



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**VALCRACION DE PATRONES DE RESISTENCIA A  
TRES GRUPOS DE ANTIMICROBIANOS MAS  
EMPLEADOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE  
MEXICO EN UN PERIODO DE 1993 - 94**

**TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA  
P R E S E N T A :  
DR. GERARDO MARTIN HERNANDEZ OLIVA**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**



**DR. FRANCISCO J. HIGUERA RAMIREZ**

**TUTOR DE TESIS / JEFE DE UNIDAD**

**PROF. TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO**

**JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**DRA. HILDA HIDALGO COPERENA**

**DIRECCION DE ENSEÑANZA**

**TUTOR DE TESIS :**

**MEXICO, D. F.**

**1996**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



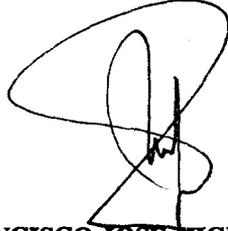
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

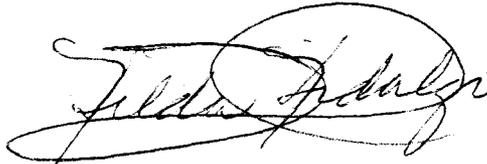
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**TUTORES DE TESIS**



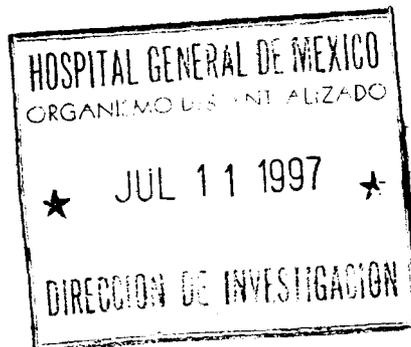
**DR. FRANCISCO JOSÉ FIGUEROA RAMÍREZ**  
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGIA  
UNIDAD 405

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN INFECTOLOGIA**



**DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA**  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL  
SERVICIO DE INFECTOLOGIA  
UNIDAD 405

**PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN INFECTOLOGIA**



El presente estudio de Tesis de Postgrado ha quedado registrado en la Subdirección de Investigación del Hospital General de México con el número de registro:

**94/405/01/047**

con el título:

**VALORACION DE PATRONES DE RESISTENCIA A TRES GRUPOS DE ANTIMICROBIANOS MAS EMPLEADOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO EN UN PERIODO DE 1993-1994.**

**A MI MADRE**, por haberme formado como hombre de provecho  
**A MI HERMANA**, por su comprensión y paciencia  
**A ALBERTO**, por su gran apoyo para que la meta se consolidara

**AL DR. FRANCISCO J. HIGUERA RAMIREZ Y**  
**DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA**, por haberme formado como  
Infectólogo y haber depositado toda su confianza en mí

**A MIS PACIENTES**, quienes tuvieron, tienen y tendrán la confianza en  
mí para recuperar su bienestar, y que gracias a ellos tengo la razón de ser.

## **A G R A D E C I M I E N T O S**

El presente trabajo fue realizado gracias a la colaboración de personal con amplia experiencia y calidad en el desempeño de su trabajo.

**DRA. ANA HERMINIA MORANCHEL.** Jefe del Laboratorio Central Unidad 204, quien permitió la toma de la información de las libretas del área de Bacteriología.

**DR. ARIEL ESTRADA AGUILERA.** Médico Adscrito del Hospital de Infectología " Dr. Daniel Méndez Hernández ", del Centro Médico Nacional la Raza, por sus comentarios en el transcurso de la elaboración del estudio.

**DR. CARLOS CANO DOMINGUEZ.** Médico Adscrito del Hospital de Infectología " Dr. Daniel Méndez Hernández ", del Centro Médico Nacional la Raza, por su asesoría en la realización de los cuadros y gráficas, así como también en el manejo del programa Epi Info.

**ING. GERARDO GARRIDO.** Jefe del Area de Cómputo de la Residencia de Médicos en el Hospital General de México, por su asesoría en el manejo de programas y lenguajes con los que fue elaborado el presente trabajo.

**A TODOS LOS TECNICOS DE LABORATORIOS CENTRALES, QUIMICOS Y BACTERIOLOGOS** que de alguna manera contribuyeron a que la realización del presente trabajo fuera de calidad.

Y a todos aquellos que de alguna manera directa o indirecta colaboraron a la realización del presente estudio y que de momento escapan a mi mente, mi mas sincero agradecimiento.

## MY ATTITUDE

### I PROMISE MYSELF...

*To be so strong that nothing can disturb my peace of mind.*

*To talk health, happiness and prosperity to every person I meet.*

*To make all my friends feel that there is something in them.*

*To look at the sunny side of everything and make my optimism come true.*

*To think only of the best, to work only for the best and expect only the best.*

*To be just as enthusiastic about the success of others as I am about my own.*

*To forget the mistakes of the past and press on to the greater achievements of the future.*

*To wear a cheerful countenance at all times and give every living creature I meet a smile.*

*To give so much time to the improvement of myself that I have no time to criticize others.*

*To be too large for worry, too noble for anger, too strong for fear, and too happy to permit the presence of trouble.*

**MY ATTITUDE ... IS MY LIFE**

## INDICE

RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCION .....	1
MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS FARMACOS BETALACTAMICOS .....	9
INHIBICION ENZIMATICA .....	9
DETERMINACION CROMOSOMICA .....	15
IMPERMEABILIDAD .....	16
DISMINUCION DE LA AFINIDAD POR LAS PBP .....	19
MECANISMO DE RESISTENCIA A LOS AMINOGLUCOSIDOS .....	20
ALTERACIONES RIBOSOMALES .....	23
ALTERACION EN LA CAPTACION O ACUMULACION .....	24
MECANISMOS DE RESISTENCIA A LAS QUINOLONAS .....	26
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	30
JUSTIFICACION .....	31
OBJETIVOS .....	32
MATERIAL Y METODOS .....	33
RESULTADOS .....	36
DISCUSION .....	47
CONCLUSIONES .....	75
BIBLIOGRAFIA .....	80

## **RESUMEN**

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos es un fenómeno que ocurre día a día en el mundo entero, y en gran parte se debe al uso indiscriminado y al poco control que en la prescripción se tiene. Las bacterias poseen la habilidad de hacerse resistentes a los antibióticos ya sea de manera natural o adquirida por diversos mecanismos, y la forma en que resisten a la destrucción es también variada para cada grupo de ellos, cumpliendo un papel importante las B-lactamasas.

El valorar los patrones de resistencia fue el objetivo principal de este trabajo a través del conocimiento de la flora bacteriana tanto comunitaria como hospitalaria de los pacientes que acuden al Hospital General de México. Para esto, se desarrolló un estudio retrospectivo, abierto, analítico y cualitativo de los cultivos recibidos en el área de Bacteriología de los Laboratorios Centrales durante un período de 12 meses, de enero a diciembre de 1993.

De 12 553 resultados de cultivos revisados, 2 984 (23.7 %) reunieron los criterios de inclusión al trabajo y fueron obtenidos de diversas muestras clínicas las cuales se agruparon en Líquidos y Secreciones Corporales, Organos y Catéteres. Se investigó el desafío a 20 fármacos B-lactámicos incluyendo a 3 con inhibidores de B-lactamasas, 5 aminoglucósidos y 4 quinolonas. Los métodos de sensibilidad utilizados fueron dilución en agar, Kirby Bauer y sistema automatizado.

La flora comprendió 22 % para las cepas hospitalarias, y 78 % a las cepas comunitarias, con una predominancia de gérmenes gram negativos del género *Enterobacteriaceae*, además del *Staphylococcus aureus* como gram positivo. Debido al gran número y diversidad de cepas solo se consideraron 6 géneros bacterianos estadísticamente significativos y cuyo análisis fue realizado a: *Escherichia* 1173 (39.8 %); *Klebsiella* 542 (15.1 %); *Staphylococcus* 508 (17.0 %), *Proteus* 232 (7.7 %); *Enterobacter* 150 (5.0 %) y *Pseudomonas* 126 (4.2 %).

El estudio demostró que los fármacos B-lactámicos tuvieron un alto índice de resistencia general con respecto a los otros 2 grupos de antimicrobianos estudiados. Amoxicilina (61.8 %), Ampicilina (59.9 %), Amoxicilina/Clavulanato (59.7 %) y Ticarcilina (58.5 %) dentro del grupo de las penicilinas; y Cefazolina (61.7 %), Cefadroxilo (41.5 - 62.5 %), Cefuroxima (44.4-100 %), Cefoperazona (46.8-52.1 %), Ceftazidima (47.2-50 %), y Ceftriaxona (33.3-88.8 %) dentro del grupo de las cefalosporinas figuran entre los fármacos que reportan los más altos índices de resistencias debido a la producción de B-lactamasas mediadas por plásmidos como TEM-1, TEM-2, SHV-1, o las B-Lactamasas de Espectro Ampliado (ESBL) para cefalosporinas o monobactámicos como TEM-10, TEM-12, TEM-26, TEM-37, TEM-38, TEM-39, SHV-4, SHV-5, SHV-7, MYR-1, CMY-1, CMY-2, GBK-1. El Aztreonam y el Imipenem reportan buenos índices de sensibilidad.

Los aminoglucósidos conservan un patrón de resistencia bajo, aunque Kanamicina reportó el mas alto índice con 28.4 %; y Ciprofloxacina reporta 10.5 % de resistencia en el grupo de las quinolonas.

Los resultados muestran un predominancia importante de gérmenes gram negativos y de estafilococos como flora comunitaria y nosocomial y una alta incidencia de infecciones nosocomiales. Un alto nivel de resistencia a fármacos B-lactámicos se torna preocupante con probabilidades de aumentar en los aminoglucósidos y las quinolonas a futuro. Se concluye que un control adecuado y estricto sobre el uso de antimicrobianos es necesario para evitar las presiones selectivas y creación de cepas resistentes y evitar que los antibióticos actualmente útiles se tornen obsoletos en un futuro no lejano.

## **ABSTRACT**

Bacterial resistance is a growing problem occurring worldwide, mainly due to misuse of antibiotics and poor control on prescription. Bacteria may become resistant to antimicrobial agents in a natural or acquired manner by varied mechanisms, and the way to resist to antibiotics is developed differently by every group of them.

The main objective of the study was to evaluate the patterns of resistance to antimicrobial agents through the knowledge of bacterial flora of in- and outpatients in our third level referral hospital. To do so, it was developed an open, retrospective, qualitative and analytic study of cultures received in the Bacteriology area of Central Laboratories of Mexico City General Hospital in a 12-month period, from January to December, 1993.

12 553 cultures results were revised, and 2 984 (23.7 %) were included as pathologic in the study. They were obtained from several clinical samples grouped into Body Fluids, Organs, and Catheters and Prosthetic Devices. 20 B-lactams including 3 with B-lactamase inhibitors, 5 aminoglycosides and 4 quinolones were tested. Sensitivity tests were performed on agar dilution, Kirby Bauer Method or automatized.

The information was classified as hospital and community flora with a distribution of 22 and 78 % respectively. Gram negative bacteria were the most with an important amount of *Enterobacteriaceae*, and *Staphylococcus aureus* as a gram positive representative. Different and varied strains were identified, so not to lose in the vast information, 6 genera statistically significant were chosen to meet the analysis. They were as follows: *Escherichia* 1173 (37.8 %), *Klebsiella* 542 (15.1 %), *Staphylococcus* 508 (17.0 %), *Proteus* 232 (7.7 %), *Enterobacter* 150 (5.0 %), *Pseudomonas* 126 (4.2 %).

According to our data, B-lactams showed a higher resistance incidence compared to the other two groups of antimicrobial agents tested. Drugs like Amoxicillin (61.8 %), Ampicillin (59.9 %), Amoxicillin/Clavulanate (59.7 %), Ticarcillin (58.7 %) among Penicillins; and Cefazolin (61.7 %), Cefalotin (41.5-62.5 %), Cefuroxime (44.4-100 %), Cefoperazone (46.5-52.1 %), Ceftazidime (47.2-50.0 %) and Ceftriaxone (33.3-88.8 %) as cephalosporines are among the ones with the highest resistance index possibly due to different plasmid-mediated B-lactamases as TEM-1, TEM-2, SHV-1 for penicillins, or Extended Spectrum B-Lactamases (ESBL) like TEM-10, TEM-12, TEM-26, TEM-37, TEM-38, TEM-39, SHV-4, SHV-5, SHV-7, MYR-1, CMY-1, CMY-2, GBK-1 for cephalosporines. Aztreonam and Imipenem still remain good sensitivity.

Resistance to aminoglycosides is still low except for Kanamycin with a 28.4 % of frequency. On the other hand, Ciprofloxacin had the highest report of resistance with 10.5 % in the quinolone group.

Results show an extremely high predominance of gram negative bacteria as community-and-hospital flora as well as staphylococci, and a high incidence of nosocomial infections. High level resistance to B-lactams becomes trouble and worrisky with a high possibility to increase in aminoglycosides and quinolones as well in a near future. We conclude that an adequate and strict control on antimicrobial agents' usage is necessary to stop selective pressures on strains and so avoid that antibiotics nowadays useful, become obsolete in a near future.

## I. INTRODUCCION

Las bacterias han existido en la faz de la tierra quizá por millones de años. Esto es de suponerse ya que estructuras que semejan formas cocáceas han sido encontradas en la superficie de los fósiles y pudieran representar a los progenitores de los estafilococos actuales (1). Por otra parte, estos microorganismos han sido la causa de diversas enfermedades en el hombre desde los tiempos mas remotos y, por ende, sustancias con potencial "germicida" han sido usadas médicamente por miles de años. Sin embargo, hasta el descubrimiento de las bases microbiológicas de las enfermedades infecciosas en el siglo XIX, la terapéutica había sido empírica. La era moderna de los antimicrobianos comienza en los albores del siglo XX con la aplicación de las sulfonamidas en la clínica, seguida del descubrimiento de la penicilina en 1929 y su comercialización a gran escala en la década de los 40's; a partir de 1950 se inicia la " Edad de Oro " de los antibióticos y hasta el momento actual continúa la búsqueda de nuevos y mejores agentes en esta guerra microbiológica (2).

A pesar de que se han encontrado en nativos de Papua y otras regiones del mundo cepas resistentes a diversos antimicrobianos aun cuando éstas no habían sido expuestas

previamente a los fármacos, la resistencia se comienza a documentar con la introducción de las sulfonamidas en la década de los años 30. Las sulfonamidas eran activas contra *N. gonorrhoeae*, *S. pneumoniae* y demás estreptococos, pero con el transcurso de los años, estos microorganismos se han hecho resistentes.

El primer reporte de resistencia a la penicilina en las bacterias precedió a la diseminación del uso clínico de los antibióticos. En 1940, Abraham y Chain reportaron en Nature, la capacidad de una enzima de *Escherichia coli* para destruir la actividad antibacteriana de una solución pura de benzilpenicilina. Esta enzima fue llamada **penicilinasa** y junto con muchas otras enzimas tipificadas como **B-lactamasas** se cuenta como factor importante de la resistencia bacteriana. En 1944, Kirby publicó en Science la primera producción de B-lactamasa por el *Staphylococcus aureus*, y de 1944 a 1947, los estafilococos en los hospitales pasaron de ser de 100 % penicilino-sensibles, a tener < 25% de sensibilidad a la penicilina. Para 1965, casi el 95 % de las cepas comunitarias de *S. aureus* eran resistentes (1-3).

El problema de la resistencia a los antibióticos se ha constituido en " dolores de cabeza " para el médico moderno. A pesar de la introducción de nuevos fármacos con mayor actividad antibacteriana y con mejoría en la estabilidad a las B-lactamasas, la resistencia se sigue presentando. Las razones para tal evento son múltiples, y de entre éstas contamos con un mejoramiento en las medidas de sostén que ha contribuido a

prolongar la vida de pacientes con inmunodeficiencias incluyendo SIDA, neoplasias hematológicas, depresión de la médula ósea inducida por quimioterapia contra el cáncer, esteroides usados en los padecimientos reumatológicos, cirrosis post-alcohólica y enfermedades congénitas. Estos pacientes están expuestos a numerosas infecciones, por lo que necesitan tratamientos agresivos múltiples con antibióticos. Asimismo, el indiscriminado uso de antibióticos de amplio espectro para profilaxis quirúrgica favorece la alteración de la flora hospitalaria y la emergencia de cepas resistentes (3).

La resistencia de las bacterias a los fármacos es una habilidad por ellas desarrollada en forma natural o intrínseca, y también de manera adquirida. En la primera, se refiere a una falta de susceptibilidad natural a un fármaco determinado y es una característica innata para todos los miembros de una misma especie. La **resistencia adquirida** significa que ciertas cepas de una especie determinada han desarrollado la habilidad para resistir al antibacteriano al que el resto de las cepas habitualmente son susceptibles. Esta clasificación de resistencia tiene implicaciones terapéuticas. La resistencia intrínseca o natural determina que clase de fármacos pueden ser usados. El conocimiento de la prevalencia y los mecanismos de resistencia adquiridos indican que microorganismos necesitan determinación de sensibilidad e influyen profundamente en la selección de un antibiótico, en particular para ser usado en la erradicación de una infección (4). De manera análoga, la resistencia intrínseca de un microorganismo es una propiedad genética codificada en el cromosoma y compartida por todos los miembros de la especie. La

resistencia adquirida implica un cambio en el DNA bacteriano para que sea expresado un nuevo carácter fenotípico. Los agentes antimicrobianos ejercen fuertes presiones selectivas en las poblaciones bacterianas y favorecen que estos microorganismos desarrollen la capacidad de resistencia. La variabilidad genética puede ocurrir por una serie de mecanismos. La mutación en un punto puede ocurrir a nivel de un par de bases, un proceso referido como un cambio microevolucionario. Las mutaciones de punto pueden alterar el sitio de unión de un antimicrobiano interfiriendo de esta manera con su actividad. Asimismo, la frecuencia de mutaciones en un gen dado es baja, alrededor de  $10^6$  o  $10^9$  por generación. Este tipo de eventos es raro y ocurre con ciertos antibióticos por ejemplo, con la rifampicina, ácido nalidíxico y estreptomina, con una emergencia de cepas resistentes por este mecanismo extremadamente raro.

Un segundo nivel de variabilidad genómica es referido como un cambio microevolucionario y resulta en reacomodos a gran escala de grandes segmentos de DNA en un solo evento. Estos reacomodos incluyen inversiones, deleciones, duplicaciones, inserciones o transposiciones de grandes secuencias de DNA de un lugar del cromosoma bacteriano a otro. Estos fenómenos a gran escala son realizados por elementos genéticos especializados conocidos como transposones o secuencias de inserción que tienen la capacidad de moverse independientemente del resto del cromosoma bacteriano.

El tercer nivel de variabilidad genética en la bacteria es creado por la adquisición de DNA extra a través de **plásmidos**, **bacteriófagos** o elementos genéticos transferibles. La aceptación de estos elementos extracromosómicos contribuye posteriormente a la habilidad de los microorganismos de manejar las presiones ejercidas por los antimicrobianos. Estos mecanismos hacen que la bacteria adquiera la capacidad de resistir a un antibiótico cualquiera. Una vez que el gen de resistencia bacteriana se perfecciona o evoluciona se disemina a otras bacterias por transformación, transducción, conjugación o transposición. De esta manera, clonas de bacterias resistentes pueden proliferar en la flora de pacientes expuestos a antibióticos (2,4,5). Debido a que este último mecanismo contribuye en gran parte a la resistencia de las bacterias a los fármacos, merece una atención especial su conocimiento. Los elementos extracromosómicos se encontraban en las bacterias aun antes del advenimiento de los antibióticos. Sin embargo, con la introducción de éstos en las últimas décadas, se ha creado una selección de resistencias a través de elementos genéticos móviles como plásmidos o transposones. Los **plásmidos** son elementos genéticos extracromosómicos que están hechos de moléculas circulares de DNA de doble hélice, con un rango en tamaño desde 10 hasta mas de 400 kbase y son muy comunes en las bacterias; las cadenas están covalentemente unidas, sin fragmentos intercalados ni segmentaciones; pueden encontrarse superenrollados o doblados sobre sí mismo. Un pequeña ruptura o fisura en el enlace fosfodiéster de la cadena de DNA y el plásmido se observará en una forma de cadena circular abierta.

Los plásmidos pueden determinar una amplia gama de funciones además de la resistencia a los fármacos tales como la virulencia, la capacidad metabólica y la producción de toxinas; son autónomos, autorresponden a los estímulos genéticos que requieren de replicación y una región del plásmido es esencial para el mantenimiento estable en la célula hospedera. Los plásmidos de conjugación requieren genes adicionales que pueden iniciar su autorreplicación. La transferencia de DNA-plásmido entre las especies bacterianas en un proceso complejo.

Por otra parte, la resistencia a los antimicrobianos se cumple por 8 mecanismos distintos; algunos de ellos son resumidos en el cuadro 1 para los antimicrobianos tratados en el presente trabajo.

MECANISMO DE RESISTENCIA	BETALACTAMICOS	AMINOGLUCOSIDO	QUINOLONAS
INHIBICION ENZIMATICA	B	B	-
IMPERMEABIL. MEMBRANA	C	C	-
EFLUJO	-	-	C
ALTERACION DEL SITIO DE UNION RIBOSOMAL	-	C	-
ALTERACION DEL SITIO DE UNION ENZIMATICO	C	-	C

Abrev. P = Plásmidos; C = Cromosómicamente; B = Ambos; (-) No Descrito

TOMADO Y MODIFICADO DE: Mayer KH, Opal SM, Medeiros AA. Mechanisms of antibiotic resistance. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1994: 215.

La mayoría de los plásmidos fueron descubiertos por alguna función reconocible. De esta manera, el factor F (el primer factor de fertilidad) fue reconocido debido a que genera recombinación bacteriana; los factores R transfieren resistencia a los antibióticos, y los factores bacteriocinogénicos (bacteriocinógenos) sintetizan sustancias letales conocidas como bacteriocinas.

Los plásmidos comparten propiedades similares con los fagos y también pueden ser generados por algunos de ellos. De esta manera, el fago P1 parece lisogenizar como un plásmido mejor que como un profago en el cromosoma.

La mayoría de los plásmidos, excepto los DNA-minicirculares, son transmisibles. Por ejemplo, pueden inducir la formación de un aparato de conjugación para su propia transferencia a otra célula. Los plásmidos no transmisibles, en contraste, no forman aparatos de conjugación pero pueden ser transmitidos por transducción. La localización de un gen en tales plásmidos (gen de penicilinasa en algunos estafilococos) generalmente es reconocida por dos criterios: la ausencia de genes cromosómicos en la transducción, y la eliminación por acridina presente en la mayoría de los plásmidos.

Factores extracromosómicos como los profagos tienen componentes reguladores que limitan tanto su multiplicación como otras funciones. De esta manera, hay un número casi constante de copias de un plásmido determinado en un hospedero dado. Por otra parte, la mayoría de los plásmidos pueden integrarse al cromosoma del hospedero, de ahí que pueden replicarse tanto de manera autónoma o como parte del cromosoma. Las unidades capaces de cambiar entre estos dos sistemas de replicación son llamadas **episomas**. Sin embargo, ésta no es una propiedad intrínseca del plásmido ya que la frecuencia de integración varía ampliamente con la combinación célula-plásmido y en el mismo plásmido puede funcionar como episoma en una célula y no episoma en otra.

Un plásmido de interés médico poco común fue descubierto en 1959 en Japón como consecuencia del tratamiento de la disentería bacilar que favoreció la selección de cepas de *Shigella sp.*, cepas resistentes a diversos fármacos mayormente usados

(sulfonamidas, estreptomina, cloramfenicol y tetraciclinas), comenzaron a aparecer con mayor frecuencia. Mas aún cepas de *Escherichia coli* no patógenas y de *Salmonella* patógenas fueran encontradas con esta propiedad. Este desarrollo imprevisto se hizo entendible cuando se encontró que la multirresistencia era transferible de cepas del género *Enterobacteriaceae* sensibles por conjugación en cultivos mixtos, ambas in vitro y en el tubo digestivo de mamíferos (6).

## **MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS FARMACOS BETA-LACTAMICOS**

### **INHIBICION ENZIMATICA**

La resistencia a antibióticos B-lactámicos es principalmente debida a la producción de **B-lactamasas**, enzimas que inactivan a estos antibióticos mediante la ruptura del enlace amídico del anillo B-lactámico. Existen numerosas B-lactamasas codificadas por genes cromosómicos o por genes transmisibles localizados en plásmidos o en transposones.

Tres clases de B-lactamasas distintas han sido definidas con base en su secuencia de aminoácidos y nucleótidos. Las Beta-lactamasas de Clase A, con peso molecular aproximadamente de 29 000; poseen un residuo de Serina (Ser) en su sitio activo e

hidrolizan preferencialmente a las penicilinas. Como ejemplo se encuentra la TEM-1, prevalente ampliamente en bacilos gram-negativos. Clase B, son metaloenzimas que tienen una unión de grupo Zn-tiol requerido para su actividad. Las B-lactamasas de Clase C incluyen la B-lactamasa determinada por el gen AMPc cromosómico de la *Escherichia coli* K-12 que comparte una amplia secuencia homóloga con las B-lactamasas mediadas cromosómicamente de *Shigella sp.* y *Klebsiella sp.*. Estas moléculas son proteínas de alto peso molecular (39 000) con actividad principal contra cefalosporinas. También tienen Ser en su sitio activo pero comparten poca homología con las B-lactamasas Clase A; sin embargo, la estructura terciaria de las B-lactamasas de Clase A y C muestran importante similitud a las Proteínas Fijadoras de Penicilina (PBP), de las cuales ambas se han originado. Las B-lactamasas de clase D son enzimas hidrolizantes de oxacilina.

Dentro de las bacterias gram positivas, los estafilococos son los mayormente productores de B-lactamasas. La mayoría son inducidos y excretados extracelularmente. Los genes son acarreados por pequeños plásmidos o transposones. Los plásmidos mayores que codifican B-lactamasas pueden transferir por conjugación también no solo entre cepas de *S. aureus*, sino también entre cepas de *S. aureus* y *S. epidermidis*.

Los enterococos producen una B-lactamasa determinada por plásmidos cuyo origen parece ser del estafilococo. Generalmente los genes coexisten con genes que determinan un alto nivel de resistencia a Gentamicina y se encuentran tanto en transposones como en

plásmidos. Asimismo, estos transposones son similares a los transposones de la B-lactamasa estafilocócica y pudieran derivarse de ésta.

Por otra parte, las bacterias gram negativas producen una mucho mayor variedad de B-lactamasas que las gram positivas, cuantificadas hasta el momento en alrededor de 50. Una clasificación reciente propuesta por Bush agrupa a las B-lactamasas de acuerdo al sustrato codificador y a la inhibición por el ácido clavulánico (Tabla 2). La mayoría de éstas están determinadas por plásmidos. Todas son producidas constitutivamente y se agrupan dentro de 6 grandes clases:

1. Aquellas que hidrolizan a bencilpenicilinas y cefaloridina en proporciones similares (enzimas de amplio espectro).
2. Aquellas que hidrolizan rápidamente a la oxacilina y a penicilinas similares (oxacilinasas).
3. Aquellas que inactivan a la carbenicilina (carbenicilinasas).
4. Enzimas que inactivan B-lactámicos oximino como la cefotaxima, ceftazidima o aztreonam (B-lactamasas de espectro ampliado). Los puntos de mutación y recombinación han resultado en 24 variantes de B-lactamasas de la amplia variedad TEM y en 4 variantes de las SHV.
5. Enzimas que rompen los B-lactámicos oximino y son resistentes a clavulanato.

6. Enzimas poco comunes encontradas en *Pseudomonas aeruginosa* que hidrolizan al imipenem ( carbapenemasas ).

Pocas de estas enzimas son comunes y un tipo, la TEM-1, es la mayormente predominante. TEM proviene de las iniciales de una paciente griega de nombre Temorina, quien tenía una infección por *E. coli* y en quien Naomi Datta en Londres, en 1966, encontró el primer plásmido productor de B-lactamasa.

