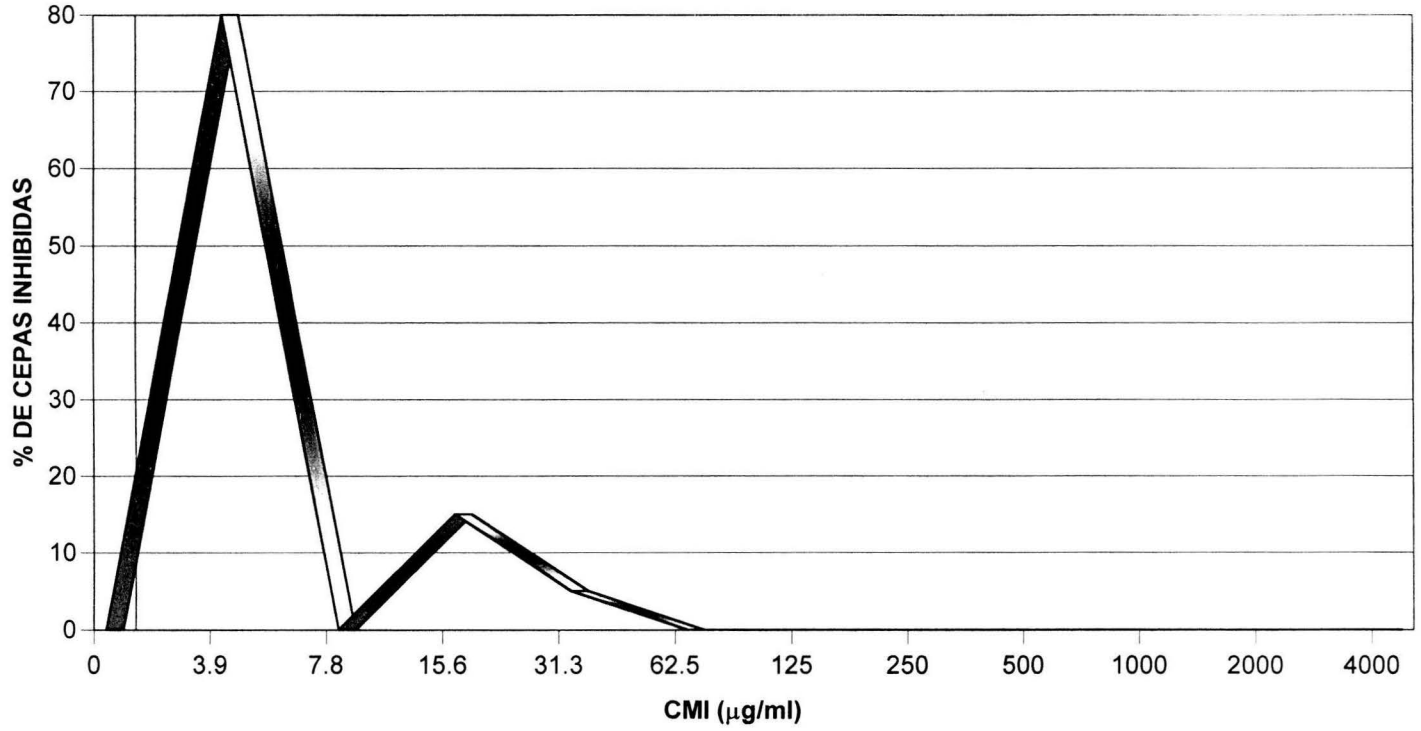


FIGURA 21
CMI DE CEFTRIAXONA PARA LAS CEPAS AISLADAS DE
E. coli* y *K. ozaenae

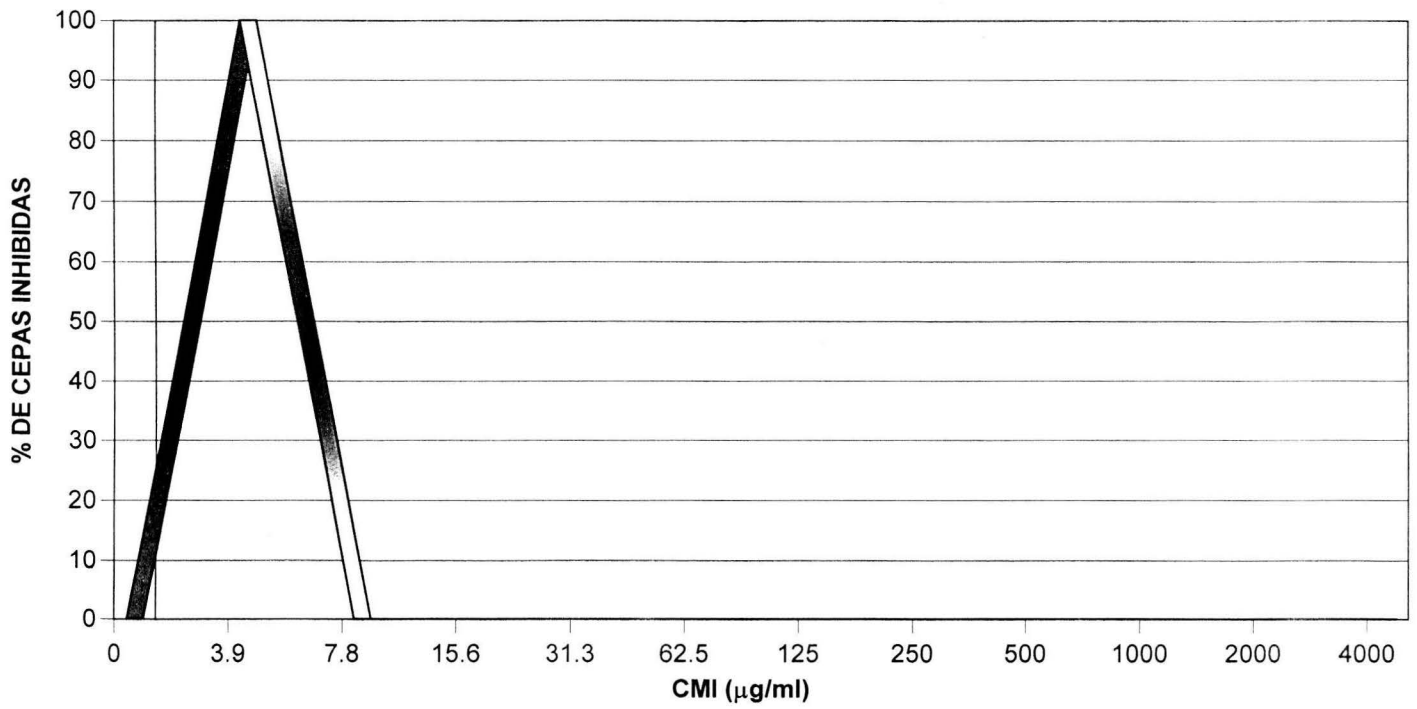


FIGURA 22
CMI DE SULBACTAM + AMPICILINA PARA LAS CEPAS AISLADAS DE
E.coli y *K. ozaenae*

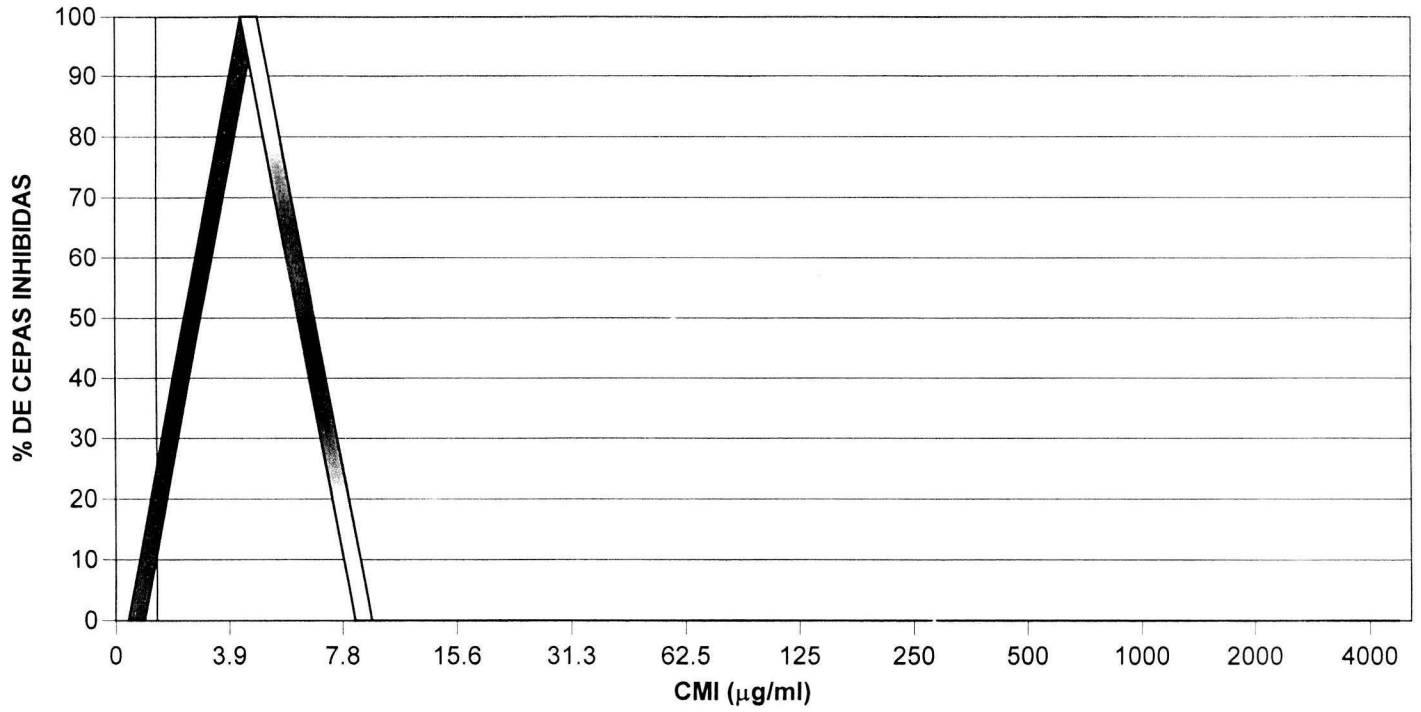


FIGURA 23
PRODUCCIÓN DE β -lactamasas EN CEPAS GRAMPOSITIVAS

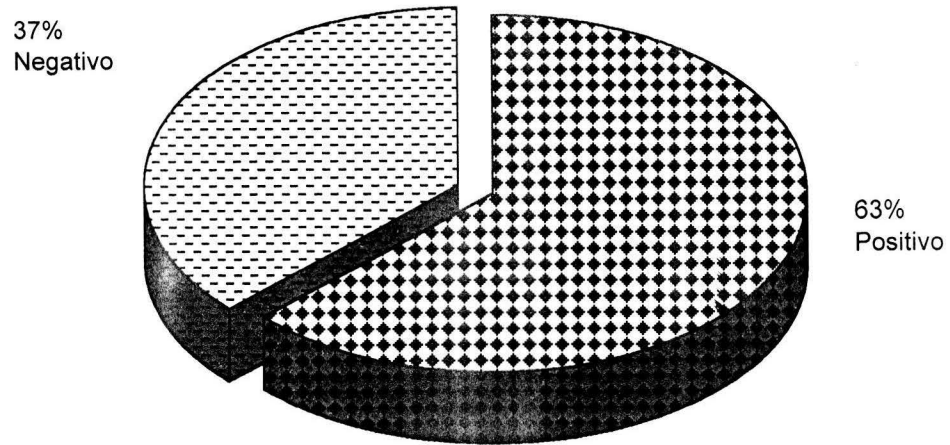
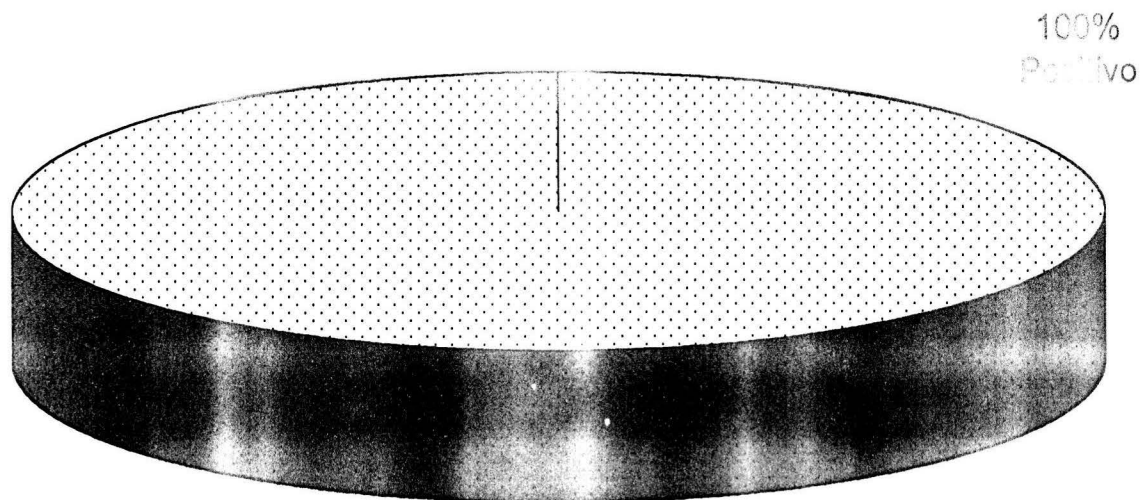


FIGURA 24
PRODUCCIÓN DE β -lactamasas EN CEPAS GRAMNEGATIVAS



DISCUSIÓN

Pacientes estudiados

Para el desarrollo de este trabajo se analizaron un total de 122 muestras de pacientes con infecciones postoperatorias del Hospital General de Tlanepantla, Edo. de México. En nuestro estudio reportamos que la mayoría de los pacientes con infecciones postoperatorias fueron mujeres (82%, figura 2), este porcentaje es congruente con el tipo de cirugía que se presentó con mayor frecuencia que fue la cesárea (54%, fig. 3), del mismo modo se registró el mayor porcentaje de edad en el rango de 12 a 25 años (38%, fig. 1), seguido del rango de 26 a 39 años (36%), ambos rangos presentaron el mayor porcentaje. Por otra parte es importante mencionar que en el rango de 40 a 53 años (13%, fig. 1), se presentaron cirugías como Apendicectomía (6%, fig. 3), Prostatectomía (6%) e Histerectomía (3%) lo cual es congruente debido a la edad de los pacientes; estos datos reflejan que la mayor demanda de pacientes en el Hospital General de Tlanepantla se encuentra en pacientes en edad reproductiva y personas en edad madura.