CUADRO 2. CLASIFICACION DE B-LACTAMASAS DE ACUERDO A BUSH

GRUPO	CARACTERISTICAS	ENZIMAS REPRESENTATIVAS
1	B-lactamasas que hidrolizan cefalosporinas no inhibidas por el ácido clavulánico.	P99, <i>E. cloacae</i> (C); ampC, <i>E. coli</i> (C); S&A, <i>P. aeruginosa</i> (C).
2a	B-lactamasas que hidrolizan penicilinas inhibidas por el ácido clavulánico.	PC1, <i>S. aureus</i> (P); B.cereus 569 (C); NPS-1 (P)
2b	B-lactamasas de amplio espectro inhibidas por el ácido clavulánico.	TEM-1 (P), SHV-1 (B), ROB-1 (P)
2b'	B-lactamasas de amplio espectro modificado inhibidos por el ácido clavulánico.	TEM-3 (P); SHV-2 (P); K1, <i>K. oxyoca</i> , (C).
2c	B-lactamasas que hidrolizan la carbenicilina inhibidas por el ácido clavulánico.	PSE-1 (P), CARB-3 (P), BRO-1 (P), AER-1 (P).
2d	B-lactamasas que hidrolizan cloxacilina inhibidas por el ácido clavulánico.	OXA-1 (P), PSE-2 (P).
2e	B-lactamasas que hidrolizan a las cefalosporinas inhibidas por el ácido clavulánico.	L2, <i>X. maltophilia</i> (?C); <i>P. vulgaris</i> SC10950 (?C).
3	Metalo-B-lactamasas.	L1, <i>X. maltophilia</i> (?C); CcrA, <i>B. fragilis</i> (C).
4	B-lactamasas que hidrolizan penicilinas no inhibidas por el ácido clavulánico.	<i>P. cepacia</i> 249 (C), <i>B. fragilis</i> G-237 (C), LCR-1 (P).

ABREVIATURAS: (P) Mediada por Plásmidos; (C) Determinada por cromosomas; (B) por ambos.

TOMADO Y MODIFICADO DE :Mayer KH, Opal SM, Medeiros AA. Mechanisms of antibiotic resistance. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1994: 215.

La resistencia por plásmidos fue primariamente reconocida por japoneses en 1959-60 en *Shigella* y *Salmonella*, ya señalado, pero en occidente, la resistencia por plásmidos de *Haemophilus influenzae* apareció por primera vez en 1974 al detectar falla terapéutica en un niño con meningitis tratado con ampicilina.

Codificada por plásmidos y transposones rápidamente transferibles, TEM-1 y su congénere TEM-2 se diseminaron rápida y ampliamente. Inicialmente confinadas a las enterobacterias, para 1969 ya se habían diseminado a *Pseudomonas aeruginosa* y a mediados de los años 70 a *Haemophilus influenzae* ya citado, y a *Neisseria gonorrhoeae*. Hoy en día se encuentran en 25 a 75% de los cultivos de muchas especies de enterobacterias, aunque otra enzima, la SHV-1, predomina en las klebsiellas.

En cuanto a las bacterias anaerobias, la resistencia también incluye a la producción de tales enzimas. Las B-lactamasas de *Fusobacterium* y *Clostridia* son primordialmente penicilinasas. Las producidas por *Bacteroides fragilis* son preponderantemente cefalosporinasas, algunas de las cuales se ha encontrado que hidrolizan a la cefoxitina y al imipenem y además pueden ser transferibles. La mayoría de las cefalosporinasas son inhibidas por el clavulanato, sulbactam y tazobactam. Las carbapenemasas, sin embargo, son metaloenzimas inhibidas por EDTA pero no por clavulanato o sulbactam.

El éxito de la industria farmacéutica en el desarrollo de nuevos B-lactámicos resistentes a la hidrólisis de B-lactamasas condujo a la introducción de antimicrobianos de tercera generación en el uso clínico alrededor de 1978 en Europa y de 1981 en los Estados Unidos. Estos antibióticos fueron resistentes a la hidrólisis de B-lactamasas conocidas. Para 1983, en Alemania fueron descubiertas cepas de *Klebsiella pneumoniae* y posteriormente otras enterobacterias que producían una B-lactamasa por plásmidos que hidrolizaba tanto a la Cefotaxima como a otras nuevas cefalosporinas. Esta nueva B-lactamasa llamada SHV-2 provenía de una B-lactamasa bien conocida llamada SHV-1 comunmente encontrada en cepas de *Klebsiella*. La mutación consistió en una marcada afinidad de SHV-1 hacia la Cefotaxima. Cepas resistentes de Ceftazidima de *K. pneumoniae*, productoras de una enzima codificada por plásmidos que hidrolizaba a ésta fue denominada CTX-1 y se encontraron en algunos hospitales de Francia. Los estudios de secuencia de nucleótidos demostraron que esta enzima difería de la TEM-2 en solo dos aminoácidos. Desde entonces ha habido un rápido incremento de B-lactamasas de espectro ampliado. La mayoría de las cepas aisladas que producen B-lactamasas de espectro ampliado han surgido de pacientes hospitalizados con infecciones nosocomiales en muchas ocasiones debidas a *Klebsiella pneumoniae*. Eventos nosocomiales esporádicos debidos a cepas productoras de B-lactamasas de espectro ampliado parece que se han hecho endémicas en ciertos hospitales, y ésto sucede ya que algunos pacientes que se encuentran en diversos sitios de concentración como asilos u orfanatos, traen consigo tales cepas.

### DETERMINACION CROMOSOMICA

Virtualmente todas las bacterias gram negativas producen alguna B-lactamasa determinada cromosómicamente, y aunque todas son especie-específicas, algunas ocasiones también lo son para las subespecies. Dentro de todas, las mas importantes son las de Clase I que se encuentran en *P. aeruginosa* y la mayoría de las enterobacterias exceptuando *Salmonella sp.* y algunas *Klebsiella sp.* Las enzimas de las diferentes especies se parecen mucho entre sí, pero su manera de producirse varía entre las especies y afectan de manera importante el grado de resistencia (7). La mayoría de las B-lactamasas que hidrolizan a las cefalosporinas y son clínicamente relevantes, son determinadas cromosómicamente y pertenecen al grupo I de Bush. La enzima puede ser producida constitutivamente (continuamente) o como resultado de inducción. En una situación de baja inducción, el microorganismo ahorra energía metabólica al no fabricar enzimas hasta que sea expuesto al antibiótico. Desafortunadamente algunos de estos microorganismo mutan a producción constitutiva, ésto es, producen grandes cantidades de enzima todo el tiempo (2). TEM-1, TEM-2 y SHV-1 son enzimas producidas constitutivamente pero su cantidad varía entre las cepas. Estas enzimas atacan y dan resistencia contra Ampicilina, Carbenicilina y Ticarcilina. Tienen débil actividad contra cefalosporinas de 1a. generación, cefoperazona y ureidopenicilinas. Por otra parte, *Klebsiella pneumoniae* es la primera bacteria que ha demostrado también la producción de enzimas TEM-3 a 15 y las SulfaHidroVariable o SHV-2 a 8. Una cepa de *Klebsiella*

*pneumoniae* posee una TEM-10 que destruye a la mayoría de las cefalosporinas de 3a. generación pero no a los carbapenems. Por fortuna es inhibida por el clavulanato, sulbactam y tazobactam (2,7).

Las metalo-B-lactamasas que hidrolizan carbapenems son extremadamente raras y han sido descritas en algunas cepas de *B. fragilis*, *E. cloacae* y *S. marcescens*. Asimismo, una carbapenemasa codificada por plásmidos ha sido detectada recientemente en una cepa en Japón. La mayoría de las carbapenemasas si no es que todas, son Zn-dependientes y se postula que el ión Zn en el sitio activo participa directamente en la hidrólisis del anillo B-lactámico.

### **IMPERMEABILIDAD**

Las bacterias gram positivas carecen de membrana externa por lo que la falla en la penetración no es una causa de resistencia en estos microorganismos, pero a nivel de los gérmenes gram negativos, la membrana externa, además de la concentración de B-lactamasas en el espacio periplásmico, también contribuyen a la resistencia debido a que actúan como una barrera de penetración para los B-lactámicos a las Proteínas Fijadoras de Penicilina (PBP) blanco. Para proveer la entrada de nutrientes esenciales al interior de la célula, la membrana externa de las bacterias gram negativas tiene porinas, proteínas que forman canales y que permiten la penetración de moléculas polares de bajo peso, y

con estructura y carga afín a través de la membrana bilipídica hacia el interior de la célula. Estas proteínas reciben el nombre de Proteínas de la Membrana Externa (OMP= Outer Membrane Proteins) de las cuales existen varios tipos de acuerdo al género bacteriano. Además, los B-lactámicos que reúnan los requisitos de carga y estructura afines con las porinas, pueden pasar a través de ellas y si son estables a las B-lactamasas producidas por las bacterias, entonces unirse a las PBPs blanco. Los compuestos que no reúnan tales requisitos penetran pobremente y aún cuando sean muy estables a las B-lactamasas pueden ser hidrolizados lentamente y, por ende, no lograr concentraciones adecuadas inhibitorias para saturar las PBPs constituyendo así, un mecanismo de falla terapéutica. Las mutaciones que alteran la estructura de las porinas pueden resultar en resistencia a un antimicrobiano dado, al cual otrora fuera susceptible. Como ejemplo podemos citar a *Pseudomonas aeruginosa* que puede mutar y perder su OMP-D2, por lo que los carbapenems pueden no entrar a la célula. De manera similar, la pérdida de las OMP de otra estirpe pueden ocasionar además falla de entrada a los aminoglucósidos y, específicamente las OMP-F fallan a las quinolonas. La resistencia mediada por impermeabilidad también es factible en los gérmenes gram - negativos de crecimiento estricto. Las cepas mas resistentes a la carbenicilina también poseen una susceptibilidad disminuída a algunas nuevas cefalosporinas, monobactámicos, quinolonas y penicilinas incluyendo a los nuevos agentes antipseudomonas, excepto al imipenem. Los mutantes seleccionados in vivo o in vitro para la resistencia a carbenicilina siempre demuestran una impermeabilidad de amplio espectro y un factor de resistencia cruzada. Aun cuando esta

impermeabilidad es poco clara, las cepas resistentes o los mutantes tienen abundante proteína F, considerada la principal proteína de *P. aeruginosa*, como también la poseen las cepas sensibles. Se postula que una proporción aumentada de poros formados por la proteína F se encuentran cerrados o disminuida su luz en las cepas más resistentes, o que otras porinas sean más importantes en la aceptación del antibiótico, o que otra barrera adyacente de manera interna y no bien identificada impida el paso al sitio de acción.

El hecho de que el imipenem retenga su actividad contra cepas de *Pseudomonas aeruginosa* con mecanismo de impermeabilidad de amplio espectro sugiere que este carbapenem penetra a la célula por una ruta diferente al resto de los agentes, aunque se han encontrado mutantes con mecanismo de impermeabilidad de espectro reducido con resistencia a estos fármacos y que pueden ser inducidos durante la terapia con los mismos.

Por otra parte, la impermeabilidad puede contribuir a la resistencia de *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae* cuando se presenta concurrentemente con cambios en las PBPs. Las OMP de estas especies son muy variadas y de ahí su dificultad para establecer con precisión el desarrollo de resistencia.

**DISMINUCION DE LA AFINIDAD POR LAS PROTEINAS FLIADORAS DE**  
**PENICILINA**

La producción de una PBP que tenga una baja afinidad por un fármaco B-lactámico es otro de los grandes problemas que las bacterias han creado para defenderse. Como diferencias en la unión a las PBPs están las diferencias en susceptibilidad de una cepa bacteriana individual a un antibacteriano B-lactámico en particular. Por ejemplo, los estafilococos son susceptibles a las penicilinas resistentes a penicilinasas porque sus PBPs tienen una alta afinidad relativa para estos compuestos y esto se logra con concentraciones adecuadas. Sin embargo, los enterococos son naturalmente resistentes a este tipo de penicilinas porque ellas producen unas PBPs de baja afinidad y la unión significativa solo ocurre a concentraciones muy por encima de las terapéuticas.

Las mutaciones genéticas de las PBPs que disminuyen la afinidad por los fármacos conducen a resistencias. Sin embargo, se requieren de múltiples mutaciones para producirla y la probabilidad que múltiples mutaciones únicas ocurran simultáneamente es remota, con resultado presuntivo de poca importancia clínica. Por otra parte, la habilidad de algunas bacterias para acumular mutaciones múltiples con el tiempo y transferir genes mutantes sobre las especies, han probado que lo anterior es incorrecto, evidenciando la presencia de cepas de enterococos, neumococos y estafilococos resistentes por este mecanismo a un grado cada vez mayor (2,7).

## MECANISMO DE RESISTENCIA A LOS AMINOGLUCOSIDOS

Las bacterias gram negativas aerobias, blanco de los aminoglucósidos, pueden hacerse resistentes a la acción microbicida de éstos a través de 3 formas:

- A. Falla en la penetración del antibiótico.
- B. Baja afinidad del fármaco por el ribosoma bacteriano.
- C. Inactivación enzimática del fármaco.

Este último es el mecanismo mas importante de resistencia adquirido (8). La resistencia por modificación enzimática es genéticamente codificada por plásmidos o a nivel cromosómico. Se han identificado mas de dos docenas de enzimas que modifican a los aminoglucósidos mediante tres reacciones generales: **N-acetilación**, **O-nucleotidación** y **O-fosforilación**. Para cada una de éstas existen diversas enzimas que atacan un grupo específico amino o hidroxilo. La nomenclatura para su descripción consiste en un código de 3 letras de acuerdo a su modo de acción - aminoglucósido acetiltransferasa (AAC), aminoglucósido phosphoriltransferasas (APH) y aminoglucósido adeniltransferasa o nucleotidasa (AAD o ANT). De esta manera, la alteración molecular mediante acetilación del grupo amino con acetiltransferasa se identifica con las siglas AAC; la adenilación de un grupo hidroxilo con nucleotidiltransferasa también conocidas como adeniltransferasas será ANT; y la fosforilación del grupo hidroxilo con

fosfonotransferasas se denomina APH. El sitio de acción de las enzimas en la molécula del aminoglucósido está denotado por un número en paréntesis. La caracterización posterior está dada por la adición de números romanos para diferenciar enzimas diferentes con acciones similares.

La mayoría de los genes que codifican para las Enzimas Modificadoras de Aminoglucósidos (EMA) son específicas de plásmidos y se conoce que son acarreadas por transposones. La transferencia por plásmidos puede llevarse a cabo por conjugación, transducción o transformación y un plásmido solo puede acarrear mas de uno. Poco común, la enzima es cromosómicamente específica y ésto ha sido descrito para especies de *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* y algunos estreptococos.

Las EMA parecen ser virtualmente intracelulares. Muy poco contenido enzimático o aminoglucósido modificado puede encontrarse en el exterior de la célula, ya que el fármaco en el exterior permanece activo. aunque la localización exacta de las EMA no ha sido determinada, se cree que estén estrechamente relacionadas con la membrana citoplásmica. La modificación del sustrato del aminoglucósido en este lugar pudiera conferir resistencia previniendo la unión a los sitios específicos de los ribosomas o mediante interferencia con la acumulación del aminoglucósido (8).

Un factor importante en la determinación del nivel de resistencia es la afinidad por la enzima modificadora; ésto es, si la enzima tiene una gran afinidad por un aminoglucósido determinado, entonces la inactivación de éste se logrará con bajas concentraciones enzimáticas.

La diferente distribución mundial de enzimas que modifican aminoglucósidos puede deberse en parte, por presión selectiva de antibióticos y tiene profundas implicaciones en la selección de estos fármacos en el medio hospitalario. Las APH (3') y las APH (3") se encuentran ampliamente distribuidas entre los gérmenes grampositivos y gram negativos en el mundo entero. En los Estados Unidos, la presencia de ANT (2") se asoció con varios brotes de resistencia nosocomial durante la década pasada. La AAC (6')-I es mas prevalente en el este de Asia. La AAC (3) se ha asociado a resistencia en Sudamérica, Europa Occidental y los Estados Unidos. Del grupo de las AAC, las AAC (6') poseen la habilidad de modificar la resistencia a gentamicina, netilmicina y amikacina y su actividad está codificada por 8 o mas genes. Las ANT (2") proveen resistencia a gentamicina, tobramicina y dibekacina con 3 genes codificadores. Las APH producen resistencia a paromomicina, neomicina y kanamicina.

Aun cuando cada brote de resistencia a amnioglucósidos sea particular en cada especie del género *Enterobacteriaceae*, la manera mas típica de diseminación ha sido primariamente la aparición de una cepa resistente de *Klebsiella pneumoniae* portadora del

plásmido con gen ANT (2") que se disemina a otras cepas de la especie y posteriormente a otras cepas de género *Enterobacteriaceae*.

Un aumento en la resistencia mediada por plásmidos ha sido notado recientemente en los enterococos, inicialmente en países en desarrollo y posteriormente en Europa y los Estados Unidos; los plásmidos portadores son heterogéneos. El interés clínico estriba en la frecuente cotransmisión de B-lactamasas que resultan en pérdida de la sinergia cuando se emplea terapia combinada. *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* se han tornado crecientemente resistentes a los aminoglucósidos debido a la diseminación inter e intraespecie de plásmidos.

El estudio sobre cepas resistentes antes de 1983 mostró un mecanismo único de resistencia. En revisiones actuales, la mayoría de las cepas manifiestan una combinación de varios mecanismos de resistencia, lo que postula que la presencia de genes de múltiple resistencia se encuentran en un solo integrón (5,9).

#### **ALTERACIONES RIBOSOMALES DE LOS SITIOS DE UNION**

Este tipo de resistencia es clínicamente raro. Se ha encontrado en cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a estreptomina y también a espectinomicina, y en los enterococos. A nivel de laboratorio se ha observado la mutación de la proteína S12 de

la subunidad 30S de la *E. coli* con resistencia de alto nivel a estreptomicina (9).

### ALTERACION EN LA CAPTACION O ACUMULACION DE AMINOGLUCOSIDOS

Los mutantes con alteraciones en la estructura de la membrana celular o el metabolismo pueden interferir con la acumulación del aminoglucósido. Se ha reconocido últimamente que las cepas resistentes por estos mecanismos a los aminoglucósidos existen en gérmenes gram negativos aerobios y estafilococos y por consiguientes tienen importancia clínica.

La mayoría de los microorganismos con resistencia intrínseca a los aminoglucósidos son incapaces de acumular suficiente antibiótico. Los anaerobios estrictos que respiran sin cadena de transporte de electrones, son incapaces de manejar las fases dependientes de energía de captación y por tanto no pueden mantener un adecuado potencial negativo interno. De manera similar, algunas bacterias fermentadoras como los estreptococos, pueden demostrar un bajo nivel de resistencia debido a sistemas incompletos de transporte de electrones. En algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistente, se han descrito alteraciones en los lipopolisacáridos de la membrana celular, y alteraciones similares han sido descritas en otros gérmenes, particularmente *Klebsiella pneumoniae*. Este tipo de resistencia está determinada cromosómicamente y no

transferible. Es estable in vitro e independiente de la exposición al fármaco (8).

Existe resistencia cruzada para todos los aminoglucósidos, pero el nivel es frecuentemente menor que el de modificación enzimática. La concentración de aminoglucósidos, in vitro, a 10 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM) previene la emergencia de cepas mutantes.

Las mutaciones cromosómicas bacterianas pueden resultar en defectos que alteren algún sitio de unión o el gradiente electroquímico con la consecuente alteración en la aceptación del fármaco. La emergencia de resistencia del *S. aureus* ha sido bien documentada cuando se usa monoterapia con aminoglucósidos. Los organismos resistentes tienen alteraciones en su potencial eléctrico transmembrana y/o en la cadena transportadora de electrones.

Una resistencia transitoria a los aminoglucósidos se observa posterior a una rápida infusión y alta concentración de aminoglucósidos a bacterias susceptibles. El estado refractario continúa mas allá del período postantibiótico hasta el tiempo de recrecimiento. Este fenómeno es reconocido como **resistencia adaptativa** mas que una emergencia de mutantes inestable. Se cree que es el resultado de una ruptura temporal de las proteínas captoras del aminoglucósido.

Las fases no dependientes de energía de la captación pueden generar resistencia debido a alteraciones en la permeabilidad, tales como alteraciones en los lipopolisacáridos de *P. aeruginosa* (9).

### **MECANISMOS DE RESISTENCIA A LAS QUINOLONAS**

Las quinolonas han sido ampliamente usadas en el tratamiento de padecimientos infecciosos. El ácido nalidíxico, la primera quinolona, fue rápidamente sustituida debido a su espectro estrecho de actividad y emergencia rápida de resistencia clínica. Las nuevas quinolonas introducidas en los 80's son potencialmente superiores tanto en su potencial como en su espectro antibacteriano ya que no solo son activos contra gérmenes gram negativos, sino también contra gérmenes gram positivos como el *S. aureus*, y bacterias intracelulares como rickettsias o mycobacterias. El mecanismo de acción de estos fármacos es la inhibición de las acciones de la DNA-girasa, tales como el superenrollamiento y la replicación del DNA. La DNA-girasa es una enzima tetramérica,  $A_2B_2$ , y se reconoce también como una topoisomerasa II, esencial para la replicación y expresión genética, y además en la recombinación y conjugación .

La resistencia a las quinolonas es un fenómeno que ha empezado a preocupar debido al rápido incremento de ésta en diversas unidades hospitalarias. Es debida principalmente a mutación en los cromosomas y no se ha reportado resistencia mediada por plásmidos

o transposones, aunque se ha determinado bajo condiciones de laboratorio que las quinolonas promueven la cura de plásmidos en las bacterias. Aun cuando algunas quinolonas son metabolizadas y modificadas en las células humanas, todavía no se ha encontrado evidencia de modificación o desactivación bacteriana como mecanismos de defensa de estos compuestos (10,11).

Los mecanismos por los cuales las bacterias se han hecho resistentes a estos fármacos incluyen una disminución en la permeabilidad de la membrana o captación del fármaco, una promoción activa del antibiótico al exterior (eflujo), o una disminución o pérdida de la afinidad del fármaco por la DNA-girasa.

Los estudios de frecuencia de selección de la resistencia a quinolonas por especies bacterianas incluyendo a aquellas del género *Enterobacteriaceae* y *S. aureus*, muestran diferencias importantes entre las nuevas quinolonas y el ácido nalidíxico. La resistencia espontánea de alto nivel al ácido nalidíxico es seleccionada en un paso simple a una frecuencia de  $10^{-7}$ . En contraste, solo un bajo nivel de resistencia a las quinolonas es seleccionado en un paso simple a una frecuencia de  $10^{-9}$  a  $<10^{-10}$ . Para concentraciones mas allá de las CIM, ninguna bacteria resistente es típicamente seleccionada en un paso simple. Para *Pseudomonas aeruginosa*, la frecuencia de mutaciones para resistencia a quinolonas es frecuentemente 1 000 veces mas común que con *E. coli* y otras bacterias. Las cepas de una variedad de especies bacterianas altamente resistentes a las nuevas

quinolonas pueden seleccionarse por una exposición seriada a concentraciones cada vez mayores del fármaco. Estas cepas altamente resistentes mostraron resistencia cruzada a otras quinolonas y, en algunos casos, un bajo nivel de resistencia a otros agentes bacterianos no relacionados estructuralmente.

Diversos autores han demostrado mutaciones de punto en los genes estructurales de la subunidad A (gyr A) de la girasa como responsable de la resistencia adquirida de diferentes cepas de *E. coli* tanto in vitro como in vivo. Otras bacterias comprobadas en este sentido han sido *E. cloacae*, *S. marcescens*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *S. epidermidis*, y se demostró la resistencia combinada con alteraciones en la permeabilidad por expresión de moléculas de bajo peso molecular de las proteínas de la membrana externa (Omp C y Omp F) a diversas quinolonas como Rufloxacin, Ofloxacin, Fleroxacin y otro compuesto denominado como MF961. Otras bacterias con mecanismos combinados son *C. freundii* y *S. paratyphi* (12-13).

La selección de resistencia a antibióticos no relacionados estructuralmente con las quinolonas pueden hacer resistencia a éstas. Se ha descrito que mutantes ampicilino-resistentes de *S. paratyphi* fueron encontrados también resistentes a quinolonas, B-lactámicos, aminoglucósidos, cloramfenicol y tetraciclinas. Estos mutantes exhibieron reducción en las 3 proteínas de la membrana externa, alteración en los LPS, detrimento en la acumulación de norfloxacin y pérdida de la invasividad bacteriana (14).

Se ha determinado que ciertas condiciones disminuyen la potencia de las quinolonas in vitro. La disminución en la susceptibilidad para muchas nuevas quinolonas está asociada a concentraciones elevadas de Mg y pH ácido; el efecto antagonista de la orina resulta de la combinación de un pH ácido y un incremento de las concentraciones de Mg. El pH ácido disminuye la actividad de las quinolonas que contienen un anillo piperazilínico (C7), pero aumentan la actividad del ácido nalidíxico. La cantidad del inóculo tiende a afectar mínimamente la actividad de estos fármacos in vitro.

Aun cuando la emergencia de resistencia a las quinolonas había sido reportada en menos de 2% para los pacientes tratados por Infección de Vías Urinarias no complicada, los reportes mas recientes sobre un incremento en las diversas cepas, incluso a nuevas quinolonas por diversos mecanismos han aparecido (11-16).

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia bacteriana es un fenómeno que ocurre día a día en el mundo entero. Esto es debido al uso indiscriminado de los antimicrobianos y al poco control que se tiene en la prescripción y abastecimiento de éstos tanto en el medio privado como en los hospitales. El empirismo usado en la prescripción sin tener una base fidedigna para continuar o modificar el tratamiento inicial aunado a la influencia comercial que es ejercida por la industria farmacéutica, conllevan al médico a una anarquía total en cuanto a su uso y orillan al médico a olvidar los conceptos básicos de farmacología, con lo que inducen patrones de resistencia en diversos gérmenes quienes otrora fueran sensibles a los fármacos empleados. En el Hospital General de México se han identificado 3 grupos de fármacos mayormente usados a saber: Beta Lactámicos, Aminoglucósidos y Quinolonas, por lo que el estudio propuesto fue el de analizar los patrones de resistencia a estos fármacos tanto en la flora comunitaria como en la flora nosocomial, en un período de 12 meses que abarcó desde enero hasta diciembre de 1993.

### **III. JUSTIFICACION**

La realización del estudio ha permitido conocer la flora patógena comunitaria y nosocomial mas común en el paciente que acude a consulta y/o es atendido en los diversos servicios del Hospital General de México, así como también el índice de resistencia desarrollado por ésta a los tres grupos de antimicrobianos propuestos como son los B-lactámicos, los Aminoglucósidos y las Quinolonas.

#### **IV. OBJETIVOS**

- A. Conocer la flora patógena, tanto comunitaria como nosocomial, de los pacientes que son atendidos en los diversos servicios del Hospital General de México en un análisis de los reportes de laboratorio durante el período comprendido de enero a diciembre de 1993.**
  
- B. Identificar los diversos porcentajes de resistencia de la flora patógena comunitaria y nosocomial encontrada para los grupos de antimicrobianos propuestos, tomando en cuenta en cada uno de ellos, solo un número representativo de fármacos y no en sí a todos los representantes del grupo.**

## **V. MATERIAL Y METODOS.**

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico y cualitativo mediante la revisión de los reportes de cultivos asentados en las libretas del área de Bacteriología de los Laboratorios Centrales del Hospital General de México en un período de 12 meses comprendido de enero a diciembre de 1993.

Como criterios de inclusión al estudio se tomaron:

- A.** Número de Unidades Formadoras de Colonias superior a 50 000.
- B.** Sensibilidad probada a cuando menos dos antibióticos representativos de cada grupo de estudio por cualquier método de sensibilidad ya sea automatizado, Kirby-Bauer o dilución en agar.
- C.** Cualquier muestra de líquidos corporales, órgano o instrumentos usados en pacientes con fines diagnóstico-terapéuticos (catéteres).

Los gérmenes encontrados fueron agrupados en familias, géneros y especies de acuerdo con las clasificaciones vigentes del CDC y Ewing. Se determinó la procedencia de la muestra como comunitaria o nosocomial de acuerdo a los índices referidos en las libretas para tal efecto, y en cada análisis se agruparon los gérmenes tanto de manera

general como por separado y se realizó estudio comparativo. Asimismo se agrupó a cada grupo de gérmenes patógenos de acuerdo a la procedencia de la muestra ( ej. exudado faríngeo, urocultivo, mielocultivo, etc.).

Se analizaron la sensibilidad y resistencia de los gérmenes encontrados a 20 fármacos B-lactámicos incluyendo 3 que contienen inhibidores de B-lactamasas, 5 aminoglucósidos y 4 quinolonas (Cuadros 5A y 5B). Estas determinaciones fueron realizadas por 3 métodos como dilución en agar, cuya concentraciones se muestran en el cuadro 6 para los antimicrobianos probados (17), sensidiscos o Kirby-Bauer cuya concentración es standard a 30 mcg/ml, y por métodos automatizados como Bactec NR-730 y Baxter. Las mediciones se realizaron variablemente por cualquiera de los métodos señalados de acuerdo al presupuesto para reactivos.