Origen de las cepas

En nuestro estudio reportamos que el 54% de las cepas se obtuvieron de infecciones de Cesárea (figura 3), seguido de Colectomía (19%), Apendicectomía (8%) y Prostatactomía (6). Nuestros datos son semejantes a los reportados en un estudio realizado en el periodo de Enero de 1997 a Diciembre de 1998 en pacientes que ingresaron a intervención quirúrgica en las áreas de obstetricia y ginecología (Dhaliwal, *et al.*, 2001). En este estudio se registraron 89 casos de infecciones postoperatorias de un total de 4,032 pacientes. Las infecciones correspondieron en primer lugar a Cesárea (33.3%), seguida de Histerectomía (10%) y cirugía vaginal (5%). Se ha reportado que la causa más común de transmisión de agentes patógenos que ocasionan infecciones nosocomiales, ocurre principalmente a través de las manos contaminadas de trabajadores del cuidado de la salud que no siguen las medidas preventivas apropiadas como lavarse las manos antes y después de asistir a un paciente, utilizar cubrebocas, guantes, etc.; por ejemplo en un estudio realizado en un hospital de instrucción en Montreal, Canadá, sobre el personal que labora en dicho hospital: Enfermeras (184), Médicos (41), Terapeutas profesionales y Terapeutas físicos (19), personal de quehaceres domésticos (28) y visitantes (49), se encontró que de 488 observaciones realizadas, las Enfermeras cumplían las medidas apropiadas de higiene en un 28%, los Médicos en un 95%, seguido de los visitantes y personal de quehaceres domésticos con un 80%, en cada caso, y por último los terapeutas profesionales y físicos con el porcentaje más bajo (2%),

(Afif *et al.*, 2002). Estos datos reflejan que es alta la probabilidad de que el personal de la salud que se encuentra en contacto directo con el paciente sea el principal transmisor de los agentes causantes de infecciones nosocomiales y más aún de infecciones postoperatorias.

Grupos de bacterias aisladas

En cuanto a los grupos de bacterias estudiadas, nosotros reportamos que el mayor porcentaje de cepas aisladas perteneció a bacterias Grampositivas (86%), mientras que las cepas de bacterias Gramnegativas solo se presentó en un 14% (Figura 4). Este resultado es muy semejante al estudio realizado en cinco hospitales de 1999 a 2000 en el Cairo, Egipto, en donde se encontró que el 52% de las cepas aisladas fue Grampositivas y el 48 % Gramnegativas (Kholly, *et al.*, 2003). En otro estudio realizado en la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil durante el periodo de Enero de 1997 a Diciembre de 2000, como parte del Programa de Vigilancia Antimicrobiana "Centinela", se encontró que de un total de 7,207 bacterias aisladas, el 65% correspondió a bacterias Grampositivas y el 35% restante a bacterias Gramnegativas. (Sader, *et al.*, 2002).

Bacterias Grampositivas

En nuestro estudio reportamos que el 83% de las cepas Grampositivas identificadas correspondió a la especie de *Staphylococcus aureus* y el 17% a la especie de *Staphylococcus epidermidis* (Figura 5).

Nuestro estudio corrobora lo propuesto por Stapleton y cols (2001), quienes reportaron que *S. aureus* es el patógeno más frecuente en infecciones hospitalarias. En otro estudio se aisló *Staphylococcus aureus* en el 21.3% de las muestras de pacientes con septicemia y *Staphylococcus coagulasa* negativo en el 13.9%, en ese trabajo se determinó que la septicemia por *S. aureus* se incrementó de un 20.5% en 1997 a 23.3% en el 2000 (Sader , *et al.*, 2002).

Por otra parte en un estudio realizado en pacientes con infecciones postoperatorias de las áreas de ginecología y obstetricia, se encontró que el género de *Staphylococcus sp.* fue la causa principal de las infecciones (Dhaliwal, *et al* 2001). En otro estudio realizado en el Hospital Universitario Le Dantec en Dakar, Senegal, se logró aislar *Staphylococcus aureus* de la atmósfera del hospital en un 21% (Boye *et al.*, 2002). En otro estudio realizado en pacientes de un hospital de Karachi, Pakistán, de Enero de 1998 a Septiembre de 1999, se encontró que de las 153 cepas bacterianas identificadas, el 50.2% correspondió a *S. aureus*, (Mahmood, *et al.*, 2000).

Bacterias Gramnegativas

En nuestro estudio encontramos que la especie de *Escherichia coli* predominó en las infecciones postoperatorias en un 10% y *Klebsiella ozaenae* en un 4% (Figura 6). Estos datos corroboran lo propuesto por Xiong y cols. (2002), quienes en su estudio realizado en el Hospital de Huanshan del 1º de Enero al 31 de Diciembre de 1999, en donde aislaron 559 cepas de *Klebsiella sp* y 427 cepas de *Escherichia coli*, afirmaron que estas especies son la causa principal de las infecciones postoperatorias. También Lavigne y cols. (2002) reportaron que *Escherichia coli* se caracteriza por provocar infecciones nosocomiales, y por ser resistente a varios antibióticos β -lactámicos, principalmente por la producción de β -lactamasas. En otro estudio realizado en un hospital de Karachi en Pakistán, se encontró que de un total de 153 cepas identificadas, *Escherichia coli* se aisló en el 47% y *Klebsiella pneumoniae* en el 11.76% (Mahmood, et al., 2000). En otro trabajo realizado en muestras de orina, se encontró a *Escherichia coli* (45%) y *Klebsiella pneumoniae* (15%) (Piadrola, et al., 2001).

Resistencia a antibióticos

Bacterias Grampositivas

En nuestro estudio reportamos que el 100% de las cepas de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* fueron resistentes al antibiótico Penicilina,

99% a Ampicilina y 97% mostró resistencia a la Penicilina semisintética Dicloxacilina (Figura 7). Mientras que para Tetraciclina el porcentaje de resistencia fue de 83% y del 68% para Eritromicina. Estos porcentajes tan elevados de resistencia pueden deberse al hecho de que estos agentes son utilizados con relativa frecuencia por ser considerados de "primera elección" por los médicos, además otro factor muy importante es la automedicación de los pacientes que sucede con mucha frecuencia y con ello solo se origina que la población bacteriana se vaya seleccionando resistente, debido probablemente a la producción de β -lactamasas. Los porcentajes encontrados por nosotros son semejantes a los reportados en un estudio realizado sobre un grupo de cepas clínicas de *Staphylococcus aureus* aisladas de pacientes infectados del Centro Medico Muhimbili, Tanzania donde se reporto una resistencia del 93.5% para Penicilina, 63% a Tetraciclina, 32% a Eritromicina y 70% a Dicloxacilina (Urza, *et al.*, 1999). Por otra parte el 88% y 35% de las cepas de *S. aureus* analizadas mostró resistencia frente a las cefalosporinas de 3ª generación Ceftazidima y Cefotaxima, respectivamente.

El 31% a Cefuroxima (2ª generación) y 16% a la Cefalosporina de 1ª generación Cefalotina (figura 7). Estas diferencias de porcentajes de resistencia entre las cefalosporinas de tercera generación contra las de 2ª y 1ª generación, pone de manifiesto que en la actualidad es conveniente realizar pruebas de susceptibilidad a los antibióticos en las cepas de *S. aureus* responsables de los procesos infecciosos para saber cual es la más recomendable en el combate contra estos microorganismos.

Bacterias Gramnegativas

Con respecto a las cepas Gramnegativas, nosotros reportamos que el 100% de ellas fue resistente a Ampicilina, Carbenicilina y Cefalotina, en cada caso, mientras que el 40% fue resistente a Cefotaxima, 35% a Trimetoprim con sulfametoxazol y 25% a Nitrofurantoina y Amikacina, en cada caso (figura 8). Nuestros resultados son semejantes a los que se obtuvieron en un estudio realizado en cinco hospitales del Cairo, Egipto, en donde las cepas de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* identificadas mostraron una resistencia a Ampicilina del 94%, a Estreptomina, Neomicina, Kanamicina y Gentamicina 48%, en cada caso (Kholly, *et al.* ,2003). Con respecto a Ceftriaxona nosotros reportamos que la resistencia de las cepas analizadas fue tan solo del 5% (fig. 6), lo que demuestra que ésta Cefalosporina de 3^a generación tiene gran actividad contra *E. coli* y *Klebsiella ozaenae*, corroborando lo propuesto por Lamb y cols (2002), quienes describieron que la Ceftriaxona es uno de los medicamentos más efectivo contra bacterias productoras de β -lactamasas

Efecto de los antibióticos β -lactámicos sobre las cepas de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.

Penicilina

En este trabajo reportamos que existieron tres poblaciones en la distribución de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) debido a que el 61% de las cepas fueron sensibles a este antibiótico (3.9 $\mu\text{g/ml}$), el 24% fue moderadamente resistente (500 $\mu\text{g/ml}$) y el 15% fue resistente (2000 $\mu\text{g/ml}$), figura 9. Nuestros resultados son semejantes a lo reportado por Edwards (2002), en donde describió que el 55% de las 177 cepas de *S. aureus* aisladas de pacientes con infecciones postparto fue sensible a Penicilina. El hecho de que en nuestro estudio la mayoría de las cepas de *S. aureus* hayan sido sensibles a Penicilina no quiere decir que la Penicilina sea un antibiótico de elección para las infecciones ocasionadas por este microorganismo, debido a que existen otros estudios realizados en otras partes del mundo, en donde se ha descrito que las cepas de *S. aureus* son altamente resistentes a Penicilina. Por ejemplo en un estudio realizado por García-Contreras y cols. (2000) en 5 hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Ciudad de México (IMSS), aislaron cepas de *S. aureus* (18.5%) de las cuales el 100% fue resistente a Penicilina. En otro estudio realizado sobre 70 cepas de *Staphylococcus aureus* (Paniagua y cols. 1998) aisladas de pacientes que acudieron al Laboratorio Clínico El Eritrocito, se encontró que el 100% de las cepas fue resistente a Penicilina. La elevada resistencia de cepas de *S. aureus* a Penicilina en México y en otras

partes del mundo pone de manifiesto que no es recomendable utilizar este antibiótico en infecciones ocasionadas por *S. aureus* así como por *S. epidermidis*, toda vez que, en un estudio realizado por Urassa (1999) sobre 260 cepas de *S. aureus* aisladas de pacientes ambulatorios del Centro Médico Muhimbili, Tanzania, se detectó que el 93.5% de las cepas de *S. aureus* aisladas fue resistente a Penicilina. Por otra parte es importante señalar que el desuso de los antibióticos o la reducción en la automedicación disminuyen las cepas resistentes a los antibióticos β -lactámicos como lo reporta Conly (2002), él menciona que gracias al Acuerdo General Nacional en Canadá, en 1997 se determinó llevar a cabo esfuerzos por reducir la prescripción innecesaria de medicamentos con lo cual lograron hasta el año 2000 una reducción del 21% de cepas resistentes a antibióticos β -lactámicos.

Ampicilina

En este estudio encontramos que la distribución de la CMI para Ampicilina también presentó tres poblaciones (figura 10), en donde el 68% de las cepas fue sensible (3.9 $\mu\text{g/ml}$), el 27% fue moderadamente resistente (500 $\mu\text{g/ml}$) y el 5% fue resistente (2000 $\mu\text{g/ml}$). Al igual que la Penicilina el haber encontrado que el 68% de las cepas analizadas de *S. aureus* y *S. epidermidis* fueron sensibles no podemos en base a estos resultados sugerir la Ampicilina como un antibiótico de elección, pese a que hay otros estudios en los que se describe cierta sensibilidad a este antibiótico, por ejemplo en un estudio realizado de 1999 a 2000 en 5 hospitales de El Cairo, Egipto, (Kholly y cols. 2003),

se reporta que las cepas de *S. aureus* analizadas fueron resistentes a Ampicilina en un 71%, aunque se registró un 29% de sensibilidad a este antibiótico existen otros estudios que reportan el 100% de resistencia. Por ejemplo en un estudio realizado en 5 hospitales del IMSS en la Ciudad de México, analizaron cepas de *Staphylococcus aureus* y reportan que el 100% de ellas fueron resistentes a Ampicilina (García-Contreras y cols. 2000). En otro estudio realizado sobre 150 cepas clínicas de *S. aureus* (Monroy, 1997) aisladas de diferentes ubicaciones morfológicas de pacientes infectados se encontró que el 94% de las cepas fue resistente a Ampicilina.

Dicloxacilina

En este estudio reportamos que la distribución de la CMI de Dicloxacilina fue bimodal, debido a que el 48% de las cepas fueron sensibles ($3.9 \mu\text{g/ml}$) y el 52% fue resistente ($500 \mu\text{g/ml}$; fig. 11). Estos resultados reflejan que un alto porcentaje de las cepas analizadas de *S. aureus* y *S. epidermidis* fueron sensibles a este antimicrobiano, sin embargo nuestros resultados contrastan con los reportados por Kumamoto y cols. (1995) en su estudio realizado en un Hospital de la Universidad de Tokio, Japón, en donde la CMI de Dicloxacilina para el 90% de las 1032 cepas aisladas de *S. aureus* fue de $2 \mu\text{g/ml}$. Por otra parte Paniagua y cols (1998) en su estudio realizado sobre 70 cepas de *S. aureus* describe que la sensibilidad a Dicloxacilina fue del 87.2%. Estos resultados reflejan que la Dicloxacilina puede ser utilizada en infecciones ocasionadas por *Staphylococcus spp*, toda vez, que como hemos mencionado

presenta aún altos niveles de sensibilidad en este género de bacterias, por ejemplo Gahrn-Hansen y cols. (2002) mencionan que en Dinamarca generalmente se utiliza Dicloxacilina para tratar infecciones ocasionadas por *Staphylococcus aureus* debido a que es más eficaz que Penicilina.

Cefalotina

En este trabajo reportamos que la distribución de la CMI para Cefalotina fue bimodal, el 37% de las cepas fueron sensibles ($3.9 \mu\text{g/ml}$) mientras que el 63% fue moderadamente sensible ($15.6\text{-}62.5 \mu\text{g/ml}$, fig. 12).

Nuestros resultados muestran que si bien se requirieron hasta $62.5 \mu\text{g/ml}$ de antibiótico para inhibir al 63% de las cepas de *S. aureus* y *S. epidermidis*, a la fecha no existe evidencia de que haya ocurrido un incremento de la resistencia a este agente, ya que, en el estudio realizado por Sidorenko y cols. (1998) sobre 898 cepas de *S. aureus* aisladas de 9 Centros Médicos de Moscú y San Petersburgo describió que la sensibilidad para este antimicrobiano fue del 100%. En otro estudio realizado por Jiménez (1996) sobre 651 cepas de *S. aureus*, se detectó que la resistencia a Cefalotina fue del 10%. En el estudio realizado por Monroy (1997) sobre 150 cepas de *S. aureus* de origen clínico describió que la resistencia para este antimicrobiano fue del 7%.