Todos los datos obtenidos de las libretas fueron asentados en un formato de Recolección de Datos (Anexo 1) para los cultivos positivos y posteriormente vaciados a una base de datos del programa FOXPRO 2 ( 1989-1992 Microsoft Corporation. Worldwide Edition. Serial IXD331912 ). Una vez vaciados los datos en la base, se separamos y analizaron los géneros y especies en un Concentrado General de Especies Aisladas en Flora Nosocomial y Comunitaria (Anexo 2), y nuevamente se agruparon en otro concentrados en otro concentrado de Especies Aisladas de Acuerdo al Sitio de Cultivo (Anexo 3). El análisis estadístico se realizó por determinación de líneas de

## ANTIMICROBIANOS PROBADOS $\beta$ -LACTAMICOS

---

PENICILINAS	CEFALOSPORINAS	MONOBACTAMICOS Y CARBAPENEMS	INHIBIDORES DE B--LACTAMASAS
AMPICILINA	CEFALOTINA	AZTREONAM	AMPICILINA SULBACTAM
DICLOXACILINA	CEFADROXILO	IMIPENEM	AMOXICILINA CLAVULANATO
AMOXICILINA	CEFAZOLINA		TICARCILINA CLAVULANATO
CARBENICILINA	CEFOTETAN		
PIPERACILINA	CEFUROXIMA		
TICARCILINA	CEFOPERAZONA		
	CEFOTAXIMA		
	CEFTAZIDIMA		
	CEFTRIAXONA		

CUADRO 5 (A)

# **ANTIMICROBIANOS PROBADOS**

---

<b>AMINOGLUCOSIDOS</b>	<b>QUINOLONAS</b>
<b>GENTAMICINA</b>	<b>PEFLOXACINA</b>
<b>KANAMICINA</b>	<b>CIPROFLOXACINA</b>
<b>AMIKACINA</b>	<b>OFLOXACINA</b>
<b>TOBRAMICINA</b>	<b>NORFLOXACINA</b>
<b>NETILMICINA</b>	

**CUADRO 5 (B)**

**NORMATIZACIONES INTERPRETATIVAS DE LA MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )**

<b>FARMACO</b>	<b>SENSIBLE</b>	<b>MODERADO</b>	<b>RESISTENTE</b>
<b>CEFAMANDOL</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>32</b>
<b>CEFUROXIMA</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>32</b>
<b>CEFOPERAZONA</b>	<b>16</b>	<b>32</b>	<b>64</b>
<b>CEFTAZIDIMA</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>32</b>
<b>CEFOTAXIMA</b>	<b>8</b>	<b>16-32</b>	<b>64</b>
<b>CEFTRIAXONA</b>	<b>8</b>	<b>16-32</b>	<b>64</b>
<b>AZTREONAM</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>32</b>
<b>IMIPENEM</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>16</b>
<b>AMIKACINA</b>	<b>16</b>	<b>32</b>	<b>64</b>
<b>GENTAMICINA</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>16</b>
<b>TOBRAMICINA</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>16</b>
<b>KANAMICINA</b>	<b>16</b>	<b>32</b>	<b>64</b>
<b>NETILMICINA</b>	<b>4</b>	<b>8-16</b>	<b>32</b>
<b>NORFLOXACINA</b>	<b>4</b>	<b>-</b>	<b>32</b>

CUADRO 6 (CONT.)

<b>NORMATIZACIONES INTERPRETATIVAS DE LA MIC (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>
--

FARMACO	SENSIBLE	MODERADO	RESISTENTE
AMPICILINA vs. Enterobacteriaceae	8	16	32
AMPICILINA vs. estafilococos	0.25	-	0.5
AMPICILINA vs. Haemophilus	2.0	-	4.0
CARBENICILINA vs. Enterobacteriaceae	16	32	64
CARBENICILINA vs. Pseudomonas	128	-	256
AMOXICILINA/CLAVULANATO vs. Haemophilus y estafilococos	4/2	-	8/4
PIPERACILINA	16	32-64	128
TICARCILINA	16	32-64	128
TICARCILINA/CLAVULANATO	16	32-64	128
CEFAZOLINA	8	16	32
CEFOTETAN	16	32	64

CUADRO 6

frecuencia mediante el programa EPINFO ( Epi Info Versión 5.01 - Octubre 1990. Software de dominio público para Epidemiología y Vigilancia ) y las gráficas realizadas por medio del programa Harvard Graphics 3.0 (Copyright 1991. Software Publishing Corporation. 1991 Bitstream Inc.).

## VI. RESULTADOS

Se revisaron un total de 12 553 resultados de cultivo de los cuales 2 984 fueron tomados como patógenos y reunían los criterios de inclusión al trabajo.

El origen de las muestras fueron clasificadas en 3 grandes categorías: Líquidos y Secreciones Corporales, Organos, y Materiales Ajenos al Organismo con fines terapéuticos (Cuadro 3).

Los gérmenes aislados se determinaron como flora comunitaria o nosocomial de acuerdo a la procedencia de la muestra y el registro asentado en la libreta base. El porcentaje global de muestras con infección comunitaria fue de 78.0% (2328) y de 22 % (656) para las nosocomiales (Gráfica 1).

En cuanto a los gérmenes aislados, predominaron los gram negativos y de éstos, las enterobacterias. Solo los géneros *Staphylococcus* y *Micrococcus* se aislaron como gérmenes gram positivos aerobios y el género *Lactobacillus* como anaerobio gram negativo. De las especies de gérmenes gram negativos, la familia *Enterobacteriaceae* fue agrupada tomando como base la clasificación de Ewing (1986) haciendo un total de 7 tribus con 13 géneros y 38 especies; el resto de las especies de gram negativos fueron clasificadas de acuerdo a las clasificaciones de los Centros para Control de Enfermedades

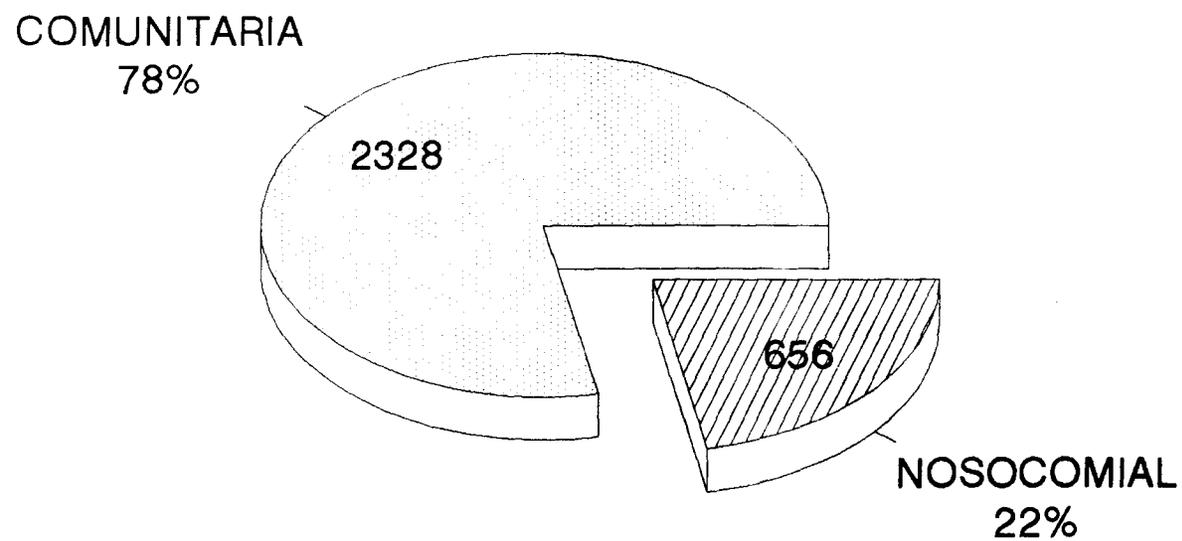
# SITIOS DE CULTIVO

<b>ORGANOS</b>	<b>LIQUIDOS Y SECRECIONES CORPORALES</b>	<b>MATERIAL EXTRAÑO</b>
VAGINA	ORINA	SONDA FOLEY
FARINGE	EXCREMENTO	PENROSE
NARIZ	LCR	LINEA ARTERIAL
OIDO	ABSCESOS	SARATOGA
OJO	ESPUTO	CATETER
TEJIDOS BLANDOS	H. QUIRURGICA	CANULA ENDOTRAQUEAL
MAMA	EMPIEMA	
OMBLIGO	L. BRONQUIAL	
MEDULA OSEA	SEMEN	
SANGRE	S. TRAQUEAL	
ENDOMETRIO	ASCITIS	
URETRA	BILIS	
PROSTATA	L. PLEURAL	
	L. ABDOMINAL	
	L. ARTICULAR	

CUADRO 3

## FRECUENCIA DE AISLAMIENTOS POR TIPO DE INFECCION

---



GRAFICA 1

y Prevención (CDC) (18) en No Fermentadores y Fermentadores (19,20) con un total de 3 géneros y 8 especies para los primeros, y 2 géneros con una especie cada una para los últimos señalados (Cuadro 4).

El número total de cepas aisladas de *Staphylococcus aureus* fue de 502, con un predominio de cepas comunitarias (92.2 %) contra solo 7.8 % de cepas nosocomiales (Tabla 1). Algunos géneros bacterianos como *Shigella* (Tabla 3); *Yersinia* y *Kluyvera* (Tabla 13); y *Vibrio* y *Aeromonas* (Tabla 16) solo fueron reportados como flora comunitaria. Otros, como *Salmonella sp.* fueron determinados en dos ocasiones como flora nosocomial (Tabla 5). Seis géneros bacterianos fueron encontrados como estadísticamente significativos por el número de aislamientos referidos. Estos son, en orden decreciente y tomando en cuenta la suma total de cepas comunitarias y hospitalarias, *Escherichia* con 1173 (39.8 %); *Klebsiella* con 542 (15.1 %); *Staphylococcus* con 508 (17.0 %); *Proteus* 232 (7.7 %); *Enterobacter* 150 (5.0 %); y *Pseudomonas* 126 (4.2 %). Dentro de éstas, tanto las cepas comunitarias como nosocomiales de *Escherichia* fueron las predominantes sobre las demás (Tabla 18). El resto de las cepas aisladas tuvieron porcentajes por debajo del 4 %; solo algunas de éstas últimas serán analizadas en la discusión (Tablas 1,2,4,6,9,11,12,14,15 y 17).

En cuanto a los aislamientos en Líquidos y Secreciones Corporales (LSC), por número total se determinaron Orina con 981 (32.8 %), Excremento con 138 (4.6 %);

# ESPECIES AISLADAS DE CULTIVOS

---

- ▶ **COCOS GRAM POSITIVOS**
  - + *Staphylococcus aureus*
  - + *Staphylococcus epidermidis*
  - + *Staphylococcus simulans*
  - + *Staphylococcus sciuri*
  - + *Micrococcus sp.*
  
- ▶ **BACILOS GRAM NEGATIVOS**
  - \* **FAMILIA ENTEROBACTERIACEA**
    - **TRIBU: Escherichiae**
      - GENERO I: + *Escherichia*
        - + *Escherichia coli*
        - + *Escherichia coli enteropat6gena*
        - + *Escherichia vulneris*
  
      - GENERO II: + *Shigella*
        - + *Shigella sp.*
        - + *Shigella dysenteriae*
        - + *Shigella sonnei*
        - + *Shigella flexneri*
  
    - **TRIBU: Edwardsiellae**
      - GENERO I: + *Edwardsiella*
        - + *Edwardsiella sp.*
        - + *Edwardsiella ictaluri*

CUADRO 4

# ESPECIES AISLADAS DE CULTIVOS

---

- ▶ **-TRIBU III: Salmonellae**  
**GENERO I: Salmonella sp.**
  - Salmonella enterica var. enteritidis**
  - Salmonella enterica var. arizonae**
  - Salmonella enterica var. typhi**
  - Salmonella enterica var. polivalente AEq**
  
- ▶ **-TRIBU IV: Citrobacterae**  
**GENERO I: Citrobacter**
  - Citrobacter sp.**
  - Citrobacter freundii**
  - Citrobacter diversus**
  
- ▶ **-TRIBU V: Klebsiellae**  
**GENERO I: Klebsiella sp.**
  - Klebsiella pneumoniae**
  - Klebsiella ozaenae**
  - Klebsiella oxytoca**
  - Klebsiella rhinoscleromatis**
  
- ▶ **GENERO II: Enterobacter**
  - Enterobacter agglomerans**
  - Enterobacter cloacae**
  - Enterobacter aerogenes**
  - Enterobacter hertmanii**

CUADRO 4 (cont.)

# ESPECIES AISLADAS DE CULTIVOS

---

- ▶ **GENERO IV: Serratia**  
**Serratia marcescens**  
**Serratia liquefaciens**  
**Serratia odorifera**
  
- ▶ **-TRIBU VI: Proteeae**  
**GENERO I: Proteus vulgaris**  
**Proteus mirabilis**  
**Proteus penneri**
  
- ▶ **GENERO II: Morganella**  
**Morganella morganii**  
**Morganella paratyphi**
  
- ▶ **GENERO III: Providencia**  
**Providencia rettgeri**  
**Providencia rustiglanii**
  
- ▶ **-TRIBU VII: Yersinia**  
**GENERO I: Yersinia**  
**Yersinia enterocolitica**
  
- ▶ **OTROS GENEROS:**  
**GENERO: Kluyvera**  
**Kluyvera sp.**

CUADRO 4 (cont.)

# ESPECIES AISLADAS DE CULTIVOS

---

▶ **\* NO FERMENTADORES**

**GENERO: Pseudomonas**

**Pseudomonas sp.**

**Pseudomonas aeruginosa**

**Pseudomonas cepacia**

**Pseudomonas fluorescens putida**

**Pseudomonas vesicularis**

**GENERO: Xanthomonas**

**Xanthomonas maltophilia**

**GENERO: Acinetobacter**

**Acinetobacter calcoaceticus var. iwoffii**

**Acinetobacter calcoaceticus var. baumannii**

▶ **\* FERMENTADORES**

**GENERO: Vibrio**

**Vibrio cholerae**

**GENERO: Aeromonas**

**Aeromonas sobria**

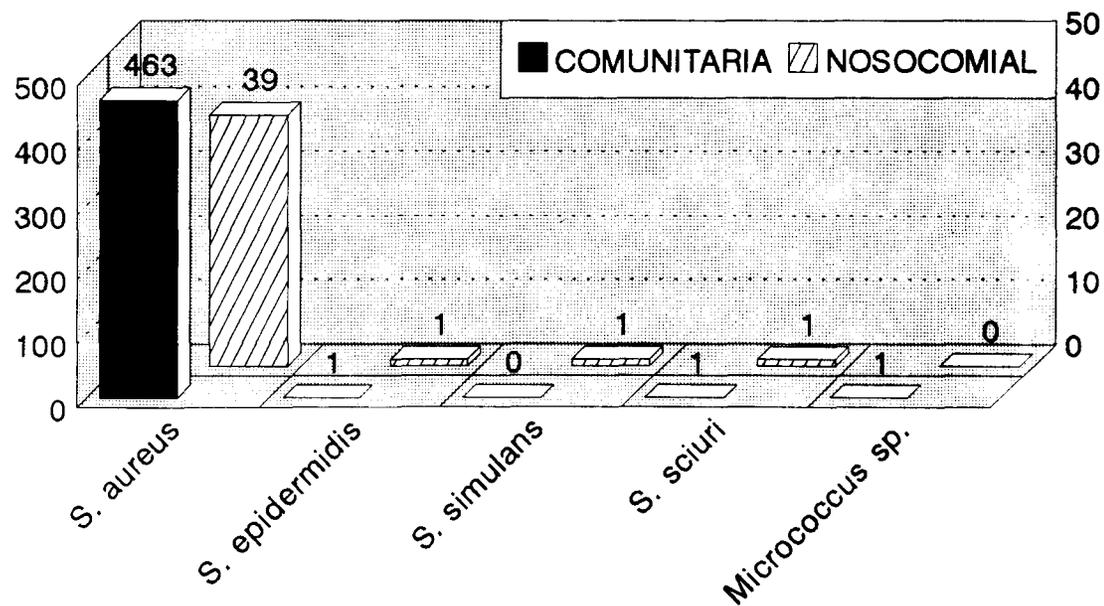
▶ **BACILOS ANAEROBIOS GRAM POSITIVOS NO ESPORULADOS**

**GENERO: Lactobacillus**

**Lactobacillus cateniforme**

CUADRO 4. TOMADO Y ADAPTADO DE: Koneman EW, Allen SD, Dowell VR, Janda WM, Sommers HM, Winn WC, editores. Diagnóstico microbiológico. 1992.