Cefuroxima

En nuestro trabajo reportamos que se obtuvieron tres poblaciones en la distribución de la CMI para Cefuroxima, el 30% fue sensible (3.9 $\mu\text{g/ml}$), el 10% fue moderadamente sensible (31.3 $\mu\text{g/ml}$) y el 60% fue moderadamente resistente (500 $\mu\text{g/ml}$, fig. 13). Nuestros datos contrastan con lo reportado por Sidorenko y cols. (1998) quienes describen que el 100% de las cepas aisladas de Centros Médicos de Moscú y San Petersburgo fueron sensibles a Cefuroxima. Por otra parte en un estudio realizado en el departamento de Microbiología e Inmunología del Centro Médico Muhimbili, Tanzania, en el periodo de octubre de 1997 a marzo de 1998, se analizaron 260 cepas de *Staphylococcus aureus* de las cuales el 97.3% fue susceptible a este antimicrobiano. Estos datos son semejantes a un estudio realizado por Paniagua y cols. (1998) en donde describen que el 95.7% de las cepas de *S. aureus* que analizaron fueron sensibles a Cefuroxima. Nuestros datos reflejan que si bien la mayoría de las cepas de *S. aureus* y *S. epidermidis* fueron moderadamente resistentes (60%) no se requirieron cantidades mayores a 500 $\mu\text{g/ml}$ de antibiótico, sin embargo es muy contrastante con los estudios antes mencionados, cabe señalar que este es uno de los antibióticos considerados de primera elección, lo que puede estar generando cepas resistentes a este antimicrobiano, como ha pasado con otros antibióticos β -lactámicos.

Ceftriaxona

En este estudio reportamos que la cefalosporina de 3ª generación Ceftriaxona tuvo una distribución de la CMI de tipo bimodal ya que el 37% de las cepas fue sensible (7.8 $\mu\text{g/ml}$) y el 63% fue resistente (250 $\mu\text{g/ml}$, fig. 14). Estos resultados contrastan totalmente con lo reportado por Ling y cols. (2003), quienes realizaron un estudio en Hong Kong, durante el periodo de julio de 2000 a octubre de 2001, en el que analizaron 567 cepas de *Staphylococcus aureus*, las cuales presentaron una resistencia a Ceftriaxona del 0-2%. Por otra parte Mokuolu y cols. (2002) reportaron que el 86.4% de un total de 4118 cepas de *S. aureus* aisladas en el hospital de Ilorin, Nigeria fueron sensibles a este antibiótico. En este estudio las cepas analizadas de *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis* presentaron un alto porcentaje de resistencia, aunque la concentración de antibiótico no fue elevada (250 $\mu\text{g/ml}$) sí es muy diferente a la reportada en otros estudios en donde el porcentaje de sensibilidad es alto a bajas concentraciones del antimicrobiano. Por ejemplo en un estudio realizado en un Hospital de Traumatología en Holanda (Boxma *et al.*, 1996) se suministró aleatoriamente a los pacientes como medida profiláctica un placebo y Ceftriaxona antes de ser sometidos a cirugía, de un total de 2195 pacientes, en el primer mes se detectaron infecciones en pacientes con placebo en un 10.2% y con Ceftriaxona 2.3%, con este estudio concluyeron que con una adecuada dosis de antibiótico se pueden prevenir infecciones nosocomiales. En otro estudio se analizó la actividad de la Ceftriaxona en pacientes con osteomielitis estafilocócica, se analizaron 31 pacientes con osteomielitis y en

todos ellos se determinó la presencia de *Staphylococcus aureus*, 22 de ellos fueron tratados con Ceftriaxona, 17 se curaron, a los otros se les asoció con osteomielitis crónica y concluyeron que la Ceftriaxona es efectiva en el tratamiento de la osteomielitis ocasionada por *S. aureus* (Guglielmo *et al.*, 2000). Considerando que nuestros resultados reflejan una mayor resistencia de las cepas analizadas de *S. aureus* y *S. epidermidis*, debemos tomar en cuenta que la cantidad de antibiótico no fue alta y basándose en los estudios antes mencionados aún podemos considerar a la Ceftriaxona como uno de los antibióticos más efectivos contra infecciones ocasionadas por cepas de *Staphylococcus spp.*

Vancomicina

En nuestro trabajo reportamos que uno de los antibióticos más eficaz contra las cepas de *S. aureus* y *S. epidermidis* fue Vancomicina, ya que el 100% de las cepas fue sensible (3.9 µg/ml, fig. 15). Estos resultados ponen de manifiesto que éste antibiótico es uno de los más eficaces para el tratamiento contra infecciones producidas por este microorganismo, siendo corroborado esto, por un estudio realizado por Quentin y cols. (2001) quienes analizaron 747 cepas de *S. aureus* obtenidas de 8 laboratorios clínicos durante el periodo de Enero a Junio de 1998, ellos reportaron que el 100% de las cepas fue sensible a Vancomicina. Por otro lado Kumamoto y cols. (1995) analizó la CMI de Vancomicina para *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* y reporta que el 90% de las cepas fueron sensibles a Vancomicina en una

concentración de este antimicrobiano de 2 $\mu\text{g/ml}$ y 0.5 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. Por otra parte en un estudio realizado en Japón (Ehlert, 1999) sobre cepas de *S. aureus* considerado uno de los mayores causantes de infecciones nosocomiales se ha observado que aunque presenta resistencia a la mayoría de los antibióticos el 100% sensible a Vancomicina. Otro estudio realizado en 9 Centros Médicos de Moscú y San Petersburgo (Sidorenko *et al.*, 1998), se aislaron 898 cepas de *S. aureus* de las cuales el 100% fue susceptible a Vancomicina. Debido a su gran efectividad Vancomicina es utilizada como un antibiótico eficaz en el tratamiento de infecciones ocasionadas por *S. aureus* y *S. epidermidis* en diferentes partes del mundo, por ejemplo Gahrn-Hansen y cols. (2002) mencionan que en Dinamarca, las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* generalmente son tratadas con Vancomicina.

Sulbactam + Ampicilina

En este estudio reportamos que el 100% de las cepas fueron sensibles a Sulbactam + Ampicilina (3.9 $\mu\text{g/ml}$, fig. 16), lo que nos indica que es una buena alternativa para contrarrestar infecciones ocasionadas por microorganismos resistentes a antibióticos β -lactámicos. Estos resultados son semejantes a los reportados en un estudio realizado sobre 898 cepas de *S. aureus* aisladas de 9 Centros Médicos de Moscú y San Petersburgo (Sidorenko *et al.*, 1998) las cuales presentaron un 100% de susceptibilidad a Sulbactam+Ampicilina. Estos resultados nos indican que Sulbactam + Ampicilina es el más efectivo para el tratamiento contra infecciones producidas por cepas de *Staphylococcus spp.*,

siendo corroborado esto, por un estudio realizado sobre 70 cepas de *S. aureus* aisladas de diferentes procesos infecciosos, en donde se determinó la CMI de Ampicilina y Ampicilina + Sulbactam (Paniagua y cols. 1998). Estos autores reportaron que la adición del Sulbactam a la Ampicilina disminuyó en 8 veces la CMI de Ampicilina. Estos resultados reflejan que combinaciones de antibióticos β -lactámicos como el sulbactam es una opción para disminuir el problema de resistencia a los antibióticos β -lactámicos ya que su uso da como resultado proporciones bajas de resistencia y por tanto se pueden controlar eficazmente las infecciones ocasionadas por cepas de *Staphylococcus spp.*

Con respecto al 27% de las cepas que no produjeron β -lactamasas y de las cuales algunas de ellas presentaron resistencia a los antibióticos, nos hace suponer que el mecanismo de resistencia a los antibióticos β -lactámicos pueda ser debido probablemente a la alteración de las PBPs.

Efecto de los antibióticos β -lactámicos sobre las cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella ozaenae*.

En este trabajo reportamos que la distribución de la CMI de Penicilina fue bimodal ya que el 70% de las cepas aisladas de bacterias Gramnegativas (*E. coli* y *Klebsiella ozaenae*) fue moderadamente resistente (500 μ g/ml, fig.17) y el 30% fue resistente (2000 μ g/ml). Estos datos coinciden con los reportados por Edwards, *et al.*, (2002), en su estudio realizado en el departamento de ginecología y obstetricia en el Colegio de Medicina de la Universidad de

Florida, donde evaluaron infecciones postparto, aislaron 177 cepas de *E. coli* de las cuales el 55% fue resistente a Penicilina. Por otra parte también reportamos que el 100% de las cepas Gramnegativas analizadas en este trabajo fueron resistentes a Ampicilina (500 $\mu\text{g/ml}$, fig. 18). Nuestros resultados corroboran lo reportado por Kholy, *et al.*, (2003), él describió que el 94% de las cepas de *E. coli* y *Klebsiella spp* aisladas de 5 hospitales en El Cairo, Egipto, entre 1999-2000 fue resistente a Ampicilina. En cuanto a Cefalotina reportamos que se observaron tres poblaciones en la distribución de la CMI ya que el 40% se mostró sensible (15.6 $\mu\text{g/ml}$), 20% fue moderadamente resistente (250 $\mu\text{g/ml}$) y por último el 40% fue resistente (1000 $\mu\text{g/ml}$, fig. 19). Estos resultados contrastan con lo reportado por Tunger, *et al.*, (2001) en un análisis realizado en pacientes con infección nosocomial, aislaron 268 cepas de *E. coli* y reportan que el 80% fue susceptible a Cefalotina; estas diferencias en los porcentajes de resistencia pone de manifiesto el incremento de la selección de bacterias resistentes a este medicamento, una de las causas de esa resistencia puede ser debido a la producción de β -lactamasas de amplio espectro (ESBL). Por otra parte el 80% de las cepas analizadas fue sensible a Cefuroxima (3.9 $\mu\text{g/ml}$) y el 20% restante se mostró moderadamente sensible (15.6 $\mu\text{g/ml}$, fig. 20). Estos datos son semejantes a lo reportado por Daza y cols. (2001), en su análisis de 6799 cepas de bacterias Gramnegativas aisladas de pacientes con infección en vías urinarias adquirida en el hospital durante 1999, reporta que el 67% fue susceptible a Cefuroxima, lo que mantiene a este antibiótico como uno de los más recomendables en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias Gramnegativas.

En cuanto a Ceftriaxona el 100% de las cepas analizadas se mostró sensible a este antibiótico en la concentración de 3.9 $\mu\text{g/ml}$, (fig.21), nuestros datos son semejantes a los reportados por Ling, *et al.*, (2003) quienes en su estudio realizado en Hong Kong, en el periodo de julio de 2000 a octubre de 2001, analizaron 4791 cepas de bacterias Gramnegativas de las cuales *E. coli* fue 100% sensible a Ceftriaxona. Con respecto a Sulbactam + Ampicilina nosotros reportamos que el 100% de las bacterias analizadas fue sensible (CMI = 3.9 $\mu\text{g/ml}$, fig. 22), con estos resultados podemos observar que el inhibidor de β -lactamasas Sulbactam fue 100% eficaz contra las bacterias Gramnegativas analizadas en este trabajo ya que el 100% de ellas fue productora de β -lactamasas (fig. 24).

IZT.

Estos resultados son semejantes a los reportados en un estudio realizado sobre 384,279 cepas de bacterias Gramnegativas aisladas de pacientes de la unidad de cuidados intensivos en el periodo de 1998-2001, en hospitales de E. U. ellos reportan que las cepas analizadas fueron sensibles a Sulbactam + Ampicilina en un 97% (Karlowsky, *et al.*, 2003). Estos resultados muestran que el uso de un inhibidor de β -lactamasas como el Sulbactam, en combinación con un antibiótico β -lactámico, puede ser de gran utilidad en el tratamiento de infecciones ocasionadas por microorganismos productores de β -lactamasas.



CONCLUSIONES

- I. La cirugía más vulnerable a adquirir infecciones postoperatorias en el Hospital General de Tlalnepantla es la Cesárea.
- II. Las principales bacterias causantes de infecciones postoperatorias son: *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.
- III. Los antibióticos que presentaron menor actividad contra cepas de bacterias Grampositivas y Gramnegativas fueron: Dicloxacilina, Ampicilina y Penicilina.
- IV. Las cefalosporinas Cefuroxima y Ceftriaxona, continúan siendo antibióticos efectivos contra bacterias Grampositivas y Gramnegativas.
- V. La mayoría de las bacterias analizadas produjo β -lactamasas, lo que ocasiona que continúen siendo resistentes a los principales grupos de antibióticos β -lactámicos.
- VI. La Vancomicina mostró alta eficacia para inhibir al 100% de cepas de *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*, con ello se puede recomendar ampliamente su uso en infecciones ocasionadas por estos microorganismos.
- VII. La combinación del inhibidor de β -lactamasas Sulbactam+ Ampicilina también mostró alta eficacia para inhibir al 100% de cepas tanto Grampositivas como Gramnegativas, con lo que se recomienda ampliamente su uso para el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias productoras de β -lactamasas.

REFERENCIAS

- Abraham, E.; Chain, E. 1941. Further observations on penicilin. *Lancet*. **2**: 177-188.
- Afif, W.; Huor, P.; Brassard, P. & Loo, V. G. 2002. Compliance with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* precautions in a teaching hospital. *Am. J. Infet Control*. **30**: 430-433.
- Amábile Cuevas, C.F. 1988. La resistencia bacteriana a los antibióticos. *Ciencia y Desarrollo*. Núm. 80 Año XIV: 57-68.
- Bauer, W.; Kirby, M.; Sherris, J. & Turk, M. 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am. J. Clin. Pathol*. **45**: 493-496.
- Bishop, W. J. 1960. The early history of surgery. Ed. Robert Hale. London.
- Boxma, H.; Broekhuizen, T. & Oosting, H. 1996. Randomised controlled trial of single-dose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: the Dutch Trauma Trial. *Lancet*. **347**: 1133-1137.
- Calderón-Jaimes, E.; Espinoza de los Monteros, L.E.; Avila-Beltrán, R. 2002. Epidemiology of drug resistance: The case of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci infections, *Salud Pública Mex*. **44**: 108-112.
- Callagan, C. H.; Morris, A.; Kirby, S. M. & Shingler, S. H. 1972. Novel method for detection of beta-lactamase by using a chromogenic cephalosporin substrate. *Antimicrob. Agents. Chemother*. **1**: 283-288.
- Chopra, I. & Ball, P.R. 1982. Transport of antibiotics into bacteria. *Adv. Microbiol. Physiol*. **23**: 183-240.