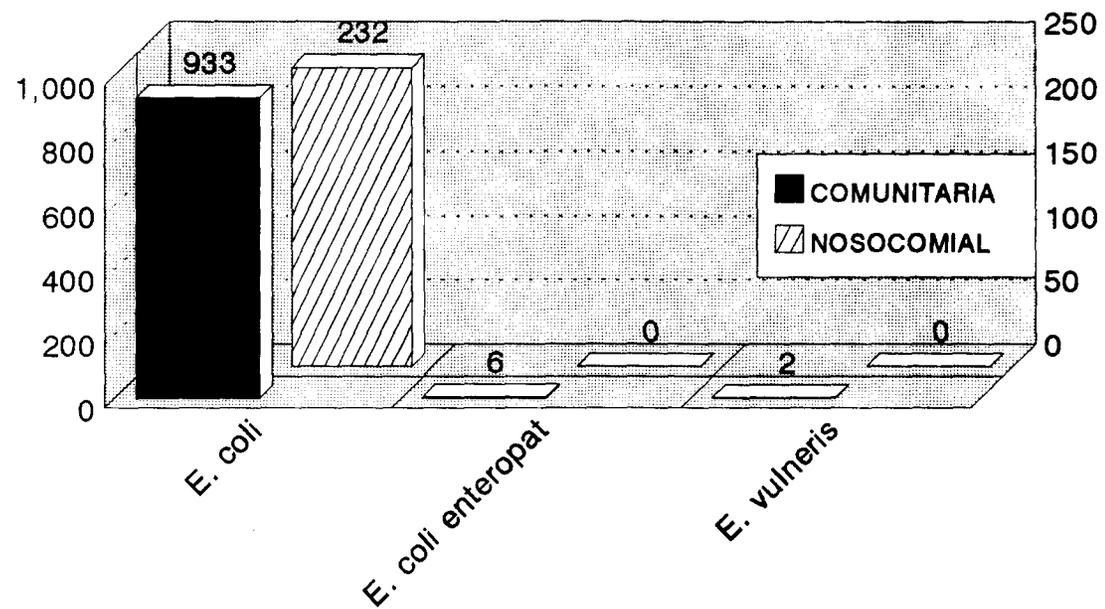
# GERMENES GRAM POSITIVOS AISLADOS



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 1

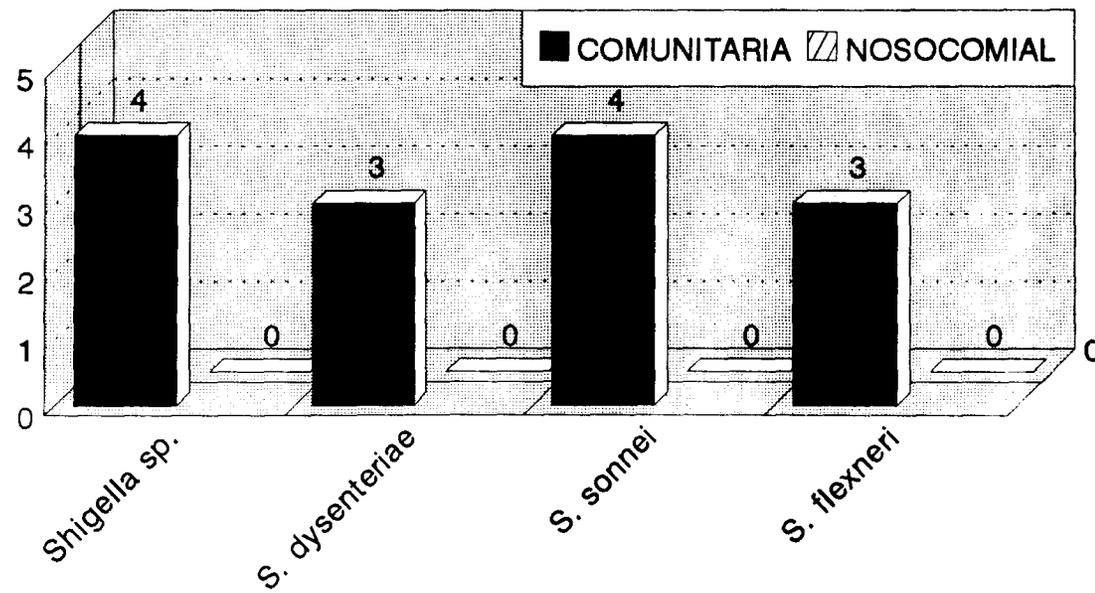
# GRAM NEGATIVOS GENERO Escherichia



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 2

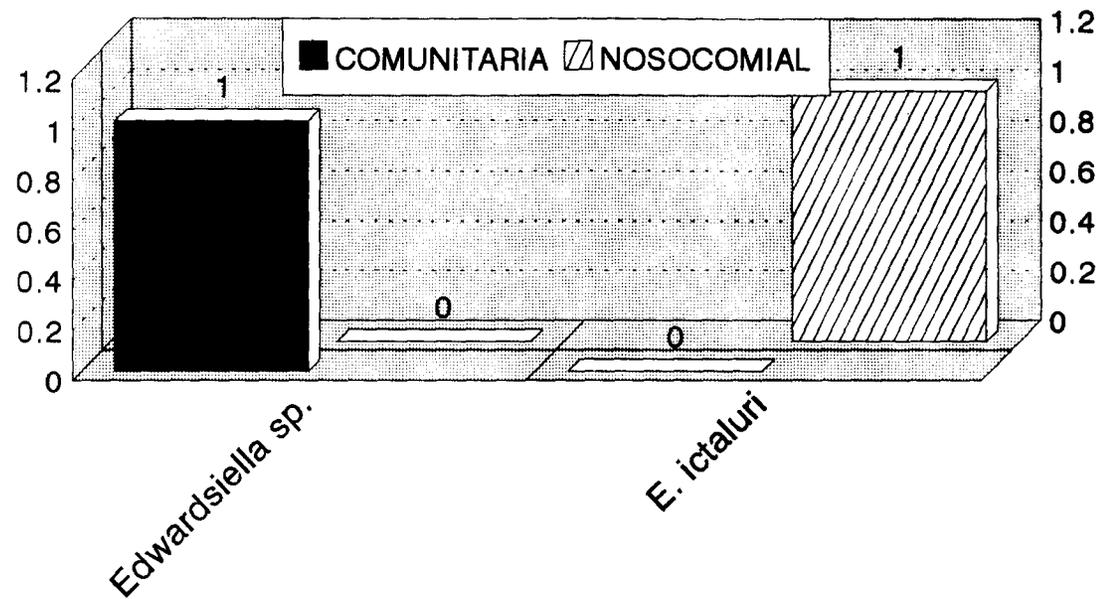
# GRAM NEGATIVOS GENERO Shigella



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 3

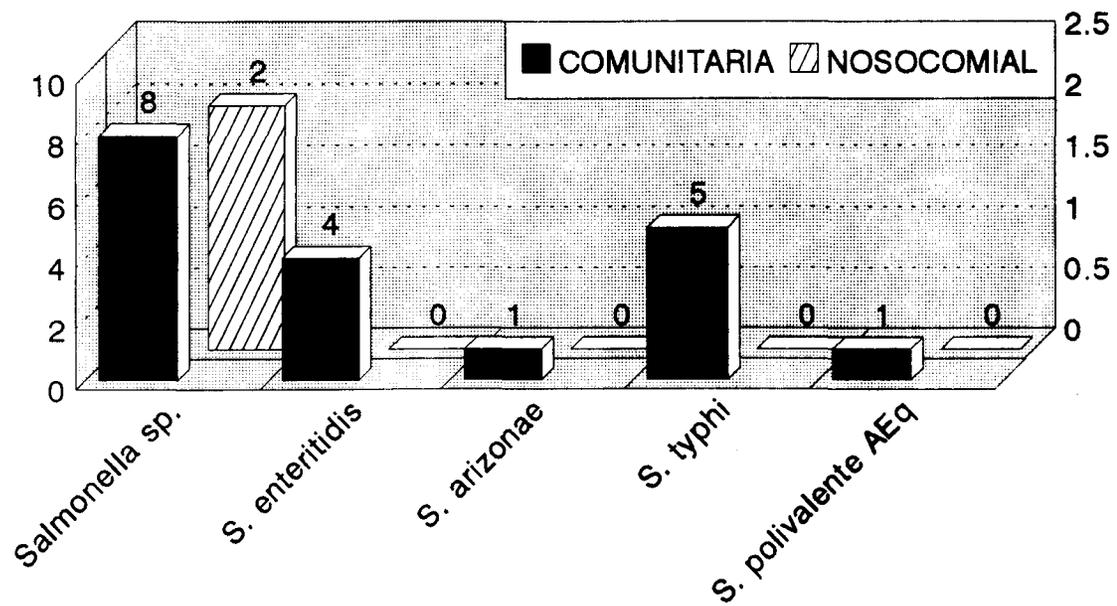
# GRAM NEGATIVOS GENERO Edwardsiella



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 4

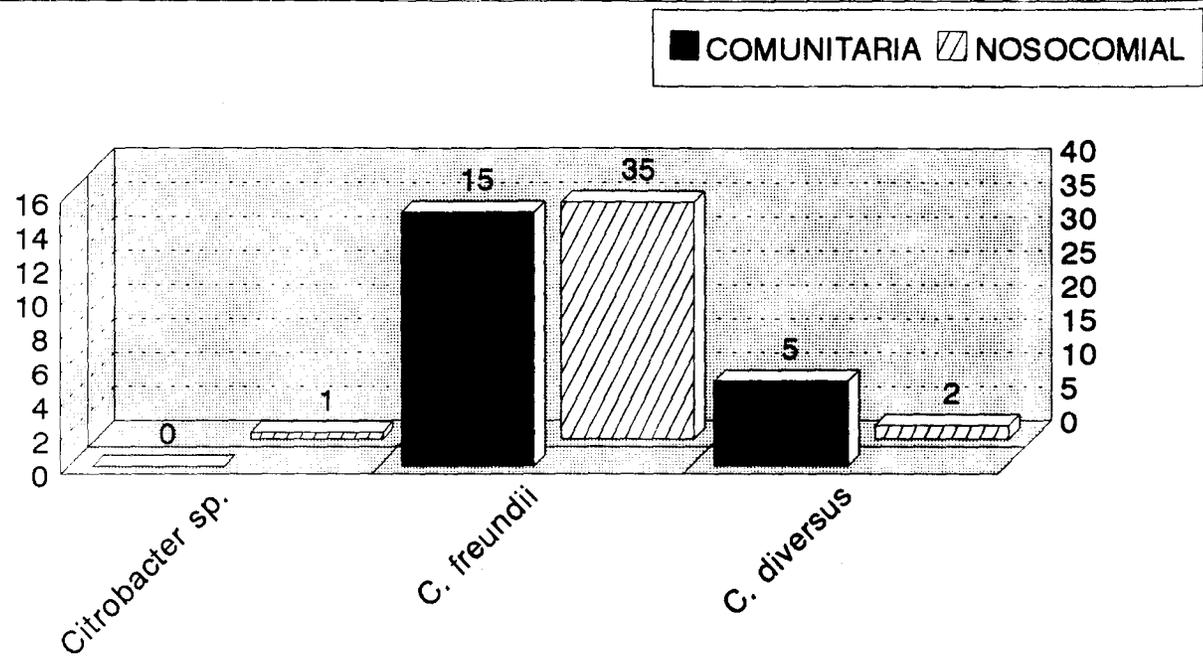
# GRAM NEGATIVOS GENERO Salmonella



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 5

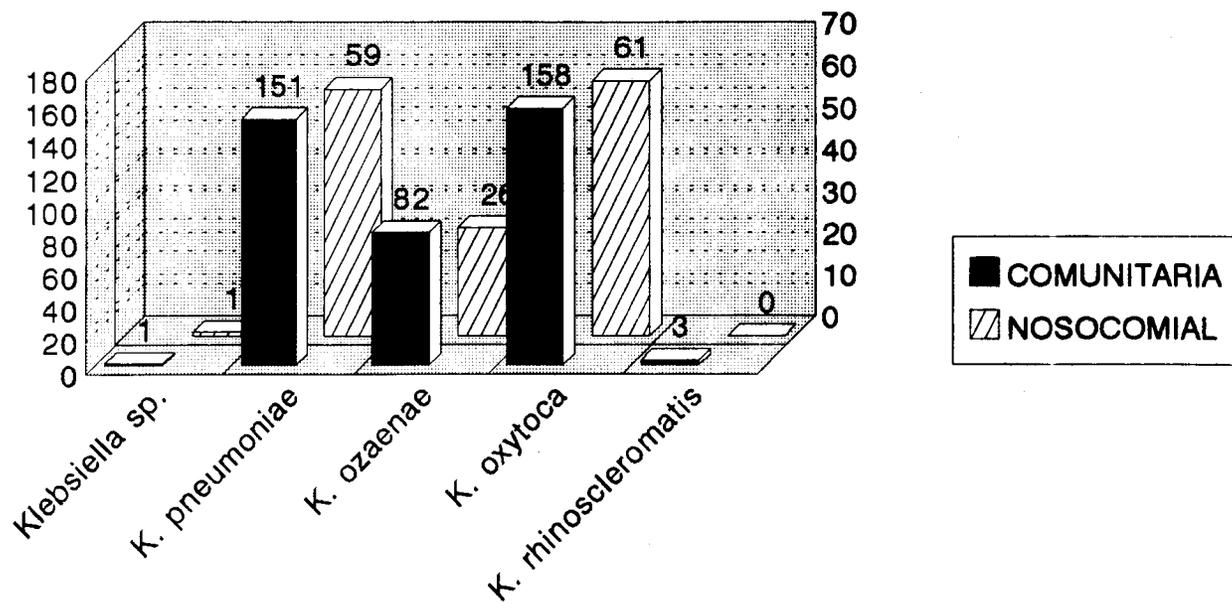
# GRAM NEGATIVOS GENERO Citrobacter



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 6

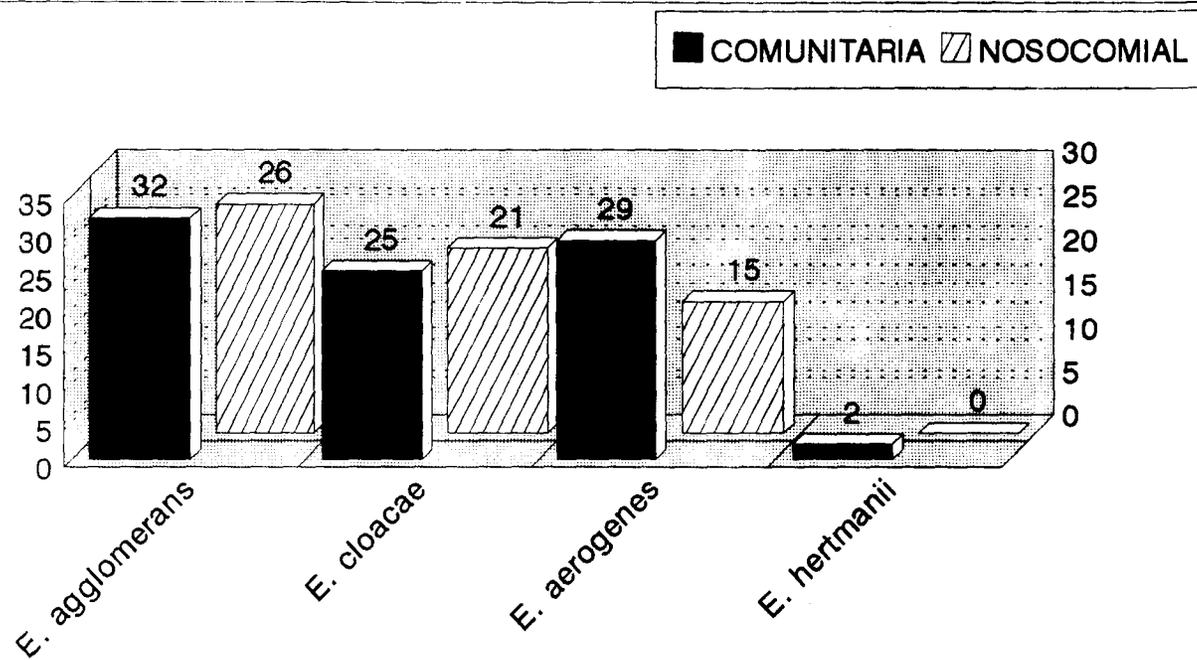
# GRAM NEGATIVOS GENERO Klebsiella



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 7

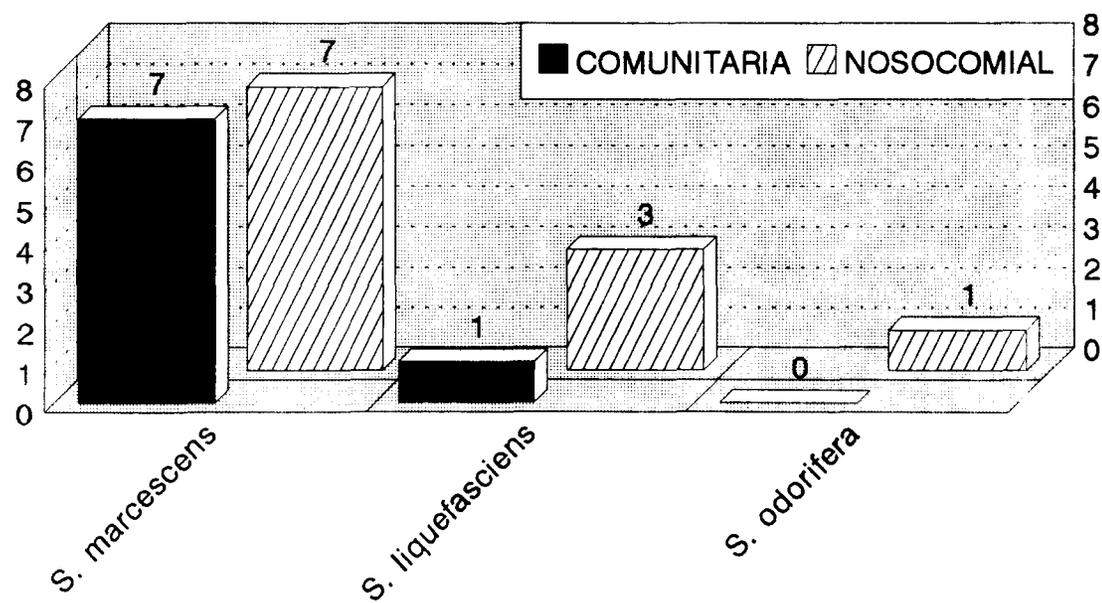
# GRAM NEGATIVOS GENERO Enterobacter



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 8

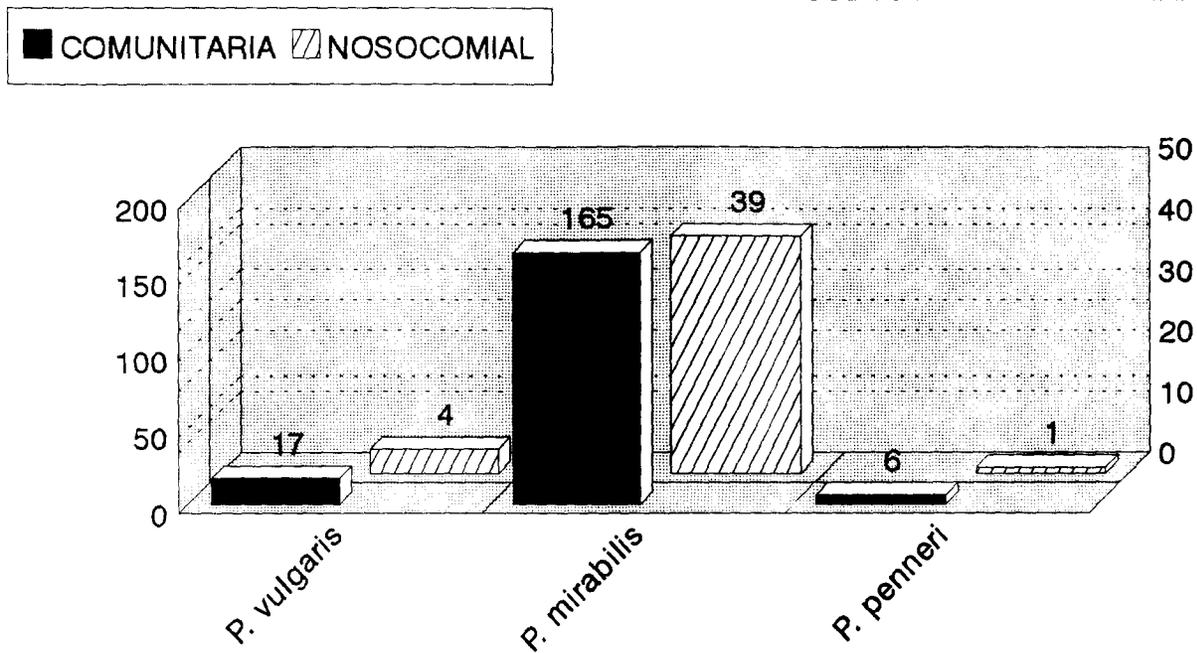
# GRAM NEGATIVOS GENERO Serratia



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 9

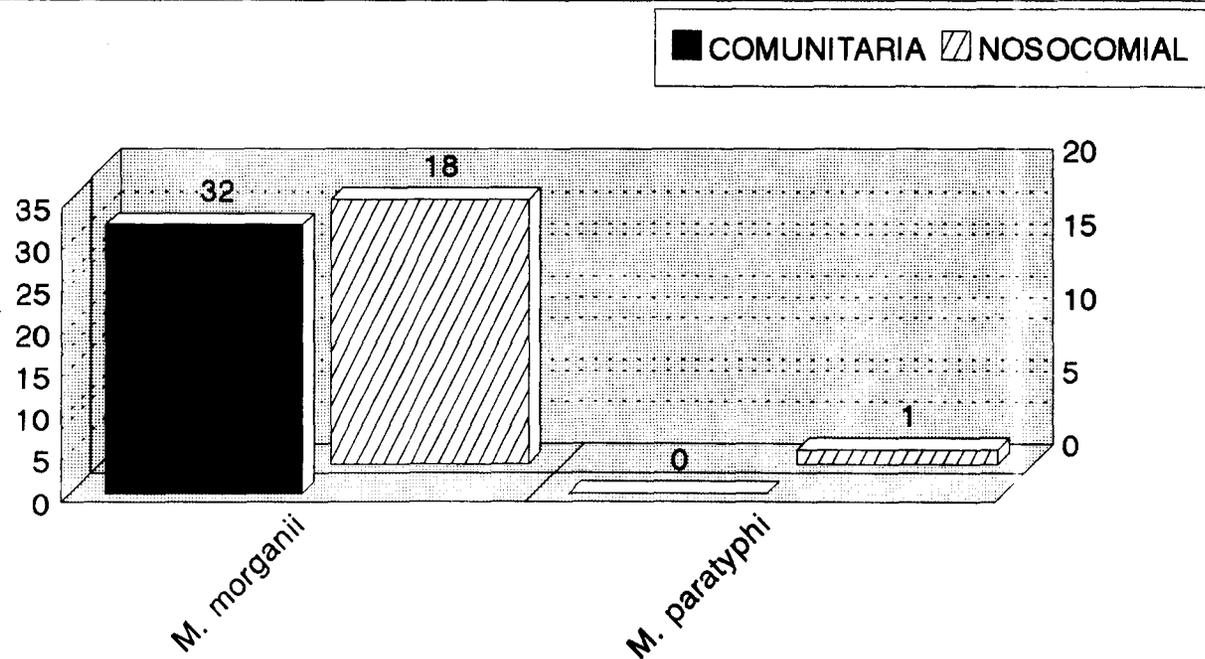
# GRAM NEGATIVOS GENERO Proteus



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 10

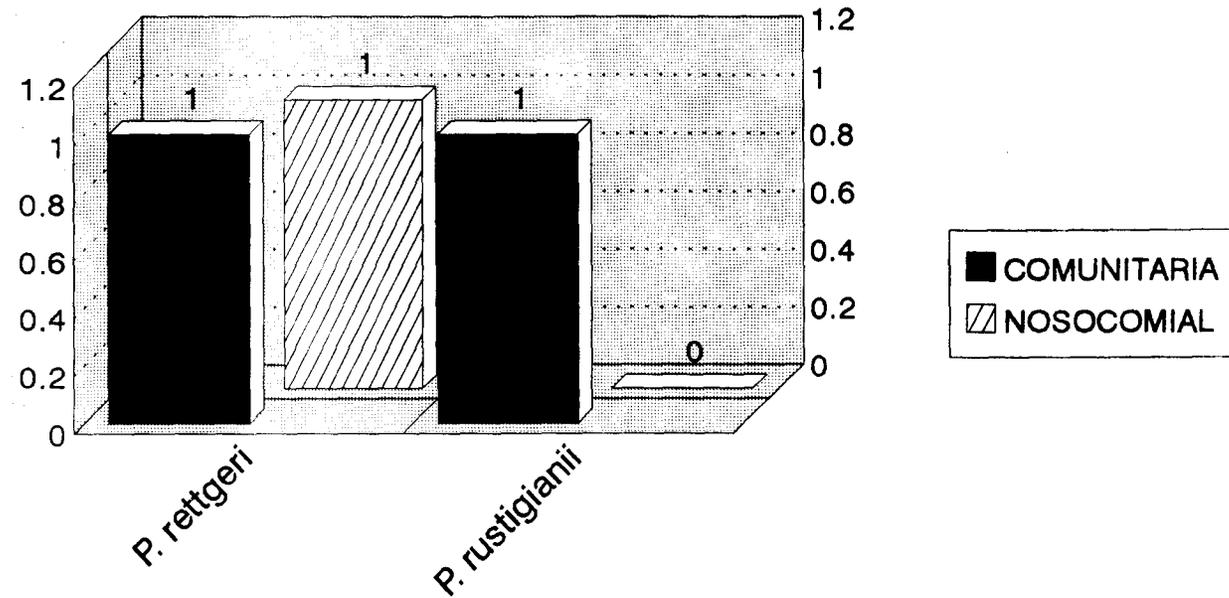
# GRAM NEGATIVOS GENERO Morganella



FUENTE: HOJA DE CONTROL DE DATOS

TABLA 11

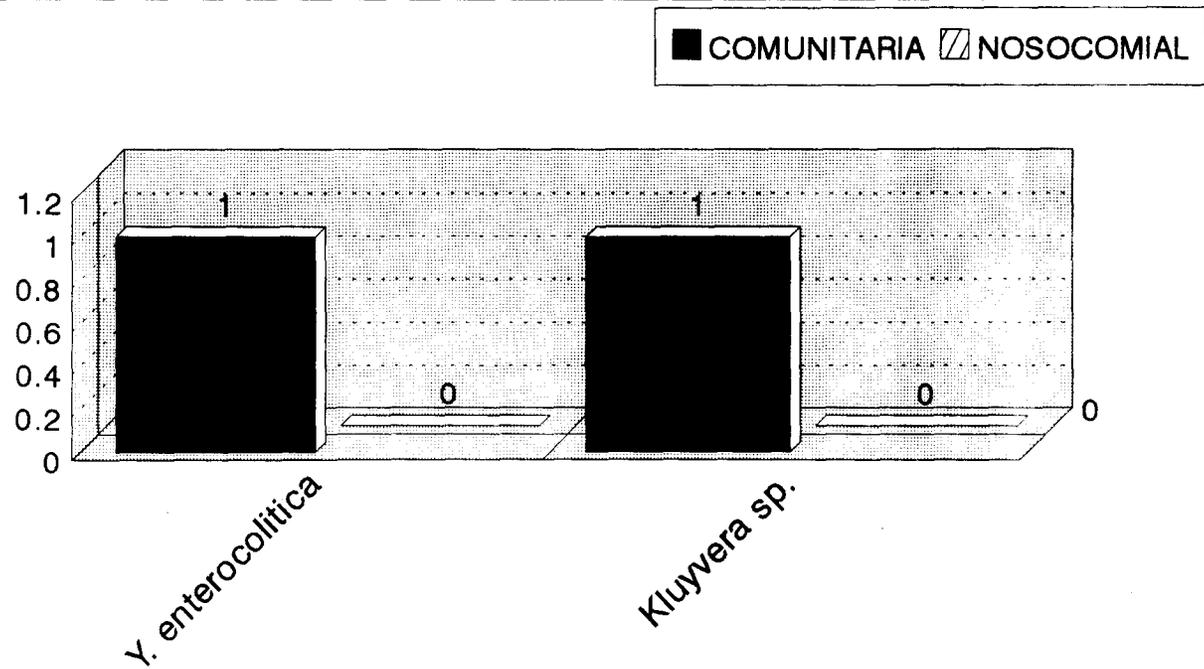
# GRAM NEGATIVOS GENERO Providencia



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 12

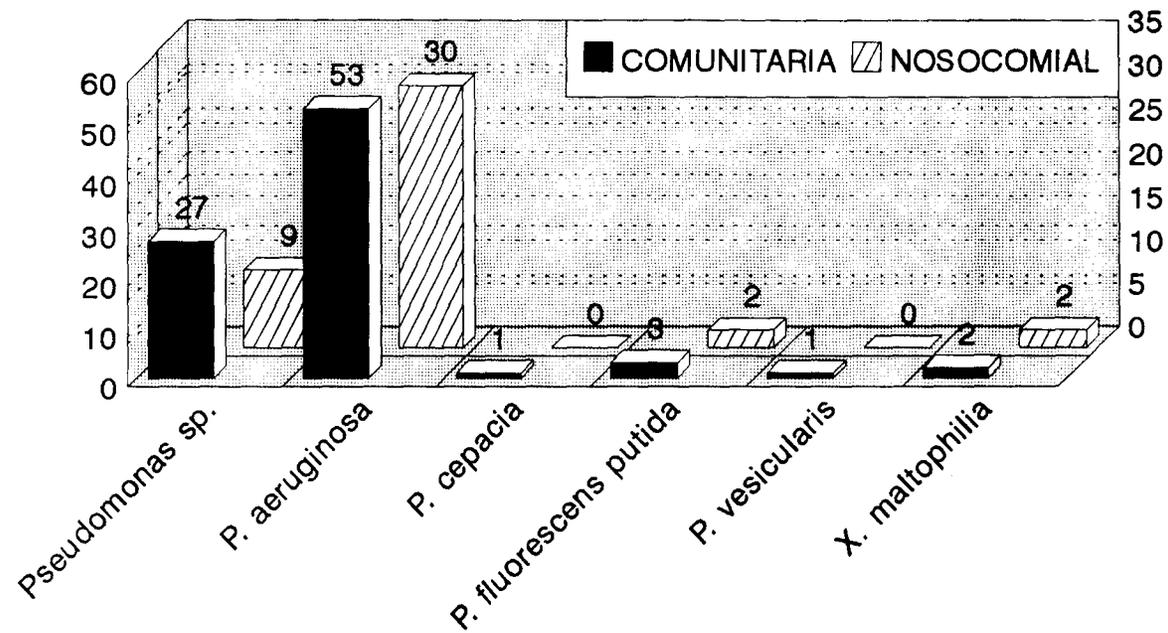
## GRAM NEGATIVOS GENEROS Yersinia y Kluyvera



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 13

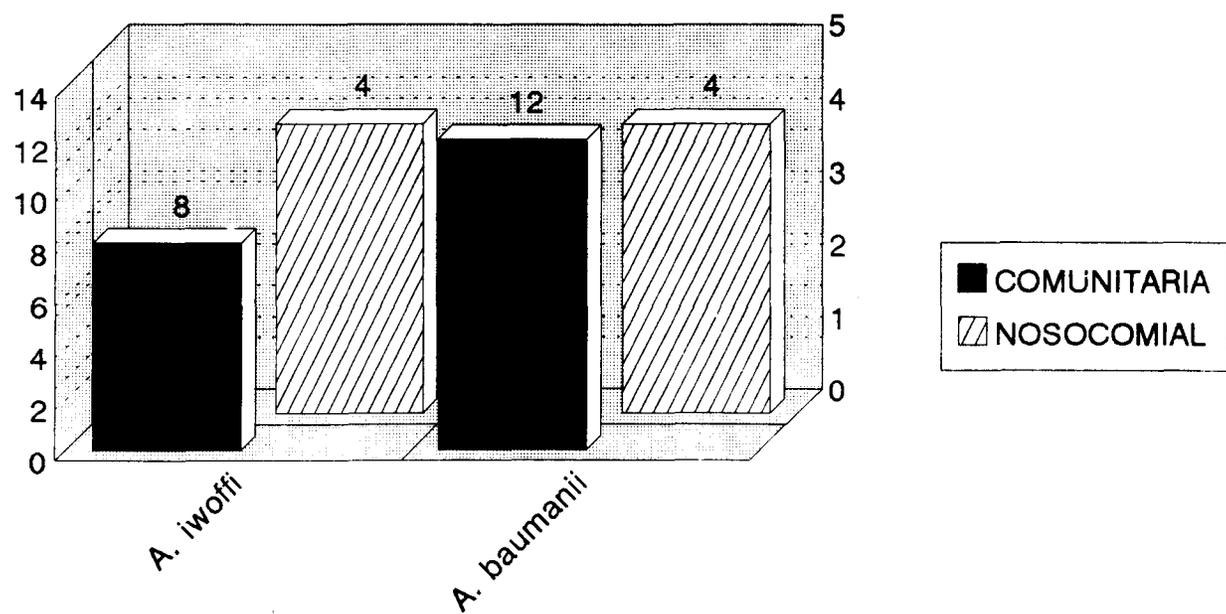
## GRAM NEGATIVOS GENEROS Pseudomonas y Xanthomonas



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 14

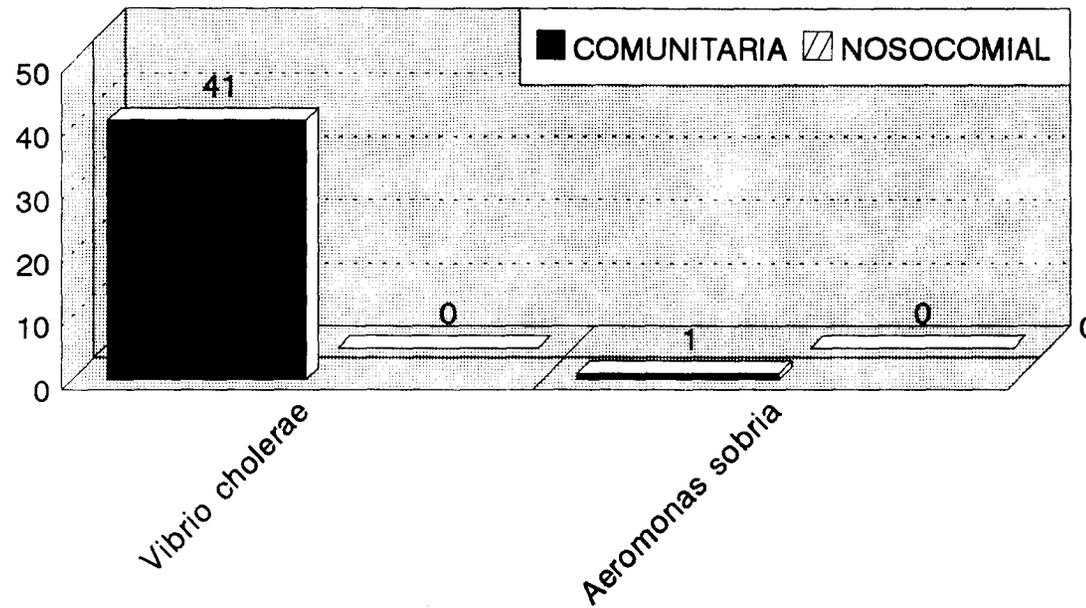
## GRAM NEGATIVOS GENERO Acinetobacter



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 15

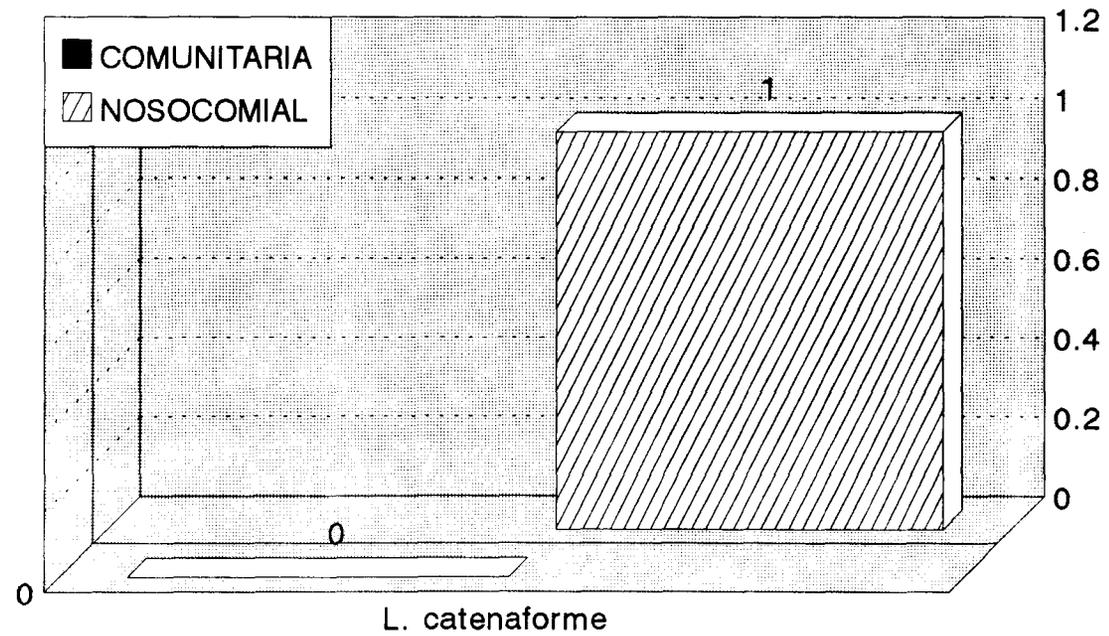
## GRAM NEGATIVOS GENEROS Vibrio y Aeromonas



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 16

## GRAM NEGATIVOS ANAEROBIOS GENERO Lactobacillus



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 17

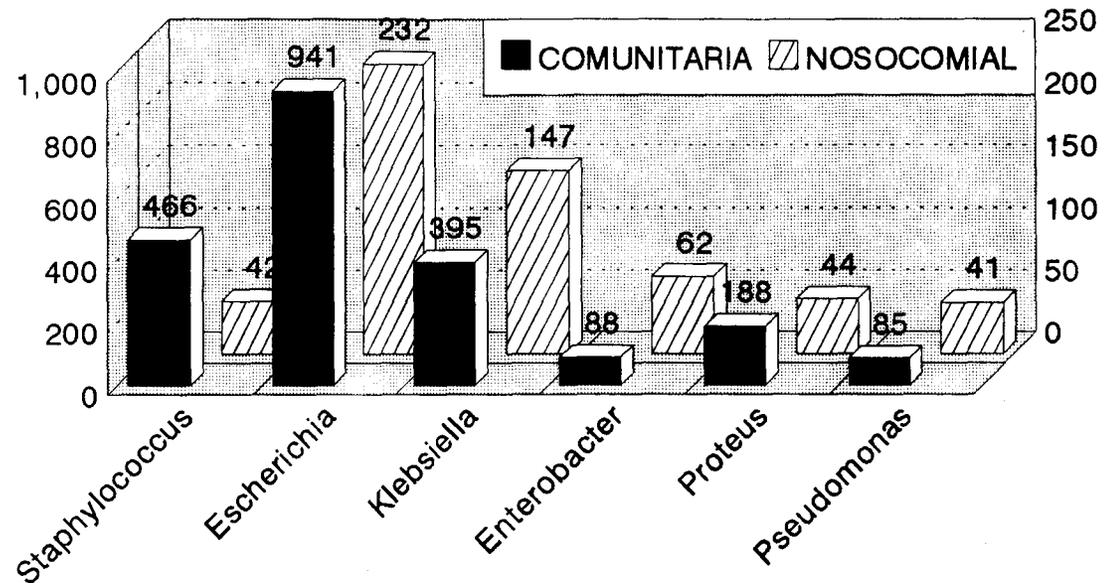
Herida Quirúrgica 76 (2.54 %), Esputo 30 (1.0 %) y Abscesos 26 (0.87 %). El mayor número de aislamientos en LSC a nivel comunitario correspondió a Urocultivos (704), seguido de Coprocultivos (23) y Cultivo de Esputo (23). A nivel nosocomial, también el Urocultivo (277), seguido de la Infección de la Herida Quirúrgica (75) y el Cultivo de Esputo (27) (Tabla 19).

Dentro de los aislamientos en Organos, los 5 mas frecuentes fueron en Vagina (769), Faringe (618), Infección de Tejidos Blandos (ITB) (83), Oído (50), y Sangre (44). A nivel comunitario predominaron los exudados vaginales con 673 cepas aisladas, exudados faríngeos con 573, ITB con 53, Oído con 49 y Nasal con 36. A nivel hospitalario, exudados vaginales (96), exudados faríngeos con 45, ITB con 30 y hemocultivos con 23 (Tabla 20).

Relativo a los aislamientos en materiales, todos fueron reportados como hospitalarios. El mayor número de aislamientos se realizó en Penrose con un total de 20, seguido de Sonda Foley y Catéter Endovenoso (Tabla 21).

En el ámbito de los antimicrobianos, el total de cepas desafiadas contra B-lactámicos del orden de las Penicilinas se encuentra demostrado en la Tabla 22 A; ocho fármacos, incluidos 2 con inhibidores de B-lactamasas. El fármaco con mayor número de cepas desafiadas fue la Carbenicilina, seguido en orden decreciente Ampicilina y

## GENEROS ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVOS (\*)

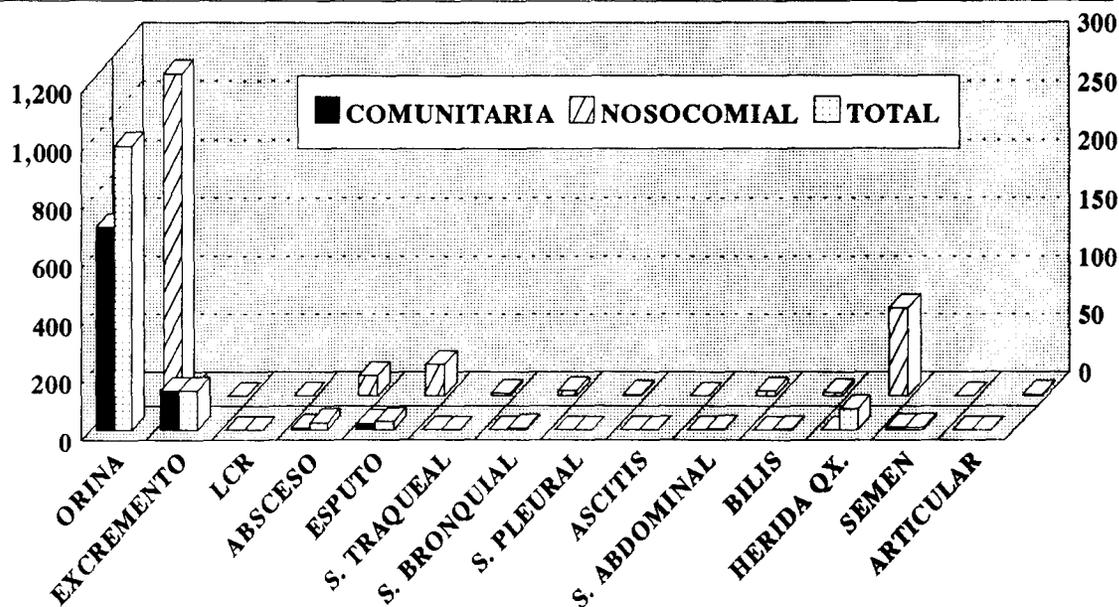


FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

(\*) POR NUMERO DE AISLAMIENTOS

TABLA 18

## Nº DE AISLAMIENTOS EN LIQUIDOS Y SECRECIONES CORPORALES

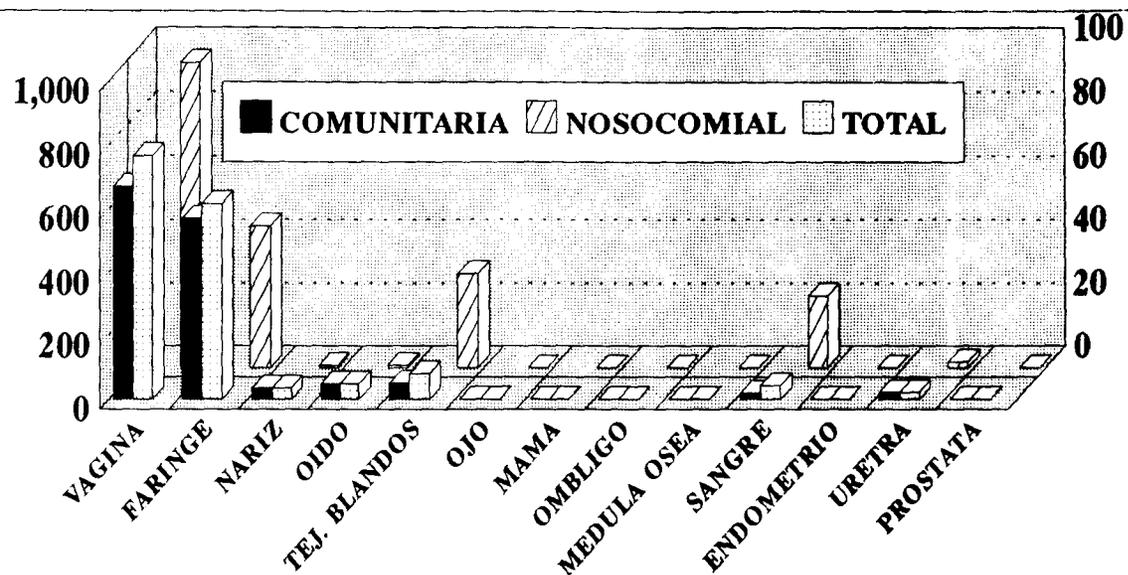


COMUNITARIA	704	138	1	8	23	0	2	0	1	1	1	0	10	0
NOSOCOMIAL	277	0	0	18	27	2	4	1	0	4	3	76	0	1
TOTAL	981	138	1	26	30	2	6	1	1	5	4	76	10	1

TABLA 19

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

# No DE AISLAMIENTOS EN ORGANOS



COMUNITARIA	673	573	36	49	53	1	2	1	1	21	2	22	1
NOSOCOMIAL	96	45	1	1	30	0	0	0	0	23	0	2	0
TOTAL	769	618	37	50	83	1	2	1	1	44	2	24	1

TABLA 20

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

# Nº DE AISLAMIENTOS EN CATETERES

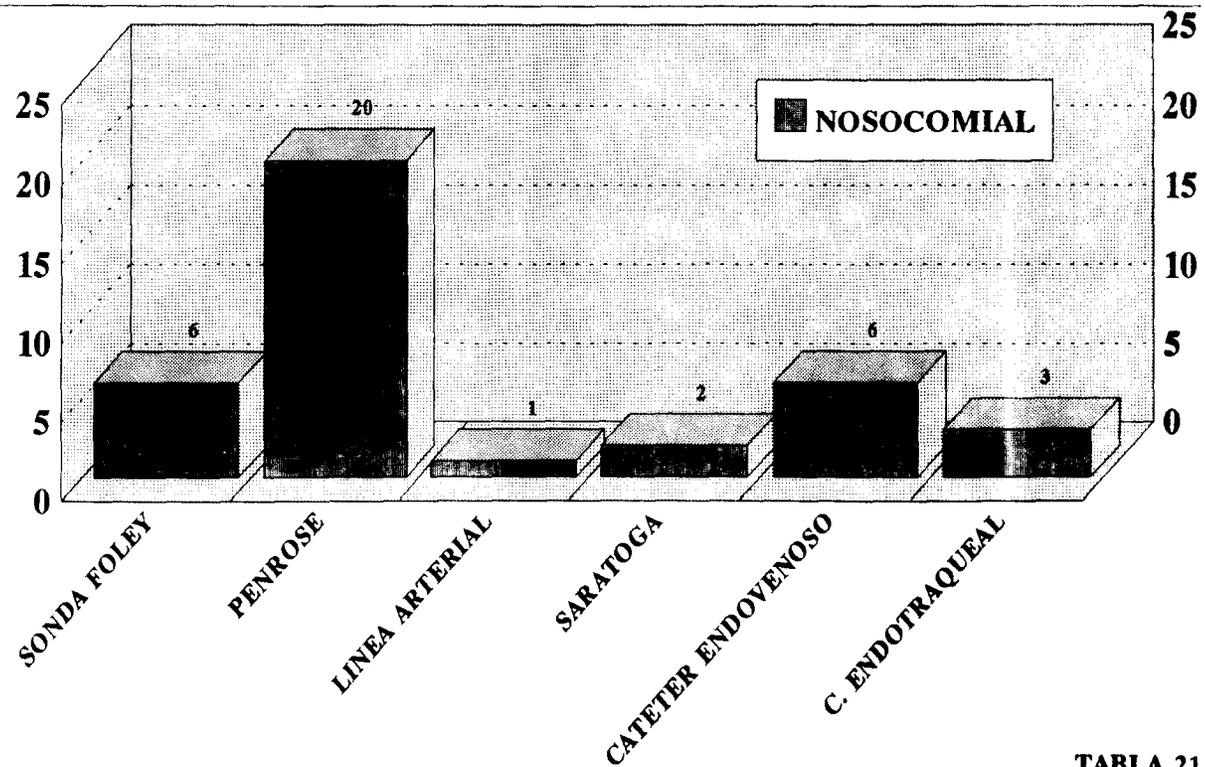
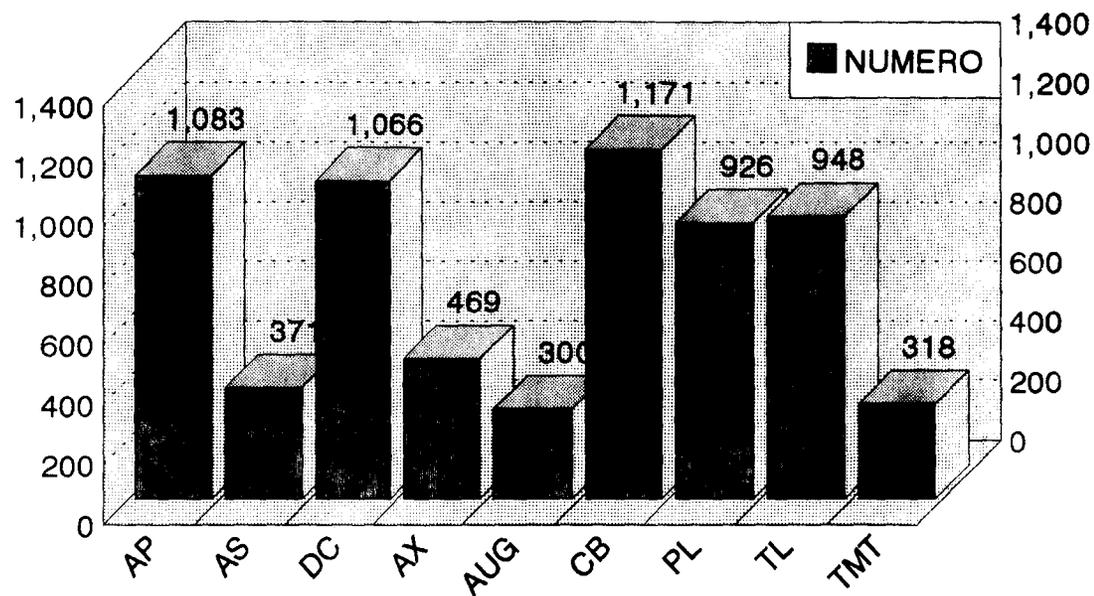


TABLA 21

## TOTAL DE CEPAS DESAFIADAS CONTRA $\beta$ -LACTAMICOS PENICILINAS



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

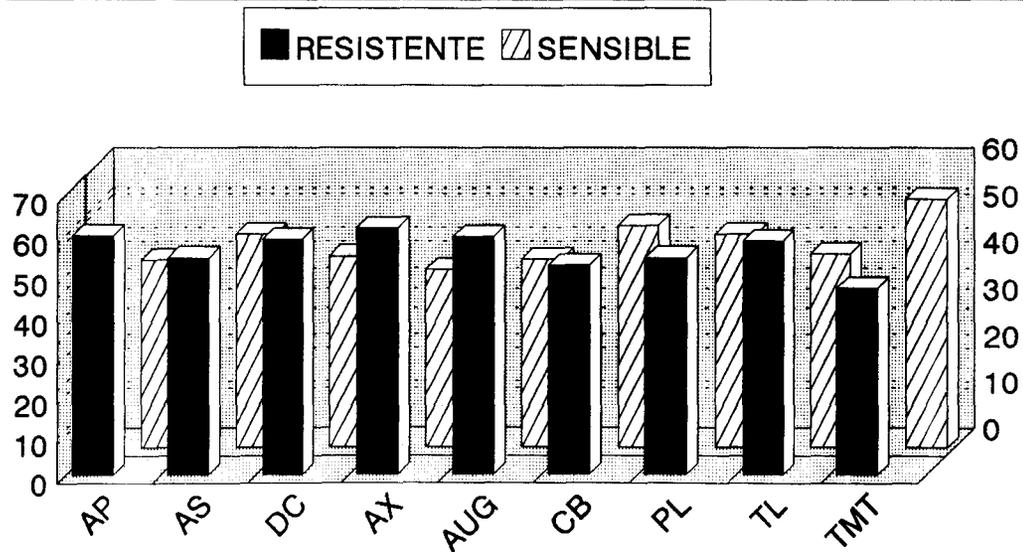
TABLA 22 A

Dicloxacilina. El porcentaje de resistencia fue mayor para todos los fármacos probados, excepto para la Ticarcilina/Ac. Clavulánico cuya sensibilidad fue mayor. El mayor porcentaje de resistencia correspondió a Amoxicilina con 61.8 %, seguido por Ampicilina con 59.9 % y Amoxicilina/Ac. Clavulánico con 59.7 % y Ticarcilina con 58.5 % (Tabla 22 B). Con respecto a las Cefalosporinas, el mayor número de cepas probadas fue a Cefadroxilo (1525), seguida de Ceftazidima (1237), Cefazolina (1141), Cefoperazona (1105) y Cefotaxima (1082) (Tabla 22C). En este grupo, el porcentaje de sensibilidad fue mayor para todos, con el máximo reportado para Ceftriaxona (76.3 %), seguido por Cefalotina (75.0 %) y en tercer lugar con 73.4 % la Cefotaxima (Tabla 22D).

Para los monobactámicos, con Aztreonam como representante único, un total de 2169 cepas fueron probadas (72.68 %), a diferencia de los carbapenems, con su único representante, el Imipenem, contra el que se desafiaron 1594 cepas que corresponden al 53.4 %. El mayor porcentaje de sensibilidad correspondió al Imipenem con 92.8 % y el segundo para Aztreonam con 79.9 % (Tablas 22 E y F).

De los cinco aminoglucósidos probados, el mayor número de cepas desafiadas correspondió a Gentamicina (2895), seguida de Amikacina con 2808 y Kanamicina con 1345 (Tabla 22G). Una sensibilidad general del 90.4 % observada para Amikacina y una menor para Kanamicina de 71.6 % fueron los patrones dominantes (Tabla 22 H).

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD GENERAL A $\beta$ -LACTAMICOS PENICILINAS

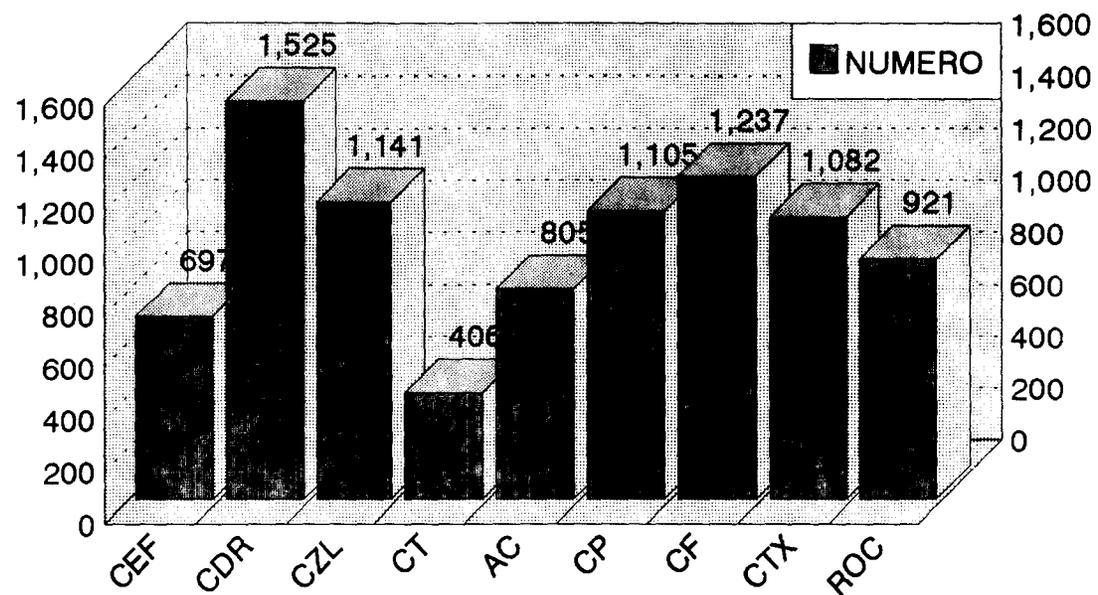


RESISTENTE	59.9	54.4	59	61.8	59.7	52.6	54.4	58.5	46.9
SENSIBLE	40.1	45.6	41	38.2	40.3	47.4	45.6	41.5	53.1

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 22 B

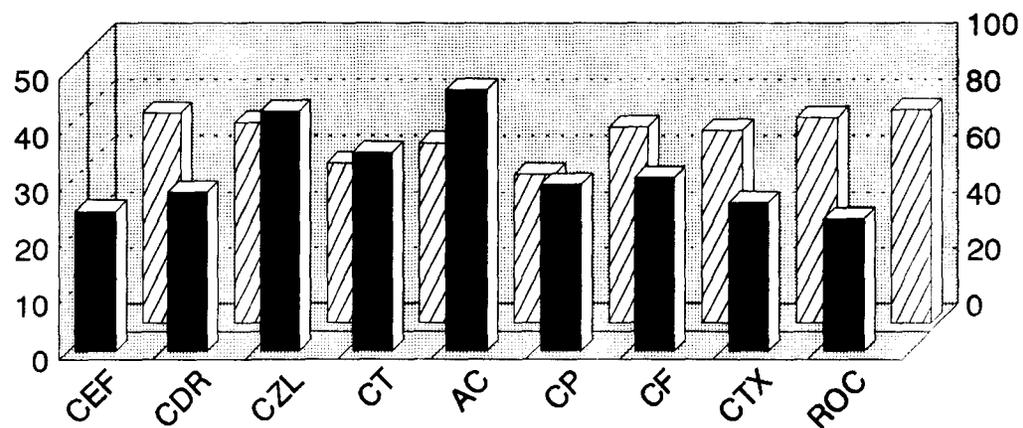
## TOTAL DE CEPAS DESAFIADAS CONTRA $\beta$ -LACTAMICOS CEFALOSPORINAS



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 22 C

## % RESISTENCIA/SENSIBILIDAD GENERAL A $\beta$ -LACTAMICOS CEFALOSPORINAS



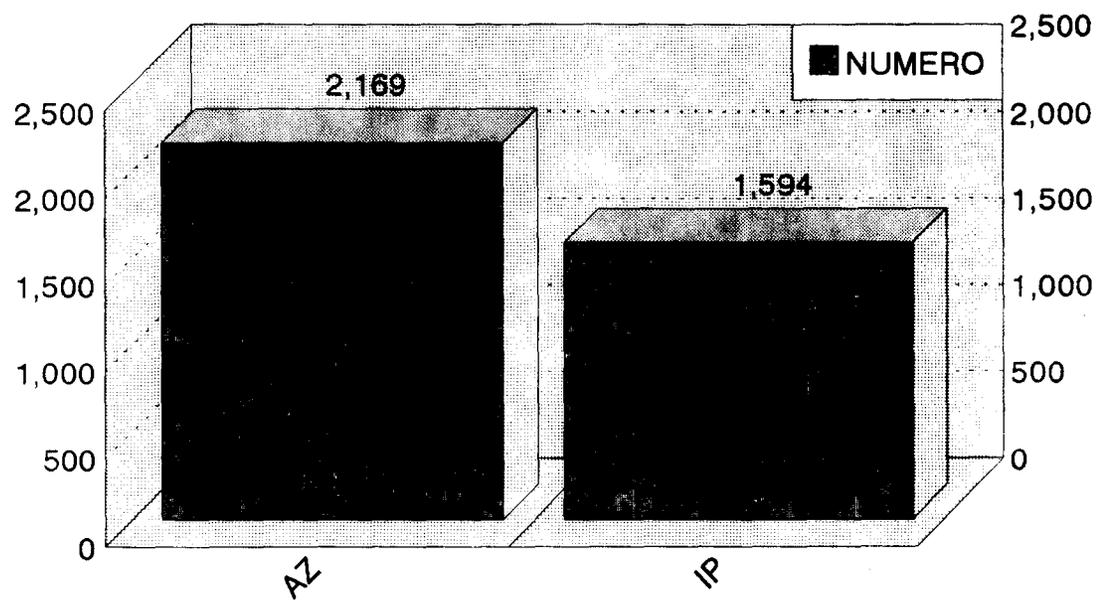
RESISTENTE	25	28.4	42.8	35.5	46.7	29.8	31.1	26.6	23.7
SENSIBLE	75	71.6	57.2	64.5	53.3	70.2	68.9	73.4	76.3



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 22 D

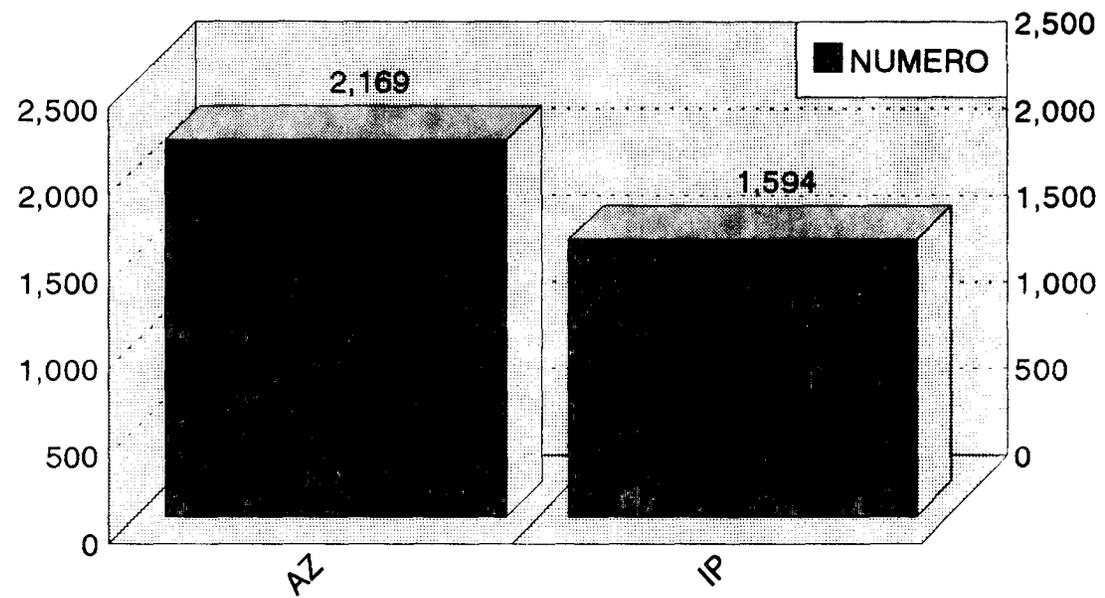
## TOTAL DE CEPAS DESAFIADAS CONTRA $\beta$ -LACTAMICOS MONOBACTAMICOS Y CARBAPENEMS



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 22 E

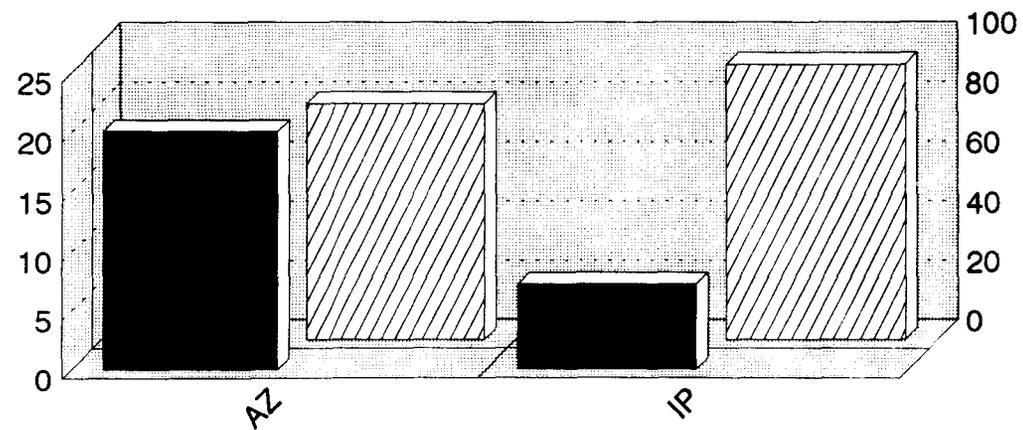
## TOTAL DE CEPAS DESAFIADAS CONTRA $\beta$ -LACTAMICOS MONOBACTAMICOS Y CARBAPENEMS



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 22 E

**% RESISTENCIA/SENSIBILIDAD GENERAL A  $\beta$ -LACTAMICOS  
MONOBACTAMICOS Y CARBAPENEMS**



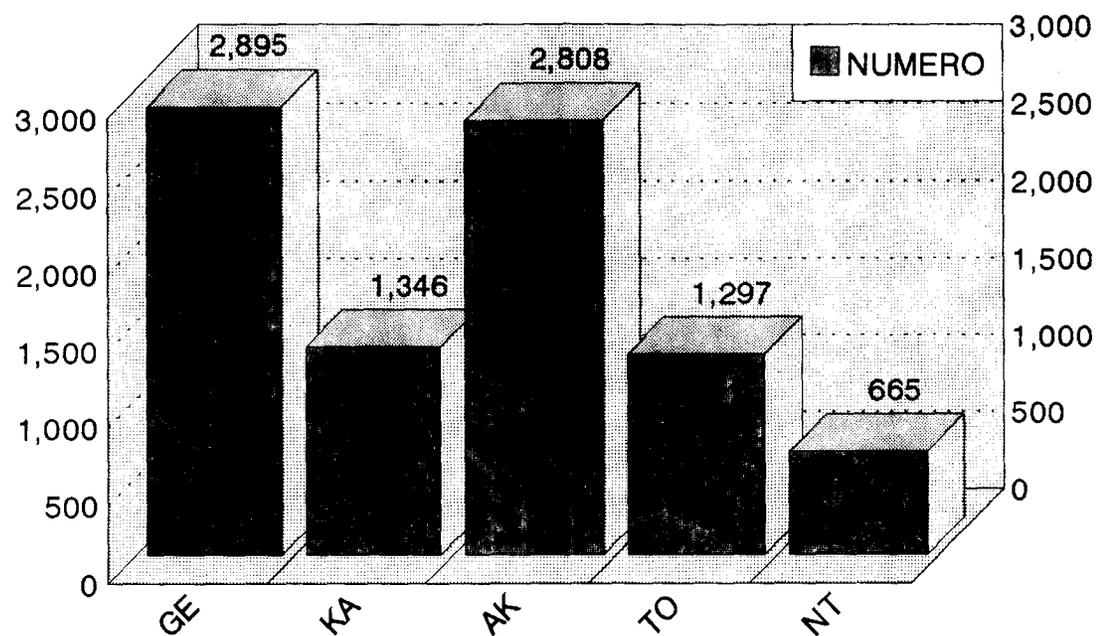
RESISTENTE	20.1	7.2
SENSIBLE	79.9	92.8

■ RESISTENTE ▨ SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 22 F

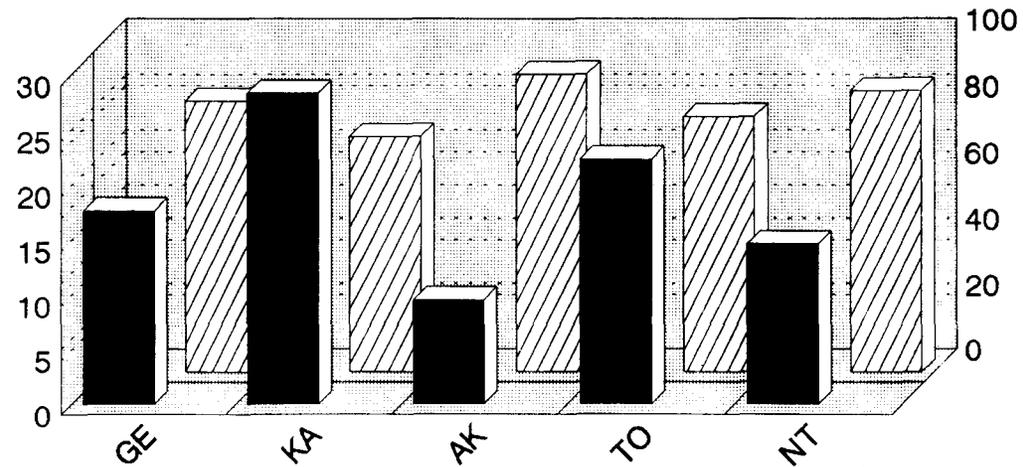
## TOTAL DE CEPAS DESAFIADAS CONTRA AMINOGLUCOSIDOS



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 22 G

## % RESISTENCIA/SENSIBILIDAD GENERAL A AMINOGLUCOSIDOS



RESISTENTE	17.7	28.4	9.6	22.4	14.7
SENSIBLE	82.3	71.6	90.4	77.6	85.3

RESISTENTE
  SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 22 H

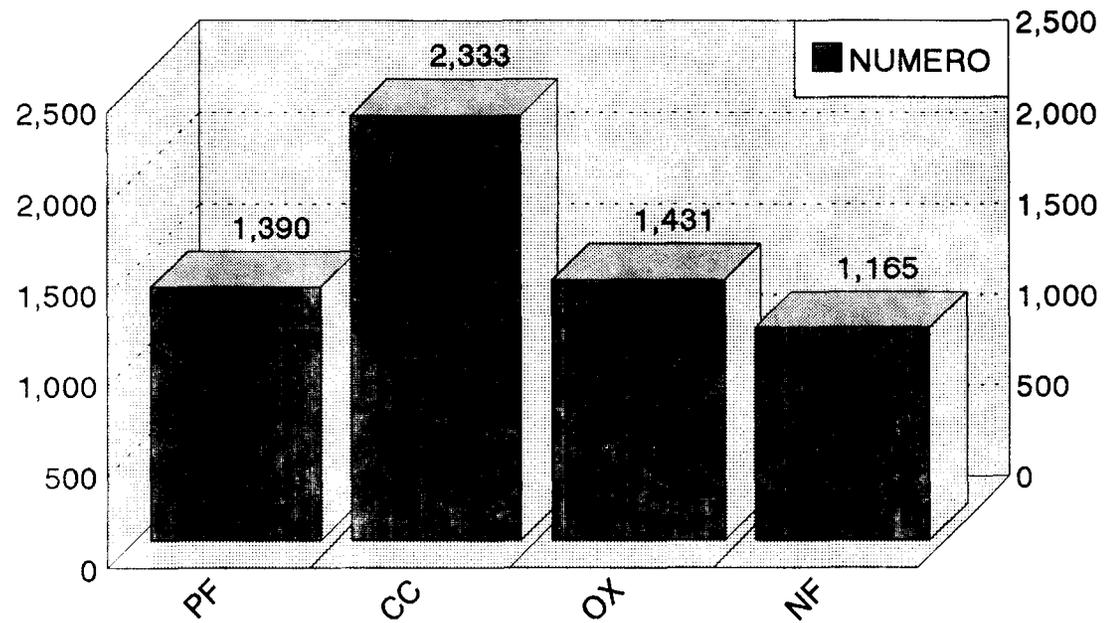
En el grupo de las Quinolonas, el mayor número de cepas desafiadas correspondió a Ciprofloxacina con 2333, seguido de Ofloxacina con 1431, Pefloxacina con 1390, y 1165 para Norfloxacina. El porcentaje de mayor sensibilidad fue para Ofloxacina y el porcentaje de mayor resistencia fue para Ciprofloxacina en 10.8 % del total de las cepas probadas. (Tablas 22I y J).