- Conly, J. 2002. Antimicrobial resistance in Canada. *CMAJ*. **15**: 885-891.
- Daza, R.; Piadrola, G. & Gutierrez, J. 2001. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. **18**: 211-215.
- Dhaliwal, J.K.; El-Shafei, A. M.; Al- Sharqui, M.R. & Hothy, K. R. 2001. Hospital morbidity due to post-operative infections in obstetrics & gynecology. *Pathol. Biol*. **49**: 16-22.
- Edwards, R. K.; Clark, P.; Siström, C.L. & Duff, P. 2002. Intrapartum antibiotic prophylaxis 1: relative effects of recommended antibiotics on gram-negative pathogens. *Obstet Gynecol*. **100**: 534-539.
- Ehlert, K. 1999. Meticillin-resistance in *Staphylococcus aureus* molecular-basis, novel targets and antibiotic therapy. *Curr. Pharm. Des*. **5**: 45-55.
- Enrique, M. V. & Saubert, B. L. 1978. Infecciones Hospitalarias. Ed. "El Ateneo", México. pp. 1-3.
- Eschenbach, D. & Wager, G. 1980. Infecciones puerperales. *Clin Obstet Gynecol*. **23**:1031-1069.
- Fasola, E.L.; Fasching, C.E.; Peterson, L.R. 1995. Molecular correlation between in vitro and in vivo activity of beta-lactam and beta-lactamase inhibitor combinations against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Lab. Clin. Med*. **125**: 200-211.
- Figueroa-Damián, R.; Ortíz-Ibarra, F.J.; Arredondo-García, J.L. 1994. Nosocomial infection among Ob- Gyn patients from a specialized perinatal hospital. *Salud Pública Mex*. **36**: 10-16.
- Finland, M. 1955. Emergence of Antibiotic-resistant bacteria. *N. England J. M*. **253**:909.

- Gahrn-Hansen, B.; Espersen, F.; Frimodt-Moller, N.; Riegels-Nielsen, P. & Pedersen, S. S. 2002. *Staphylococcus aureus* infections-the clinical picture and treatment. *Ugeskr Laeger*. **164**: 3759-3763.
- García, M.L.; Méndez, S.M.; Ponce de León, S. 1986. Vigilancia de infecciones nosocomiales en un hospital de segundo nivel: Problemas y alternativas. *Salud Pública Mex*. **28**:623-629.
- García-Contreras, F.; Del-Angel-García, G.; Cuenca, A. R.; Malvaez-Valdes, M.; Yañez, A. V. & Amato, D. 2000. Cost-effectiveness study of ceftriaxone and cefotaxime for the treatment of community acquired pneumonia. *Revista de Investigación Clínica*. **52**: 418-426.
- Goldner, W.L.; Brown, R.; Lundy, L.; Bradley, S.H.1980. Nosocomial infections in an obstetric and gynecologic hospital. *J Reprod Med*, **25**: 145-149.
- Guglielmo B.J.; Lubner A.D.; Paletta Jr. D.; Jacobs R.A. 2000. Ceftriaxone therapy for staphylococcal osteomyelitis: a review. *Clin Infect Dis*. **30**: 1, 205-7
- Guglielmo, B. J.; Lubner, A. D.; Paletta, Jr. D. & Jacobs, R. A. 2000. Ceftriaxone therapy for Staphylococcal osteomyelitis: a review. *Clin. Infect. Dis*. **30**: 205-207.
- Haley, R.W.; Schaberg, D.R.; Crosstey, K.B.V. 1981. Extracharges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections. A prospective intrahospital comparison. *Am J Med*. 51-58.
- Hammond, M.L.; Norriss, M.S. 1995. Antibiotic resistance among respiratory pathogens in preschool children. *Med J Aust*. **163**: 5, 239-42.

- Hartman, B.J. & Tomasz, A. 1984. Low-affinity penicillin binding protein associated with β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.* **158**: 513-516.
- Holmes, O. W. 1936. On the contagiouness of puerperal fever. *Medical Classics.* 1:211.
- Hooton, T.M. 1995. Profilaxis Antimicrobiana en Cirugía. *The Med Letter.* **XVII**: 93-96.
- Jawetz, E. 1996. Microbiología Médica. Editorial El Manual Moderno. 15ª Edición. México.
- Jimenez, E. 1996. Patrones de resistencia a antibióticos en bacterias aisladas de pacientes de la Clínica Universitaria Iztacala durante 7 años. *Tesis de Licenciatura.* ENEP- Iztacala. UNAM.
- Karlowsky, J. A.; Jones, M. E.; Thomsberry, C.; Friedland, I. R. & Sahm, D. F. 2003. Trends in Antimicrobial susceptibilities among Enterobacteriaceae isolated from Hospitalized Patients in the United States from 1998 ti 2001. *Antimicrob Agents Chemoter.* **47**: 1672-1680.
- Kholy, El- A.; Baseem, H.; Hall, G. S.; Procop, G. W. & Longworth, D. L. 2003. Antimicrobial resistance in Cairo, Egypt 1999-2000: a survey of five hospitals. *J. Antimicrob Chemother.* **51**: 625-630.
- Koneman, A.D. 1989. Diagnóstico microbiológico, 1ª edición, Editorial Panamericana, México, D.F. pp. 152-252.
- Kumamoto, Y.; Hirose, T.; Tanaka, N.; Hikichi, Y.; Shigeta, S.; Shiraiwa, Y. & Kameoka, H. 1995. Comparative studies on activities of antimicrobial agents against causative organisms isolated from urinary tract infections (1989). I. Susceptibility distribution. *Jpn. J. Antibiot.* **48**: 1131-1160.

- Kumate, J. 1981. Antibióticos y quimioterápicos. 2ª edición. Ed. Méndez Cervantes, México, D.F. pp. 51-82
- Kuperstoch- Portnoy, M. 1981. Antibiotic Resistance of Gram negative bacteria in México: relationship to drug consumption. En: Levy, S:B., R:C: Clowes. "Molecular Biology, Pathogenicity, and Ecology of Bacterial Plasmid". Plenum Press. New York.
- Lamb, H. M.; Ormrod, D.; Scott, L. J. & Figgitt, D. P. 2002. Ceftriaxone: an update of its use in the management of community-acquired and nosocomial infections. *Drugs*. **62**: 1041-1089.
- Lavigne, J. P.; Sotto, A.; Merle, C.; Jourdan, J.; Soussy, C. J.; & Sirot, D. 2002. Enzymatic resistance of *Escherichia coli* to beta-lactams and clinical prevalence. *Pathol. Biol.* **50**: 388-393.
- Ledger, W.A.; Norman, M.; Gee, H.; Lewis, W. 1975. Bacteremia on an obstetric- gynecologic service. *Am J Obstet Gynecol.* **121**: 205-209.
- Ling, J. M.; Lam, A. W.; Chan, E. W. & Cheng, A. F. 2003. What have we learnt from community-acquired infections in Hong-Kong?. *J. Antimicrob. Chemother.* **51**: 895-904.
- Lyons, C. 1965. Post operative surgical infection. *Boston Surgical Society*. pp. 15.
- Maclean, I.H.; Rogers, K.B.; Fleming, A. 1939. M. & B. 693 and Pneumococci *Lancet* **1**: 562-568.
- Mahmood, A. 2000. Bacteriology of surgical site infections and antibiotic susceptibility pattern of the isolates at a tertiary care hospital in Karachi. *Journal of the Pakistan Medical Association.* **50**: 256-259.