En cuanto al porcentaje de resistencia/sensibilidad determinado para los géneros bacterianos estadísticamente significativos, se obtuvieron los siguientes resultados por género y especie.

A tres especies del género *Proteus* fueron determinadas las distintas sensibilidades a saber: *P. penneri*, *P. vulgaris* y *P. mirabilis*.

Las cepas sensibles a B-lactámicos, aminoglucósidos y quinolonas en general fue mayor para *P. penneri* y *P. vulgaris*. Sin embargo, la resistencia ofrecida a Kanamicina fue del 17.7% para el último señalado (Tablas 23, 24 A-C). Para *P. mirabilis*, los porcentajes de resistencia/sensibilidad fueron mayores con Amoxicilina (29 %) y Carbenicilina (45 %). Con las cefalosporinas, el fármaco que fue reportado con mayor sensibilidad fue Cefotaxima con 80.5 % seguido de Cefadroxilo con 60.3 %. El mayor reporte de resistencia observado fue para Cefazolina con 35 % (120 cepas totales) y Cefuroxima con 38.8 %. La resistencia fue baja para Aztreonam (14.3 %) e Imipenem

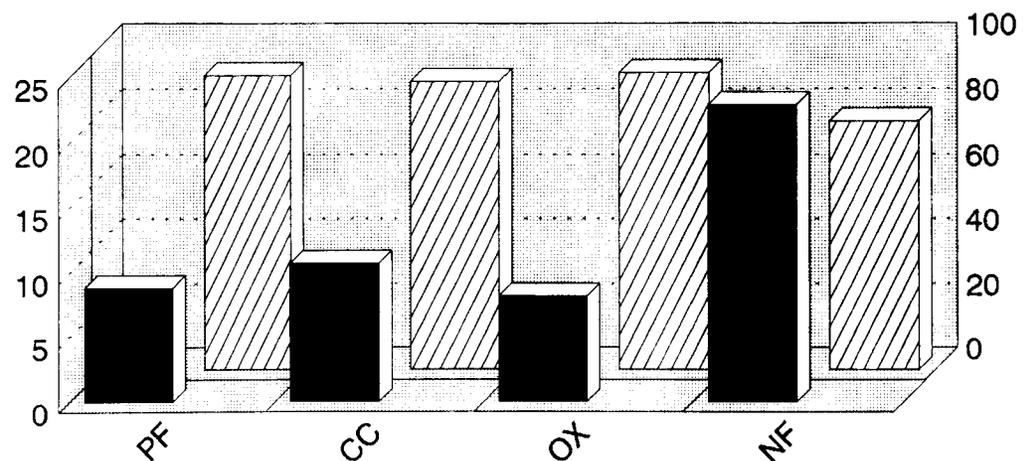
## TOTAL DE CEPAS DESAFIADAS CONTRA QUINOLONAS



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 22 I

## % RESISTENCIA/SENSIBILIDAD GENERAL A QUINOLONAS



RESISTENTE	8.9	10.8	8.2	23
SENSIBLE	91.1	89.2	91.8	77

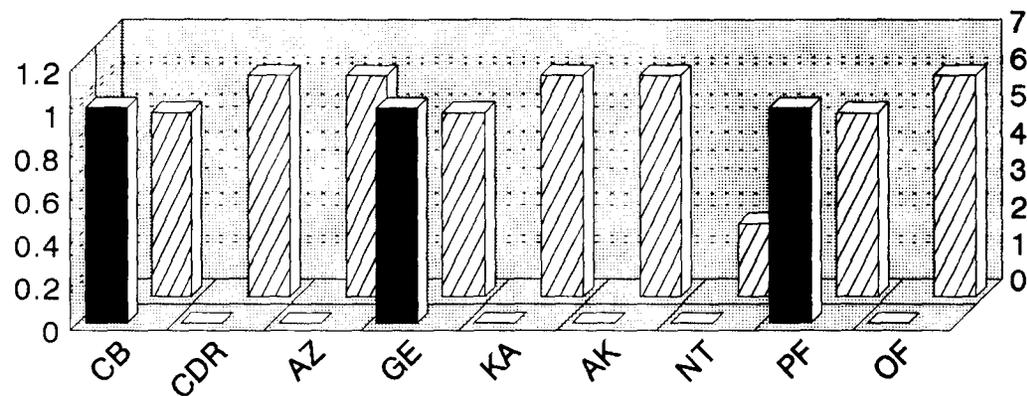
RESISTENTE
  SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 22 J

# RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA

GERMEN: *Proteus penneri*



RESISTENTE	1	0	0	1	0	0	0	1	0
SENSIBLE	5	6	6	5	6	6	2	5	6

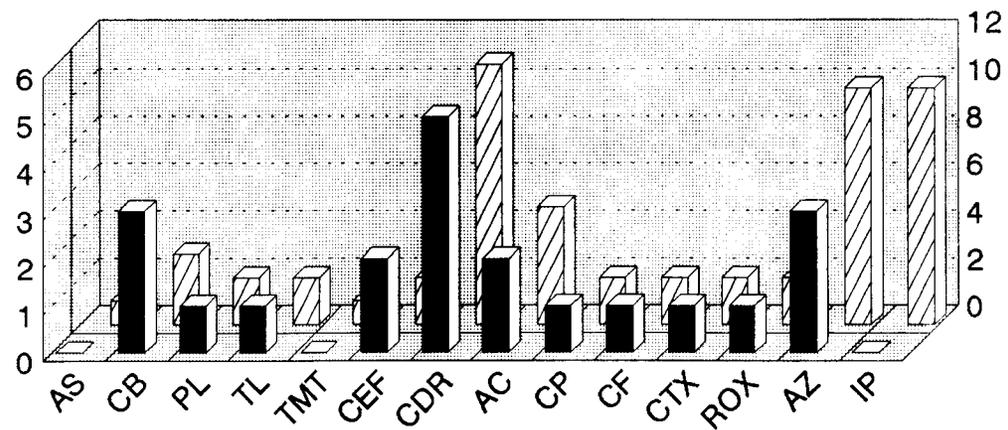
■ RESISTENTE ▨ SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 23

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A $\beta$ -LACTAMICOS

GERMEN: *Proteus vulgaris*



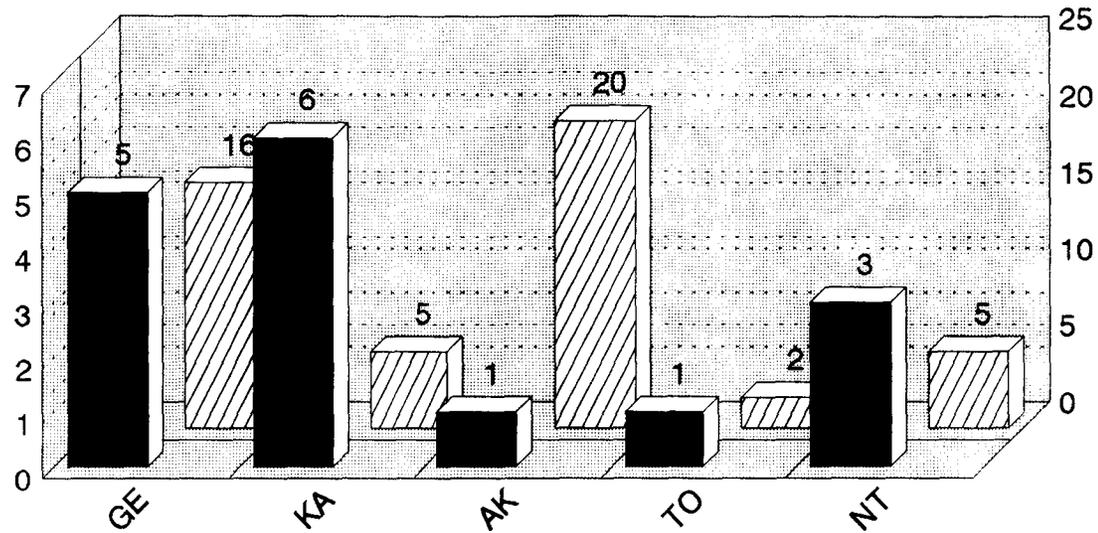
RESISTENTE	0	3	1	1	0	2	5	2	1	1	1	1	3	0
SENSIBLE	1	3	2	2	1	2	11	5	2	2	2	2	10	10

■ RESISTENTE    ▨ SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 24 A

RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A AMINOGLUCOSIDOS  
GERMEN: *Proteus vulgaris*



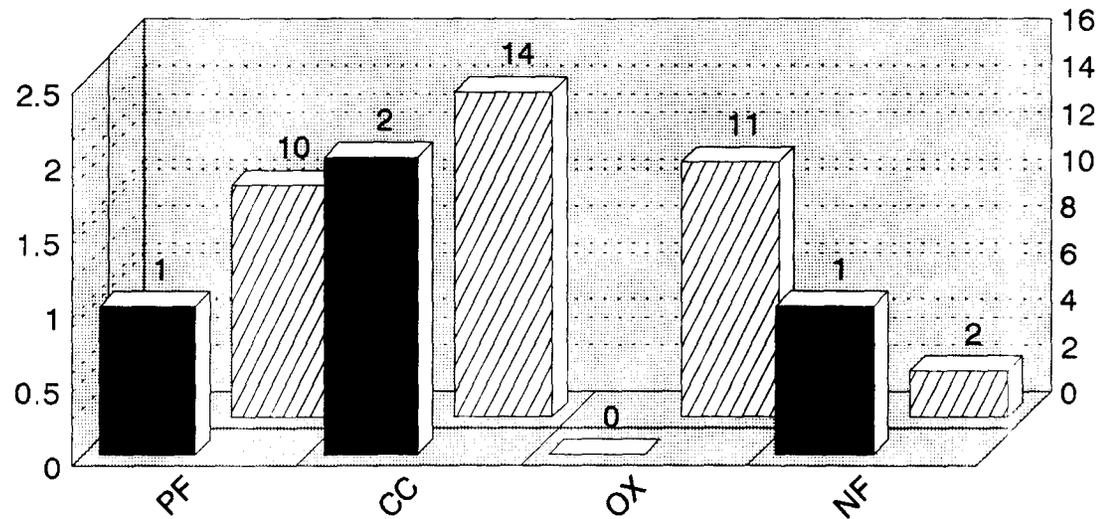
■ RESISTENTE    ▨ SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 24 B

# RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A QUINOLONAS

GERMEN: *Proteus vulgaris*



■ RESISTENTE ▨ SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

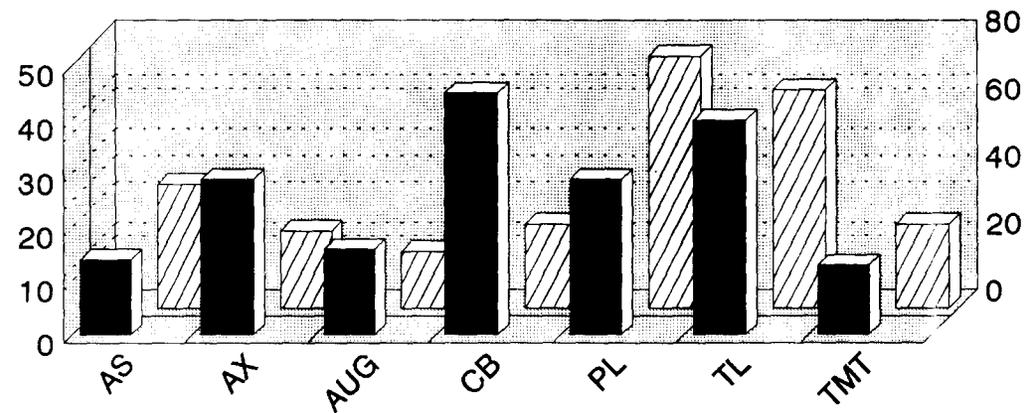
TABLA 24 C

(10.4 %). Para los aminoglucósidos la mayor sensibilidad fue para Amikacina con 186 cepas contra 11 resistentes, seguida de Gentamicina con 159 sensibles contra 41 resistentes y Tobramicina 107 contra 18. Solo sensibilidad a 3 quinolonas fue determinada, con una sensibilidad de 101 cepas contra 18 resistentes para Norfloxacin, Ofloxacin 70/4 y Pefloxacin 65/8 (Tablas 25 A-C).

En el género *Klebsiella*, con sus 3 especies, *pneumoniae*, *ozaenae* y *oxytoca*. Se presenta una resistencia elevada a Carbenicilina para *K. pneumoniae* del 63.3 % (65 cepas probadas), y para el mismo fármaco, pero con una resistencia del 81.6 % con *K. ozaenae* (38 cepas probadas), seguido en porcentaje de resistencia por Amoxicilina, Piperacilina y Ticarcilina; con *K. oxytoca*, 92 cepas resistentes de 119 (77.3 %). Para este último germen además, otros fármacos con resistencia significativa fueron Ticarcilina con 75.9% y Piperacilina con 70 %. En cuanto a cefalosporinas, aún cuando el porcentaje de resistencia fue menor, los fármacos con mayor índice fueron Cefuroxima con 46.6 % y Cefadroxilo con 41.6 %. Para *K. oxytoca*, Cefuroxima fue el fármaco con mayor resistencia con un porcentaje del 65.2 % de 23 cepas desafiadas en total contra el fármaco. Para Aztreonam, el promedio de resistencia fue de 14.2 en conjunto para las 3 especies de un total de 357 cepas. Para Imipenem, aun cuando el número de cepas desafiadas fue de 231, el porcentaje de resistencia promedio para las 3 especies fue solo de 6.2 %.

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A $\beta$ -LACTAMICOS PENICILINAS

GERMEN: *Proteus mirabilis*



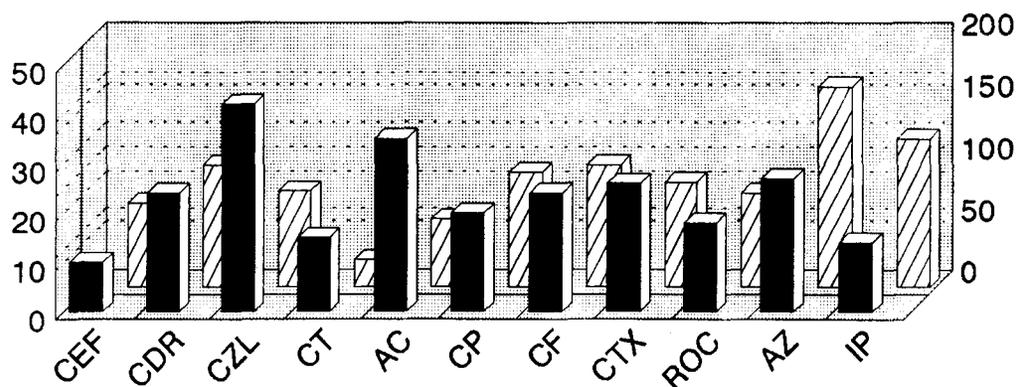
RESISTENTE	14	29	16	45	29	40	13
SENSIBLE	37	23	17	25	75	65	25

RESISTENTE
  SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 25 A

**RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A  $\beta$ -LACTAMICOS  
 CEFALOSPORINAS, MONOBACTAMICOS Y CARBAPENEMS  
 GERMEN: Proteus mirabilis**

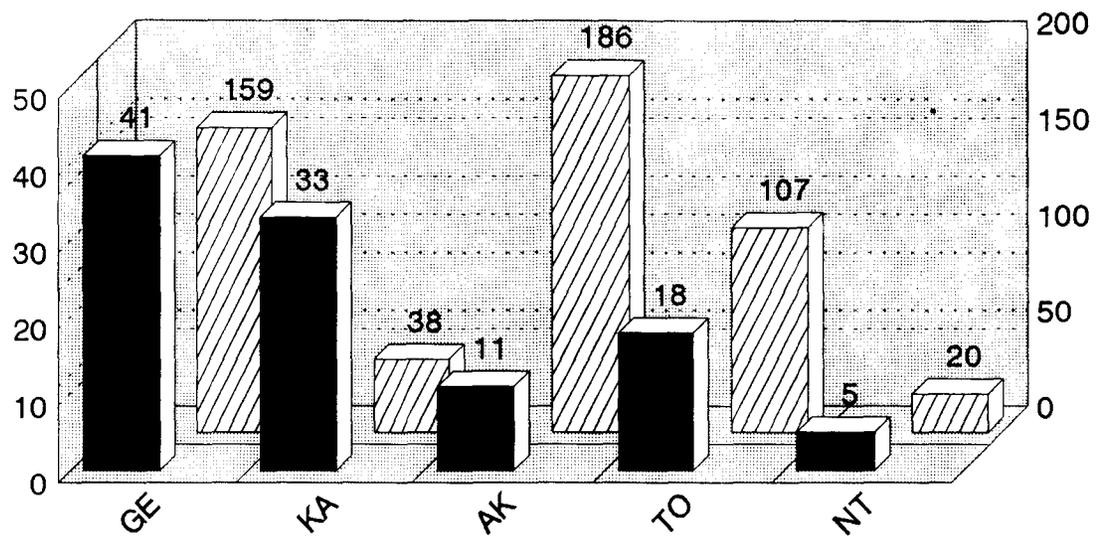


RESISTENTE	10	24	42	15	35	20	24	26	18	27	14
SENSIBLE	68	99	78	22	55	93	99	85	76	162	120

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 25 B

RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A AMINOGLUCOSIDOS  
GERMEN: *Proteus mirabilis*



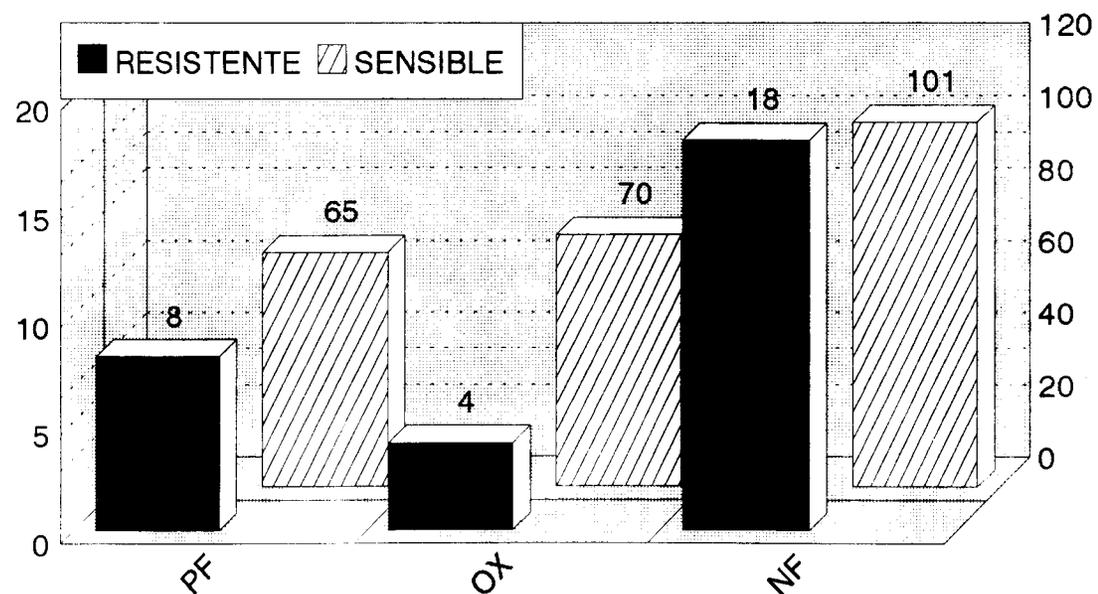
■ RESISTENTE    ▨ SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 25 C

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A QUINOLONAS

GERMEN: *Proteus mirabilis*



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 25 D

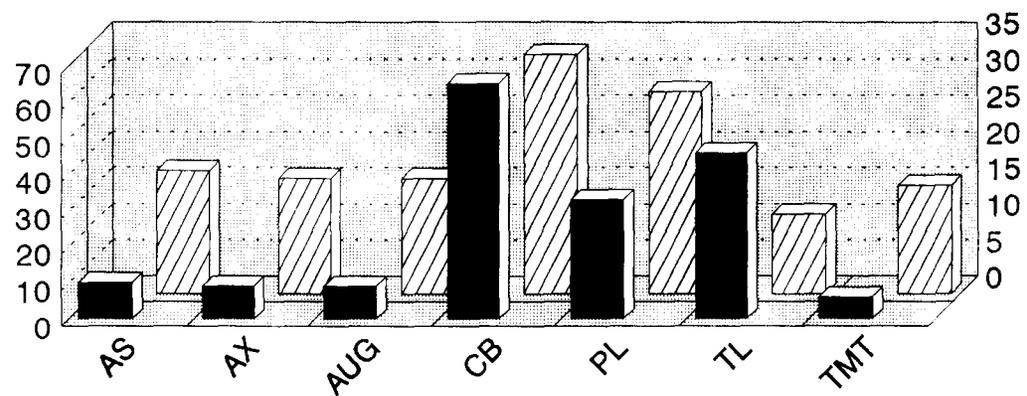
Respecto a los Aminoglucósidos, para *K. pneumoniae* la sensibilidad fue mayor que la resistencia en general. Para *K. ozaenae*, el comportamiento es similar aunque el fármaco que reporta mayor resistencia es Tobramicina con 41.7 % de 36 cepas probadas. Para las quinolonas, significativamente el porcentaje de sensibilidad es mayor para cualquiera de los fármacos probados en las 3 especies (Tablas 26 A-D, 27 A-D, 28 A-D).

En cuanto al género *Enterobacter*, tres especies fueron tomadas en cuenta las cuales son: *agglomerans*, *cloacae* y *aerogenes*. Para *E. aerogenes*, 12 antibióticos B-lactámicos fueron probados y Carbenicilina, con 51.2 % de 41 cepas totales, fue el fármaco con mayor resistencia. Con Aztreonam, la resistencia se presentó en 7 cepas de 39 probadas (17.9 %) y para Imipenem la sensibilidad fue del 100 %. Para aminoglucósidos todas las cepas probadas tuvieron un mayor porcentaje de sensibilidad que de resistencia con comportamiento similar con las quinolonas, reportando un 0 % de resistencia a Ciprofloxacina (Tablas 29 A-C).

*Enterobacter cloacae* fue desafiado a 15 B-lactámicos. Las resistencias en estas especies fueron mayores, especialmente con Cefuroxima, con 23 cepas probadas, una resistencia del 78.3 %, seguido de Ampicilina y Piperacilina con 20 cepas probadas cada una y un porcentaje de resistencia del 70 %, Ticarcilina con 65 %, Cefadroxilo con 16 cepas, 62.5 %, y aunque con un menor número de cepas probadas contra Ampicilina/Sulbactam, se reportó hasta un 80 % de resistencia. Con los aminoglucósidos,

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A B-LACTAMICOS PENICILINAS

GERMEN: *Klebsiella pneumoniae*



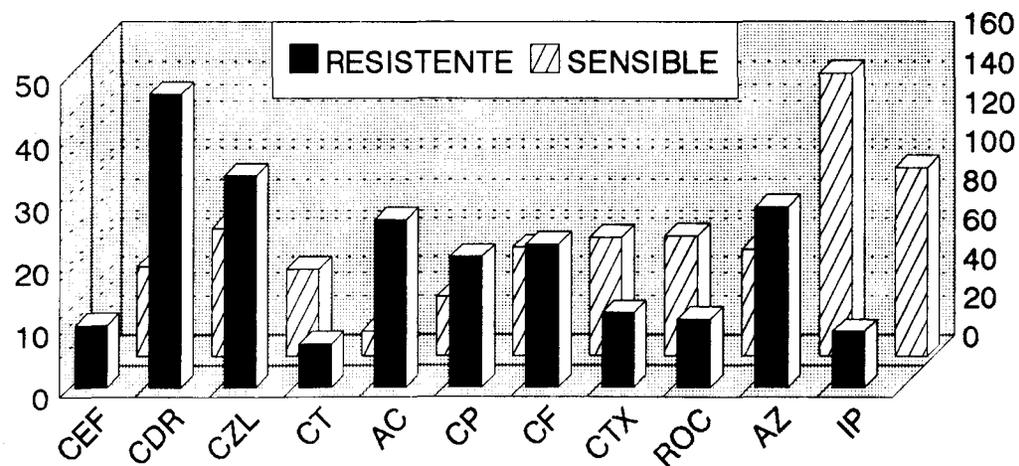
RESISTENTE	10	9	9	65	33	46	6
SENSIBLE	17	16	16	33	28	11	15

RESISTENTE
  SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 26 A

**RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A B-LACTAMICOS  
 CEFALOSPORINAS, MONOBACTAMICOS Y CARBAPENEMS  
 GERMEN: Klebsiella pneumoniae**

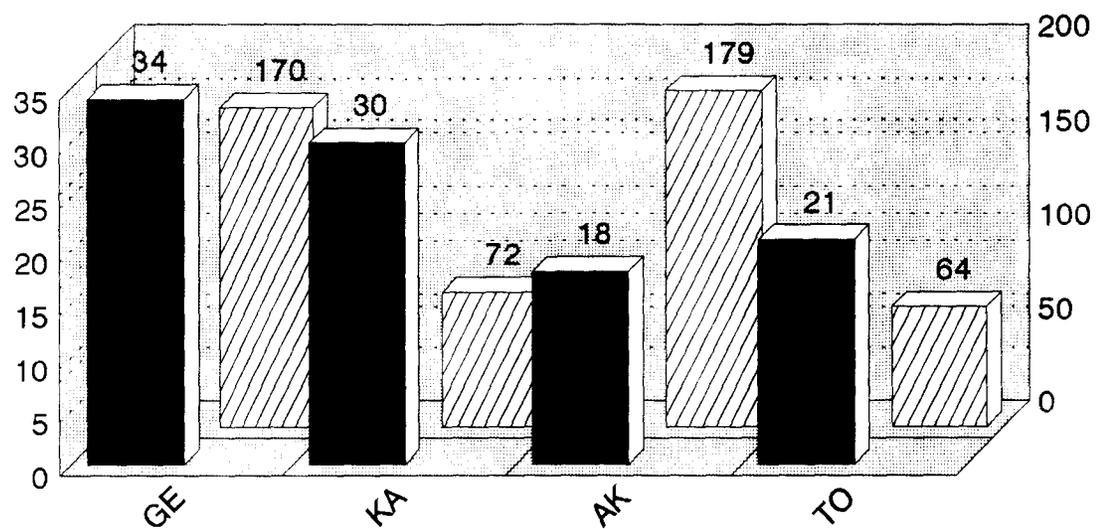


RESISTENTE	10	47	34	7	27	21	23	12	11	29	9
SENSIBLE	46	66	45	13	31	56	61	62	55	145	97

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 26 B

RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A AMINOGLUCOSIDOS  
GERMEN: *Klebsiella pneumoniae*

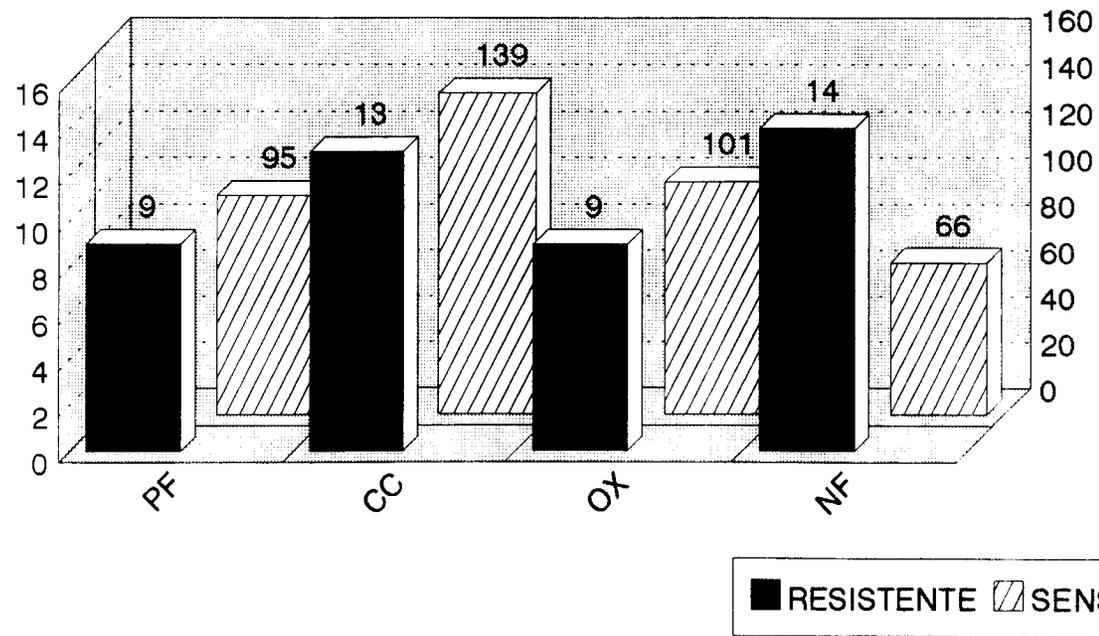


■ RESISTENTE ▨ SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 26 C

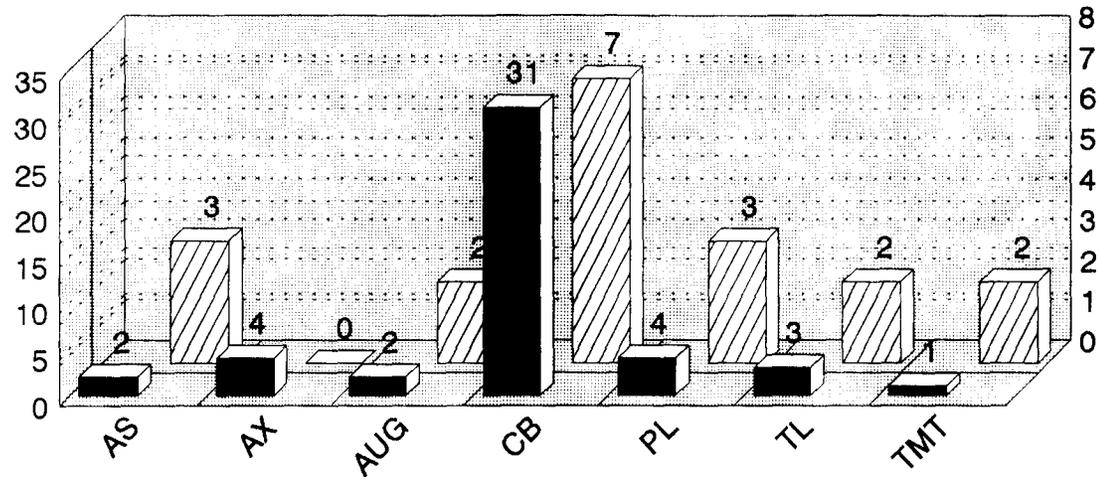
## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A QUINOLONAS GERMEN: *Klebsiella pneumoniae*



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 26 D

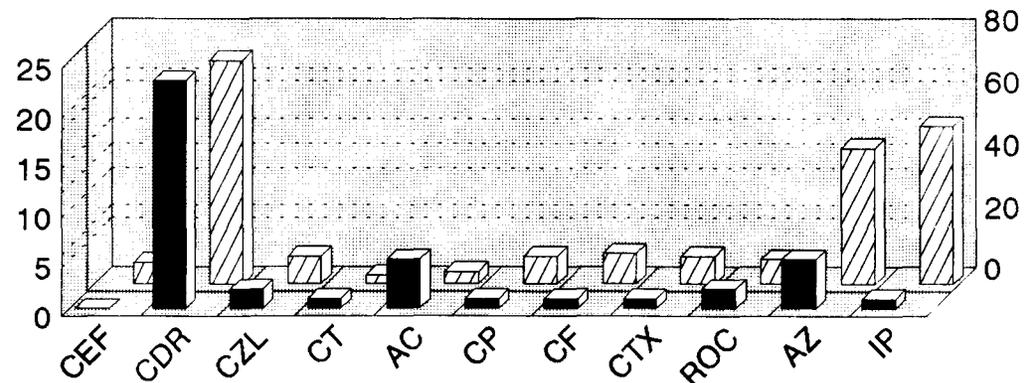
RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A  $\beta$ -LACTAMICOS  
 PENICILINAS  
 GERMEN: *Klebsiella ozaenae*



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 27 A

**RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A  $\beta$ -LACTAMICOS  
 CEFALOSPORINAS, MONOBACTAMICOS Y CARBAPENEMS  
 GERMEN: *Klebsiella ozaenae***



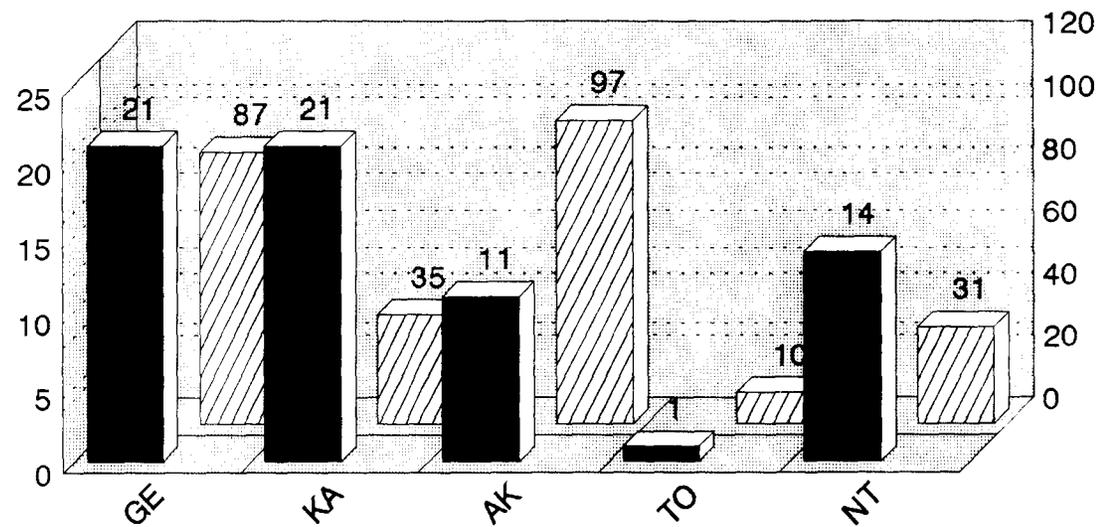
RESISTENTE	0	23	2	1	5	1	1	1	2	5	1
SENSIBLE	7	72	9	3	4	9	10	9	8	44	51



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 27 B

RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A AMINOGLUCOSIDOS  
GERMEN: *Klebsiella ozaenae*

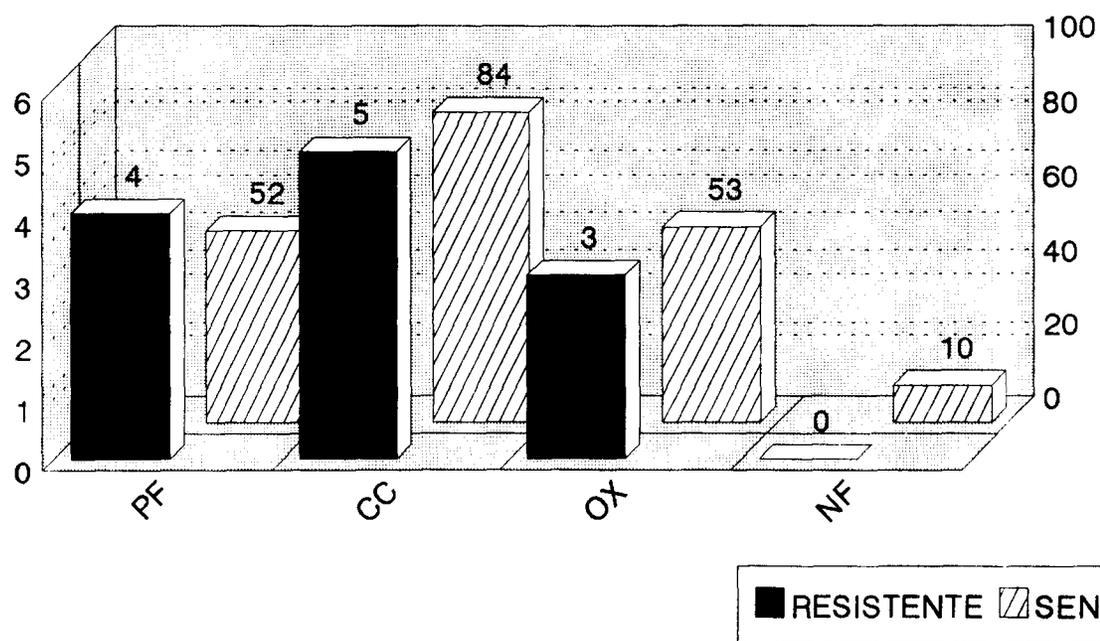


■ RESISTENTE ▨ SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 27 C

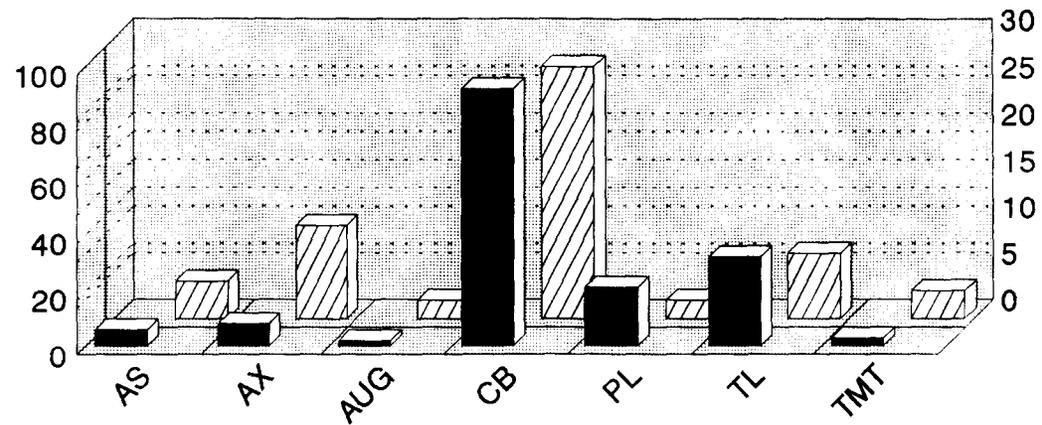
## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A QUINOLONAS GERMEN: *Klebsiella ozaenae*



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 27 D

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A $\beta$ -LACTAMICOS GERMEN: *Klebsiella oxytoca*



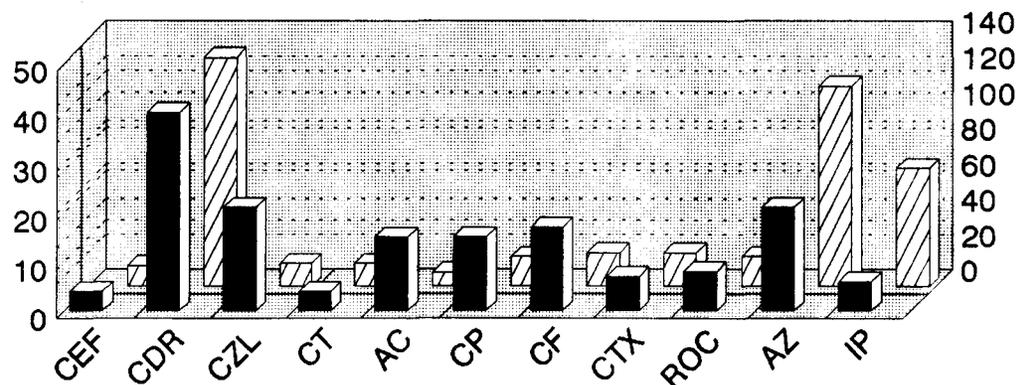
RESISTENTE	6	8	2	92	21	32	3
SENSIBLE	4	10	2	27	2	7	3

RESISTENTE
  SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 28 A

**RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A  $\beta$ -LACTAMICOS  
 CEFALOSPORINAS, MONOBACTAMICOS Y CARBAPENEMS  
 GERMEN: *Klebsiella oxytoca***



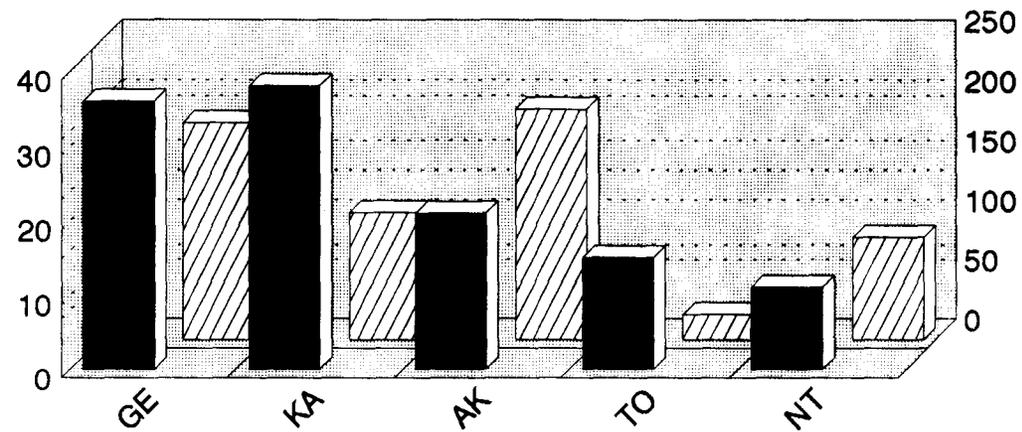
RESISTENTE	4	40	21	4	15	15	17	7	8	21	6
SENSIBLE	12	129	13	13	8	17	19	19	17	113	67



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 28 B

**RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A AMINOGLUCOSIDOS**  
**GERMEN: Klebsiella oxytoca**



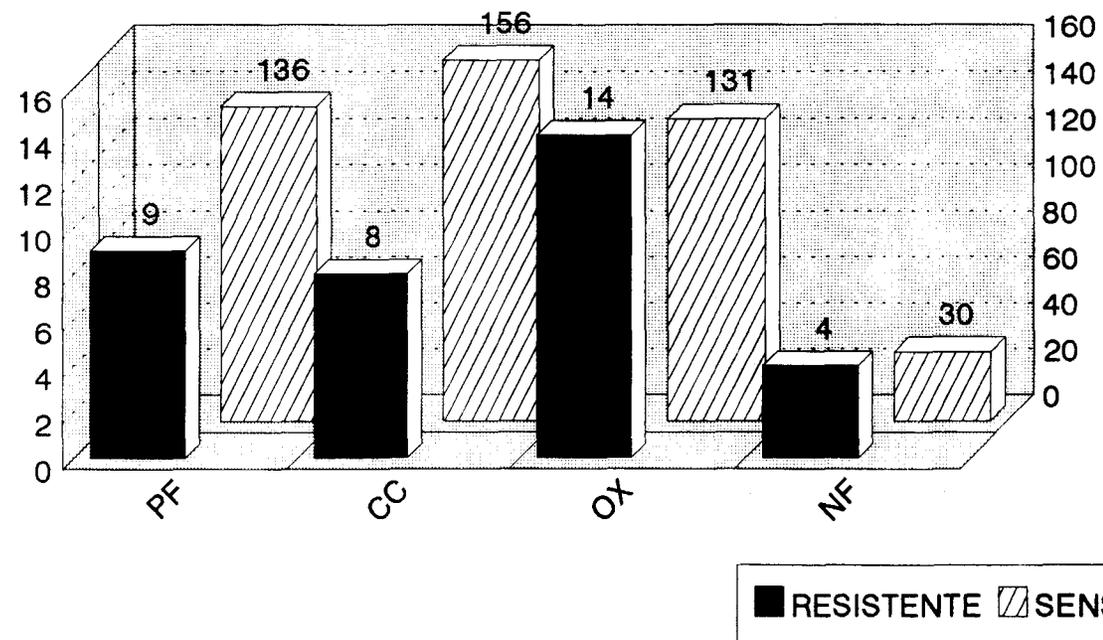
RESISTENTE	36	38	21	15	11
SENSIBLE	182	107	193	21	86

RESISTENTE
  SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 28 C

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A QUINOLONAS GERMEN: *Klebsiella oxytoca*

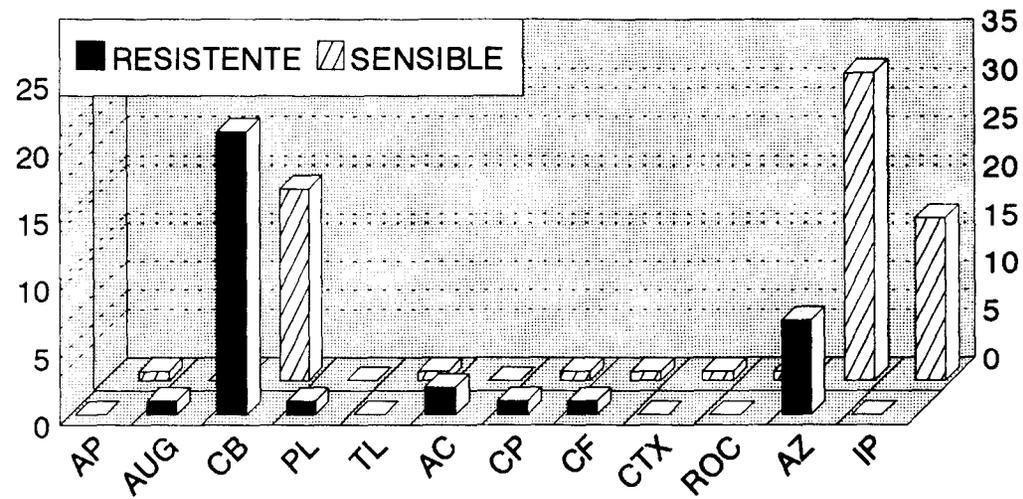


FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 28 D

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A $\beta$ -LACTAMICOS

GERMEN: *Enterobacter agglomerans*

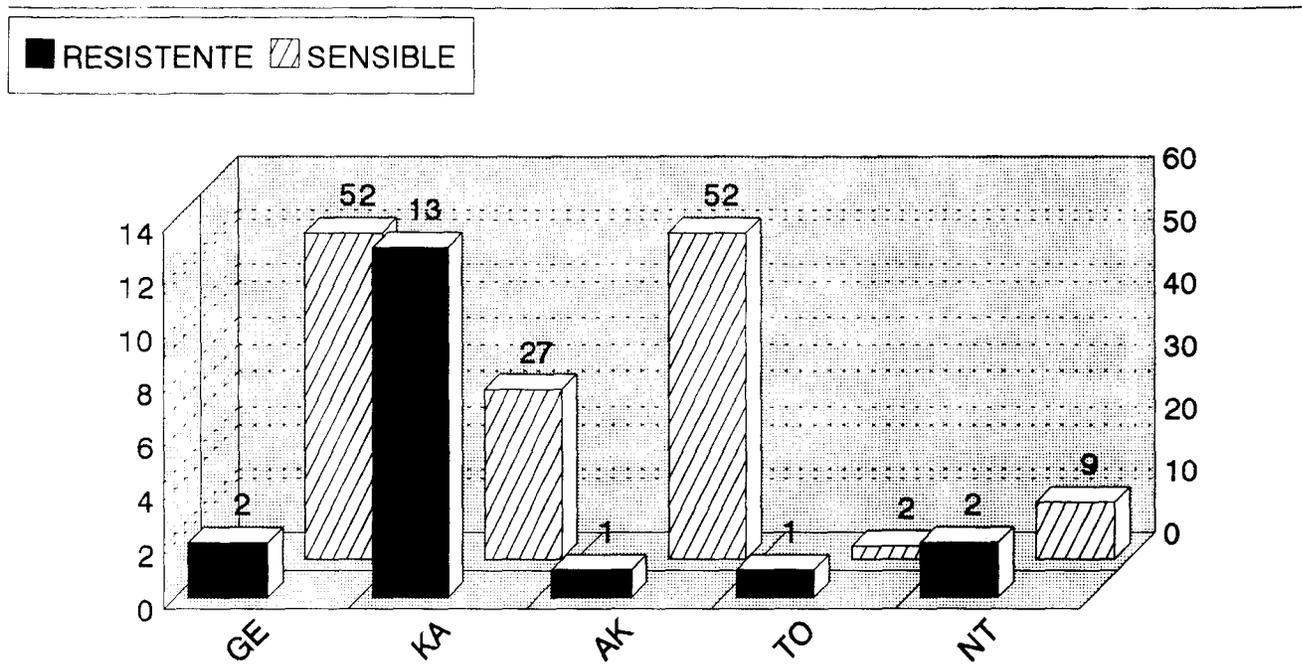


RESISTENTE	0	1	21	1	0	2	1	1	0	0	7	0
SENSIBLE	1	0	20	0	1	0	1	1	1	1	32	17

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 29 A

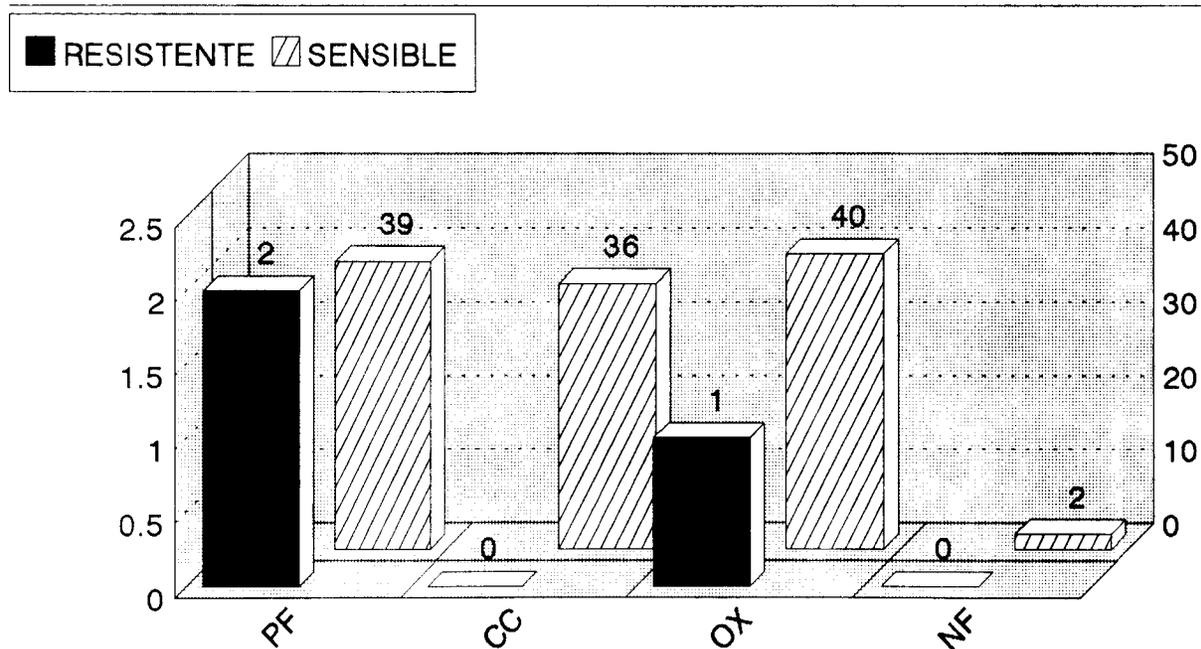
RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A AMINOGLUCOSIDOS  
GERMEN: Enterobacter agglomerans



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 29 B

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A QUINOLONAS GERMEN: Enterobacter agglomerans



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

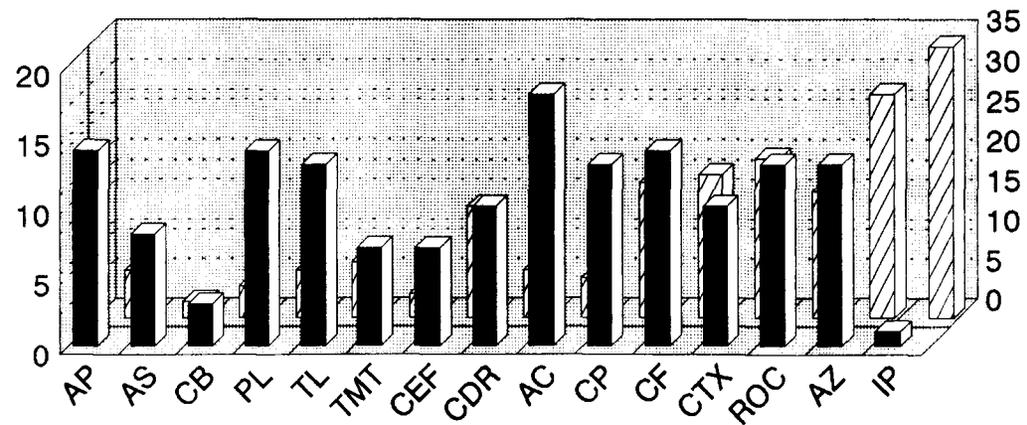
TABLA 29 C

un mayor porcentaje de sensibilidad contra el de resistencia fue observado, disminuído con Tobramicina, con reporte de 43.8 % de resistencia contra 56.3 % de sensibilidad; para Netilmicina, reportado 100 % de sensibilidad. Las quinolonas con similares resultados al anterior grupo, destacando a Pefloxacina con 0 % de resistencia en el desafío de 12 cepas (Tablas 30 A-C).

La sensibilidad/resistencia para B-lactámicos fue realizada en 10 para *E. aerogenes*. Carbenicilina, con 21 cepas, presentó un 57.1 % de resistencia. El resto fue significativamente mas sensible que resistente con un mayor margen a Aztreonam e Imipenem. Los mismo para aminoglucósidos y quinolonas (Tablas 31 A-C).