- Major, R. H. 1954. A history of medicine, Vol. II. Charles Thomas. Ed. Springfield.
- Mata, L.J.; Gangarosa, E.J; Caceres, A.; Perera, D.R. 1970. Epidemic Shiga bacillus dysentery in Central America. I. Etiologic Investigation in Guatemala. *J. Infect. Dis.* **122**: 170-180.
- Mokuolu, A. O.; Jiya, N. & Adesiyun, O. O. 2002. Neonatal septicaemia in Ilorin: bacterial pathogens and antibiotic sensitivity pattern. *Afr. J. Med. Sci.* **31**: 127-130.
- Monroy, P. E. 1997. Resistencia a antibióticos y metales pesados en cepas clínicas de *Staphylococcus aureus*. Tesis de Maestría. FES-Cuautitlán, UNAM.
- Murray, R.; Kilham, L.; Wilcox, C.; Finland, M. 1964. Development of streptomycin resistance of Gram-negative bacilli in vitro and during treatment. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **63**: 470-474.
- Murray, R.P.; Kobayashi, S.G.; Pfaller, A.M.; Rosenthal, S.K. 1997. Microbiología médica. 2ª Edición. Ed. Harcourt Brace. España. pp. 227-231.
- Neu, H.C. 1992. The crisis in antibiotic resistance. *Science.* **257**: 1064-1072.
- Obi, C.L.; Iyiegbuniwe, A.E.; Olukoya, D.K.; Babalola, C.; Igumbor, E.O.; Okonta, A.A. 1996. AntibioGrams and plasmids of *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci isolated from different clinical sources. *Cent Afr J Med.* **42**: 9, 258-61.
- Ohmori, H.; Azuma, A.; Zuzuki, Y.; Hashimoto, Y. 1977. Factors involved in β -lactam antibiotics. *J Antimicrob. Chemother.* **7**: 127-136.

- Padilla, G.; Guiscafré, H.; Martínez, M.C.; Vargas, R.; Palacios, J.; Muñoz, O. 1986. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en un hospital pediátrico. *Salud Pública Mex.* **28**:599-610.
- Paniagua, G. L.; Monroy, P. E.; García, O. & Vaca, S. 1998. Effect of beta-lactamase inhibitors on minimum inhibitory concentration of ampicillin and amoxicillin for *Staphylococcus aureus*. Strains. *Rev. Lat.-Amer. Microbiol.* **40**:128-134.
- Pera, C. 1996. Infecciones y Cirugía. Ed. Masson. Barcelona. pp. 317-369.
- Piadrola, G.; Mamikoglu, F.; Biberoglu, K. & Doganay, M. 2001. A surveillance study of antimicrobial resistance of Gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* **43**: 373-378.
- Ponce de León, S.; García, M.L.; Volkow, P. 1986. Resultados iniciales de un programa de vigilancia de las infecciones nosocomiales en los Institutos Nacionales de Salud. *Salud Pública Mex.* **28**: 583-592.
- Quentin, C.; Jullin, J.; Grobost, F.; Fischer, I.; Lagrange, I. & Dutilh, B. 2001. Antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* in extra-hospital practice: a six-month period study in Aquitaine. *Pathologie et Biologie.* **49**: 33-40.
- Richmond, M.H. 1965. Wild-type variants of exopenicillinase from *Staphylococcus aureus*. *Biochem. J.* **94**: 584-593.
- Roine, I.; Ledermann, W.; Foncea, L.M.; Banfi, A.; Cohen, J.; Peltola, H. 2000. Randomized trial of four vs. Seven days of ceftriaxone treatment for bacterial meningitis in children with rapid initial recovery. *Pediatr Infect Dis.* **19**: 3, 219-22

- Rossi A.; Tokumoto M.; Galas M.; Soloaga R.; Corso A. 1999. Monitoring antibiotic resistance in Argentina. The WHONET (proGram, 1995-1996). *Rev Panam Salud Pública.* **6:** 4, 234-41.
- Sader, C.E.; Hennen, C. & Seabrook, G. R. 2002. The importance of beta-Lactamase Resistance in Surgical Infections. *Surg Infect.* **1:** 13-22.
- Sidorenko S.V.; Rezvan S.P.; Grudinina S.A.; Krotova L.A.; Sterkhova G.V. 1998. Multicenter study of *Staphylococcus* susceptibility to antibiotics in Moscow and St. Petersburg. *Antibiot Khimioter.* **43:** 7, 15-25.
- Sidorenko, S. V.; Rezvan, S. P.; Grudinina, S. A.; Krotova, L. A. & Sterkhova, G. V. 1998. Multicenter study of *Staphylococcus* susceptibility to antibiotics in Moscow and St. Petersburg. *Antibiot. Khimioter.* **43:** 15-25.
- Stapleton, P. D. & Taylor, D. W. 2001. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: mechanisms and modulation. *Sci. Prog.* **85:** 57-72.
- Sykes, R.B. & M. Mathew. 1976. The β -lactamases of Gram- negative bacteria and their role in resistance to β -lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* **2:** 115-157.
- Tallis E.; Rudensky B.; Attias D.; Raveh D.; Schlesinger Y.; Yinnin A.M.. 1999. In-vitro activity of cefepime and other broad-spectrum antimicrobials against several groups of Gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* **35:** 2, 121-6.
- Tinoco, J.C.; Hernández-Ruiz, E.; Salvador-Moysen, J.; Rivera-Morales, I. 1994. Infecciones Nosocomiales de Vías Urinarias en un Hospital de Segundo Nivel. *Salud Pública Mex.* **36:**17-21.

- Tinoco, J.C.; Hernández-Ruiz, E.; Salvador-Moysen, J.; Rivera-Morales, I. 1994. Nosocomial urinary tract infections in a general hospital. *Salud Pública Mex.* **36**: 17-21.
- Tunger; Ozlem; Surucuoglu & Suheyla. 2001. Extended spectrum beta-lactamase productions and susceptibility to antibiotics in *Escherichia coli* strains isolated from community acquired and nosocomial infections. Ankara Mikrobiyoloji Dernegi. **35**: 351-357.
- Urassa, W. K.; Haule, E. A.; Kagoma, L. & Langeland, N. 1999. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains at Muhimbili Medical Centre, Tanzania. *East Afr. Med. J.* **76**: 693-695.
- Urassa, W.K.; Haule, E.A.; Kagoma, C.; Langeland, N. 1999. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains at Muhimbili Medical Centre, Tanzania. *East Afr Med J.* **76**: 12, 693-5.
- Vaca, S.; Miranda, R. & Cervantes, C. 1995. Inorganic-ion resistance by bacteria isolated from a Mexico City freeway. *Antonie van Leeuwenhoek.* **67**: 333-337.
- Watanabe, T. 1963. Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. *Bacteriol. Rev.* **27**: 87-115.
- Xiong; Zhu; Zhang & Wang. 2002. Extended- spectrum beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* and *E. coli* isolates. *National Medical Journal of China-Beijing.* **2**: 1476-1479.