Para el 4º género en importancia, *Pseudomonas*, la sensibilidad y resistencia fue determinada solo para *Pseudomonas sp*, *P. aeruginosa* y *P. fluorescens putida*. Por el número reducido de cepas probadas a *Xanthomonas maltophilia*, en esta última especie afín no se tomó en cuenta. Con *Pseudomonas sp.*, la determinación de sensibilidad/resistencia a 11 fármacos B-lactámicos fue realizada. Ampicilina fue el fármaco con mayor porcentaje de resistencia con 4 cepas probadas y un 75 %, seguida de Ticarcilina-Clavulanato con 66.7 %. Para los aminoglucósidos, Gentamicina (36 cepas) y Kanamicina (16 cepas) fueron los fármacos con mayor índice de resistencia, con reporte de 27.8 % y 43.8 % para cada uno respectivamente. De las quinolonas, Ciprofloxacina y Norfloxacina ofrecieron un 0 % de resistencia (Tablas 34 A-C). Para *Pseudomonas*

RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A  $\beta$ -LACTAMICOS  
 GERMEN: Enterobacter cloacae

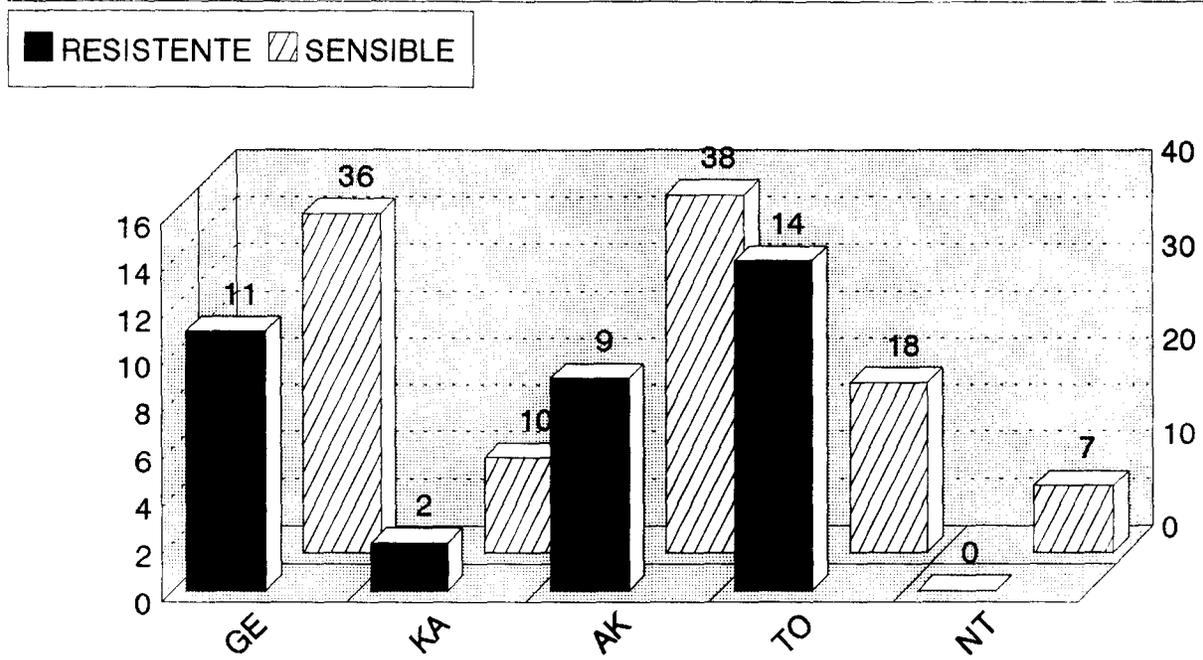


RESISTENTE	14	8	3	14	13	7	7	10	18	13	14	10	13	13	1
SENSIBLE	6	2	4	6	7	3	14	6	5	17	18	20	16	28	34

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 30 A

RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A AMINOGLUCOSIDOS  
GERMEN: Enterobacter cloacae

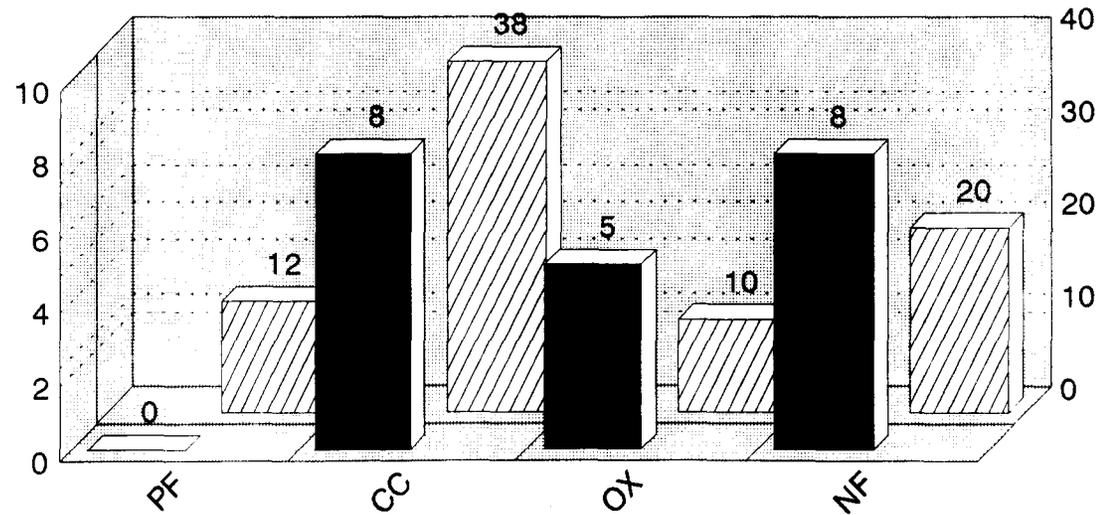


FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 30 B

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A QUINOLONAS GERMEN: Enterobacter cloacae

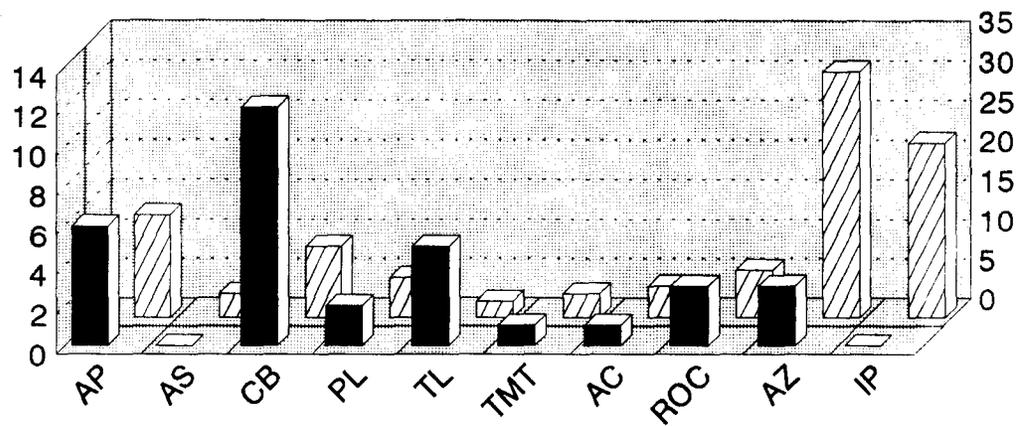
■ RESISTENTE ▨ SENSIBLE



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 30 C

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A $\beta$ -LACTAMICOS GERMEN: Enterobacter aerogenes



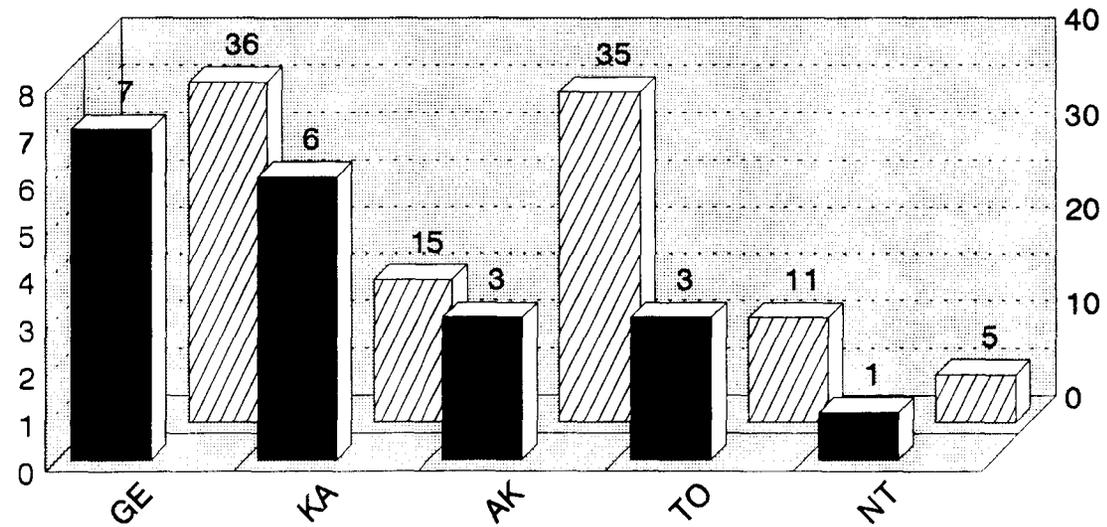
RESISTENTE	6	0	12	2	5	1	1	3	3	0
SENSIBLE	13	3	9	5	2	3	4	6	31	22

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 31 A

RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A AMINOGLUCOSIDOS  
GERMEN: Enterobacter aerogenes

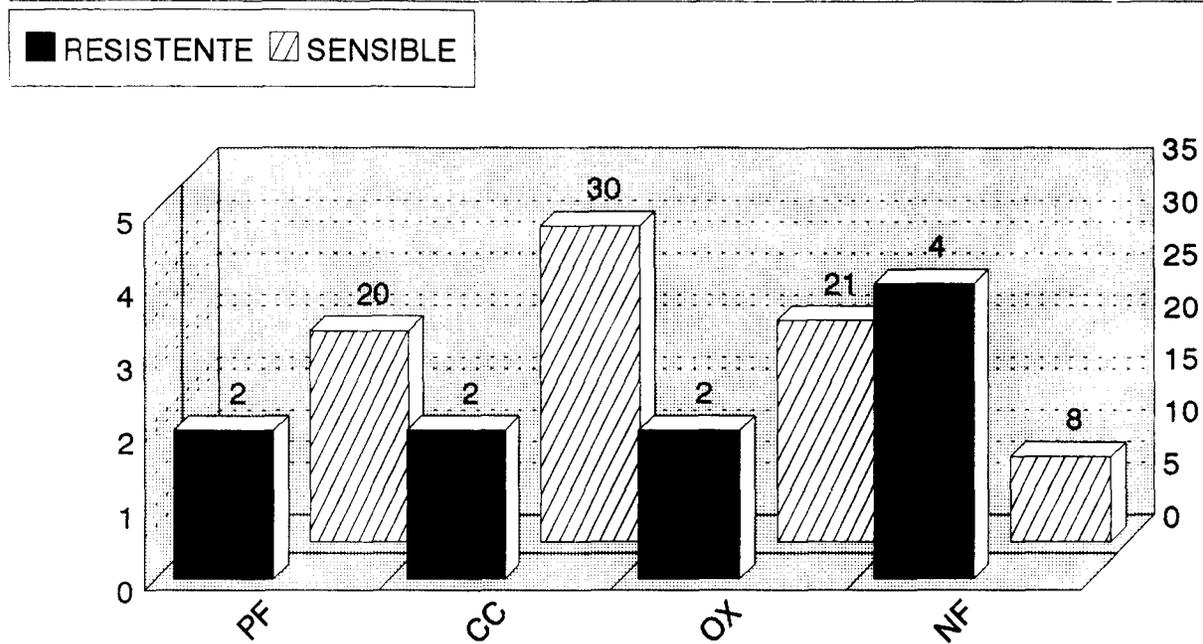
■ RESISTENTE ▨ SENSIBLE



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 31 B

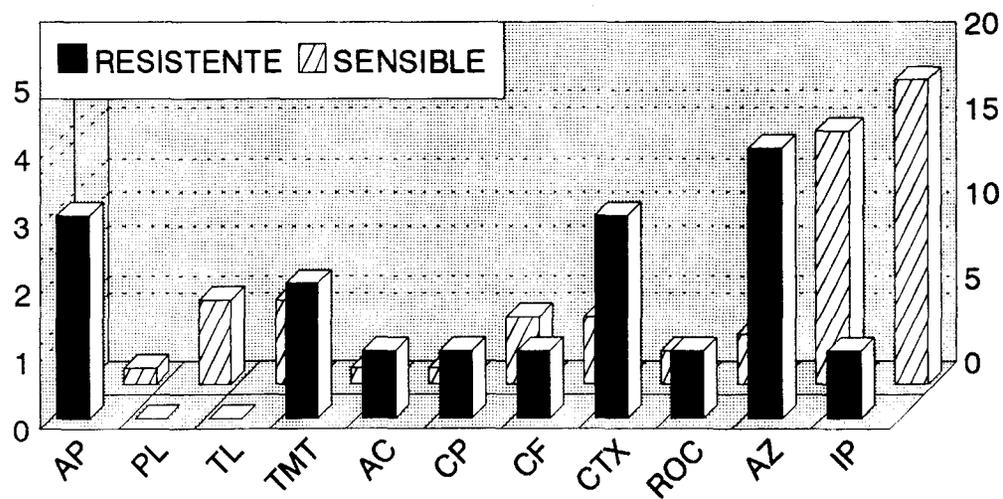
## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A QUINOLONAS GERMEN: Enterobacter aerogenes



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 31 C

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A $\beta$ -LACTAMICOS GERMEN: Pseudomonas sp.

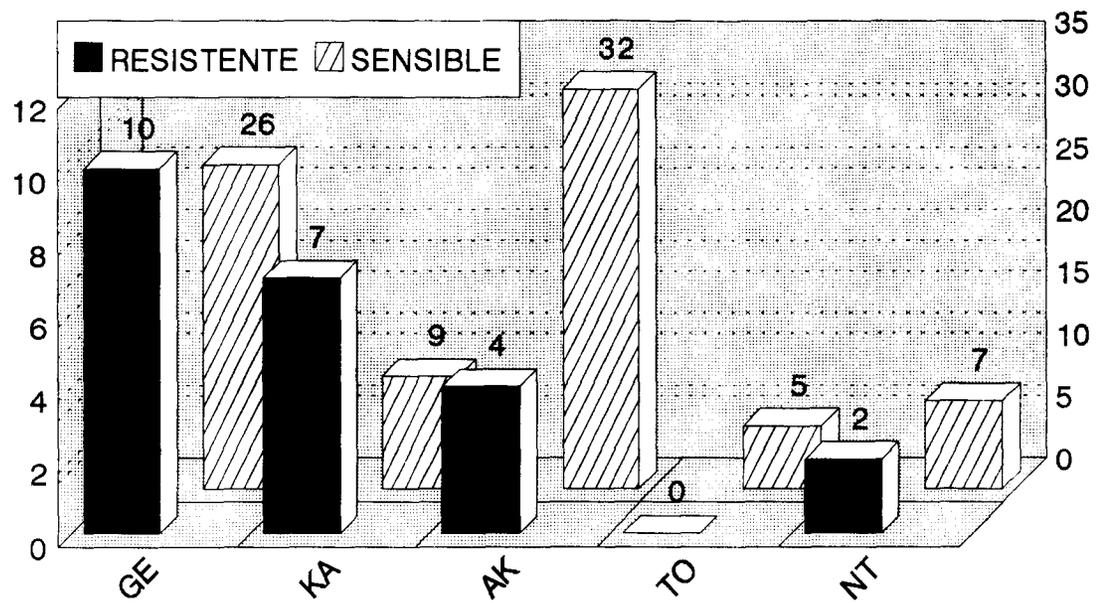


RESISTENTE	3	0	0	2	1	1	1	3	1	4	1
SENSIBLE	1	5	5	1	1	4	4	2	3	15	18

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 34 A

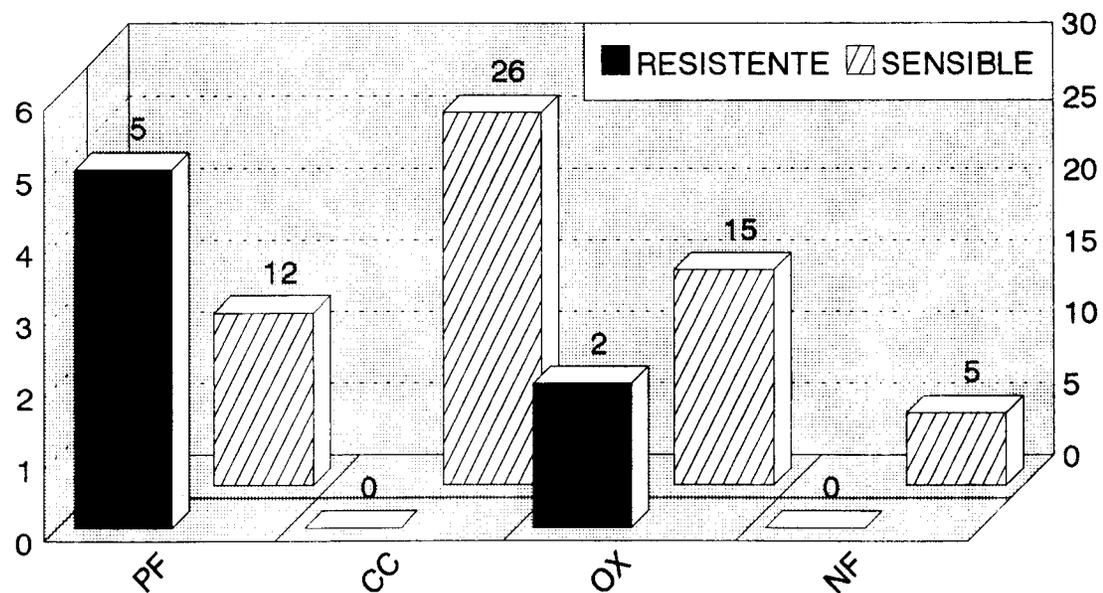
RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A AMINOGLUCOSIDOS  
GERMEN: Pseudomonas sp.



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 34 B

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A QUINOLONAS GERMEN: Pseudomonas sp.



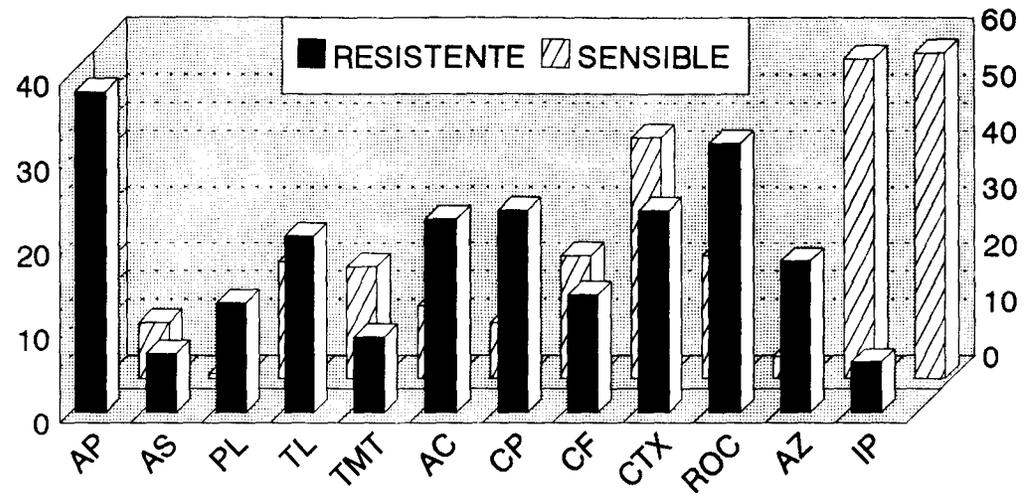
FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 34 C

*aeruginosa*, cuyas cepas fueron probadas contra 12 fármacos B-lactámicos, la mayor resistencia fue para Ceftriaxona con 88.9 % de 36 cepas totales, seguida de Ampicilina con 79.2 % (48 cepas totales), Cefuroxima con 69.7 % (33 cepas totales); y con el mismo porcentaje, Cefoperazona y Cefotaxima en 52.2 % de 46 cepas totales para cada una. Para Aztreonam se reportó 24 % (75 totales) y para Imipenem con el mas bajo, 9.4 % ( 64 cepas totales). De los 5 aminoglucósidos totales, Kanamicina reportó 75 % de resistencia con 20 cepas probadas y para el resto, con márgenes no muy distantes, con mayoría para sensibilidad y Netilmicina reporta 50 % de resistencia a 20 cepas desafiadas. Para las quinolonas, la sensibilidad fue mayor a todas, con disminución de los márgenes de incidencia para Norfloxacin con 34 % de resistencia en 47 cepas totales (Tablas 35 A-C).

Para *Pseudomonas fluorescens putida*, 11 B-lactámicos fueron probados. El mayor índice de resistencia fue para Ticarcilina y Ampicilina/Sulbactam con 100 %, seguido de Ampicilina con 80 % y en 50 % para Piperacilina, Cefazidima, Cefotaxima y Aztreonam. Imipenem mostró 100 % de sensibilidad. Los 3 aminoglucósidos probados (Gentamicina, Kanamicina y Tobramicina) reportaron una resistencia del 50 % y con las dos quinolonas (Ciprofloxacina y Norfloxacin, la resistencia fue de tan solo de 16.7 % para ambas (Tablas 36 A-B).

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A $\beta$ -LACTAMICOS GERMEN: Pseudomonas aeruginosa

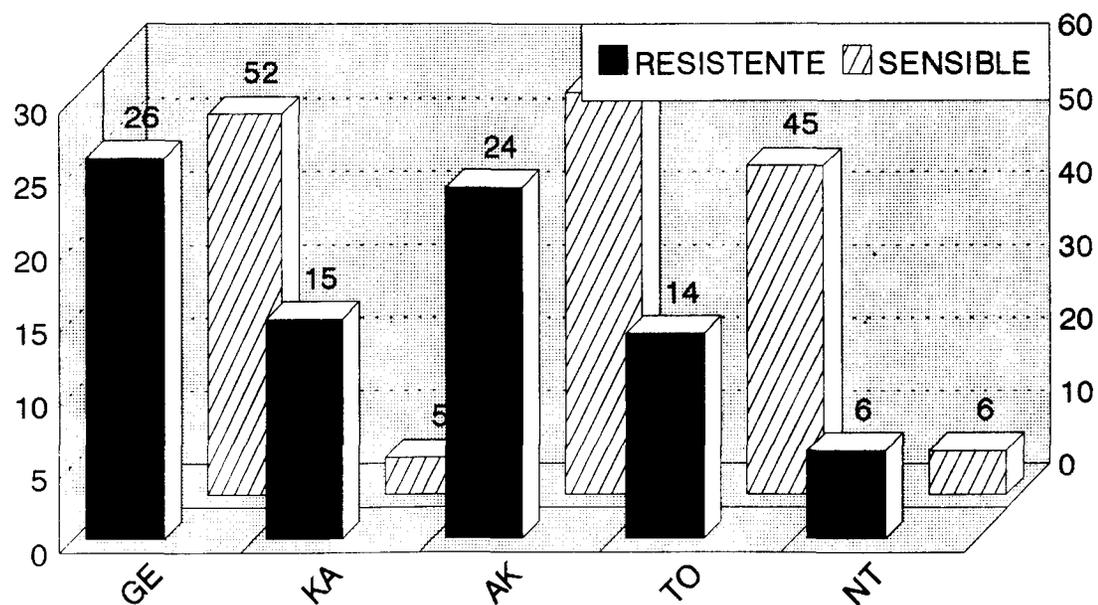


RESISTENTE	38	7	13	21	9	23	24	14	24	32	18	6
SENSIBLE	10	1	21	20	13	10	22	43	22	4	57	58

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 35 A

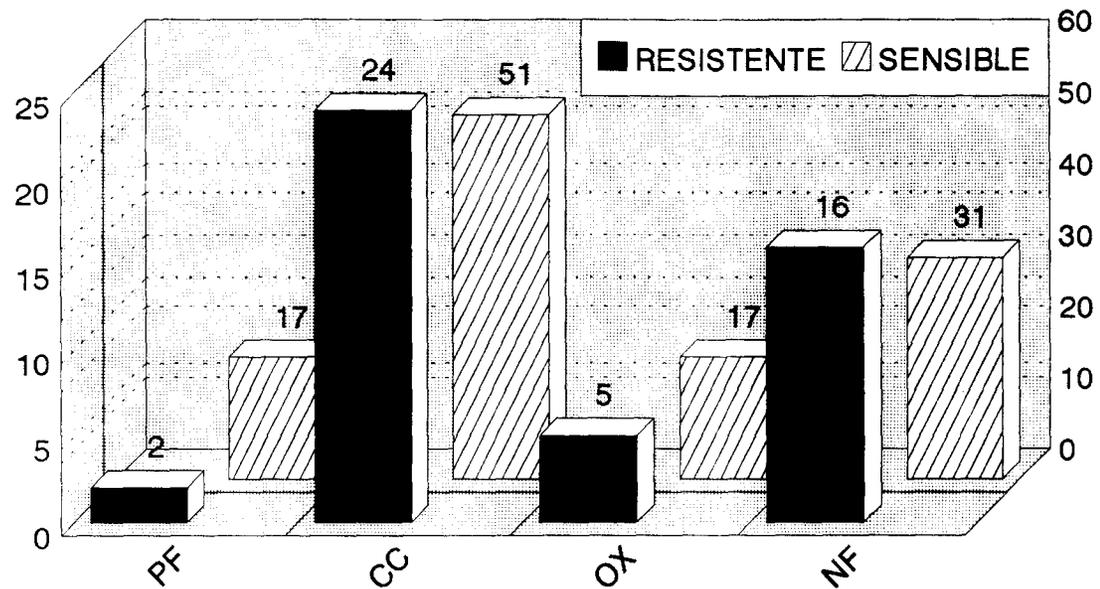
RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A AMINOGLUCOSIDOS  
GERMEN: Pseudomonas aeruginosa



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 35 B

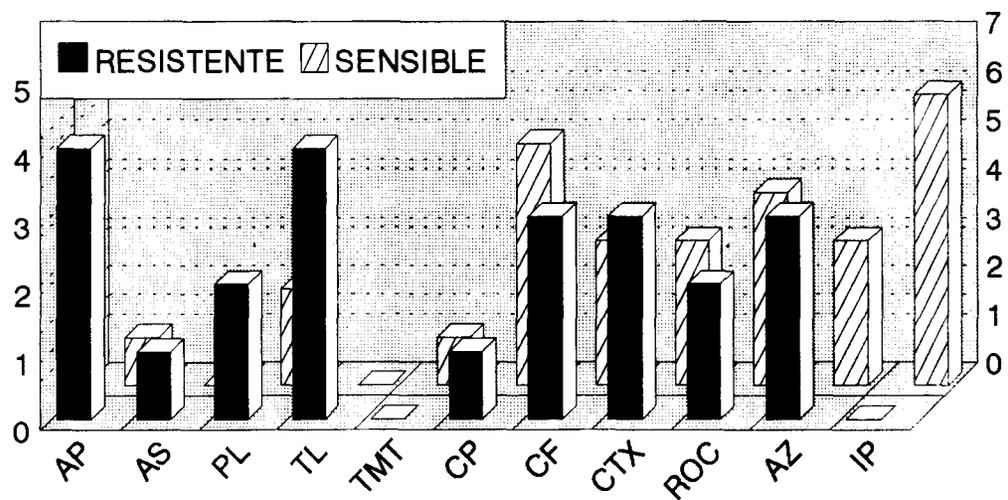
## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A QUINOLONAS GERMEN: Pseudomonas aeruginosa



FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 35 C

**RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A  $\beta$ -LACTAMICOS**  
**GERMEN: Pseudomonas fluorescens putida**

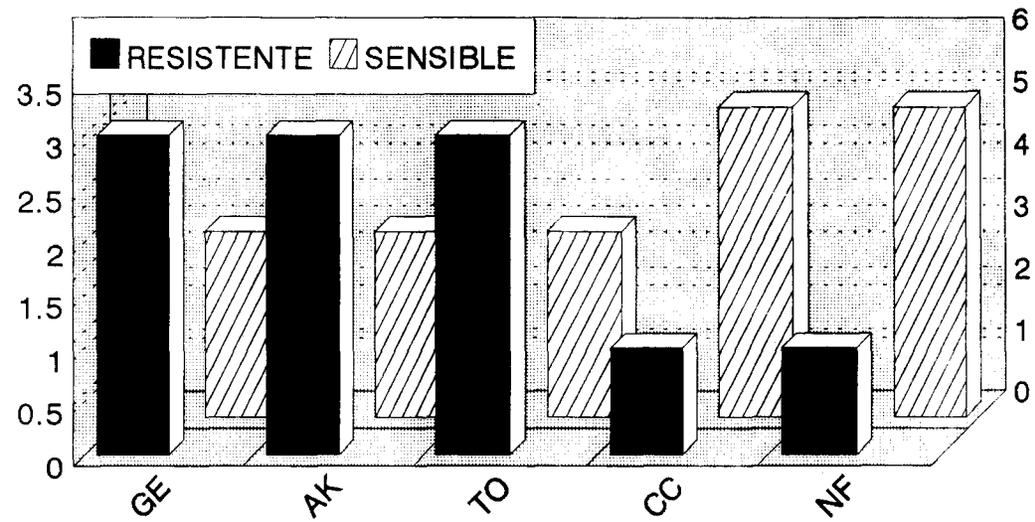


RESISTENTE	4	1	2	4	0	1	3	3	2	3	0
SENSIBLE	1	0	2	0	1	5	3	3	4	3	6

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 36 A

RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A AMINOGLUCOSIDOS Y QUINOLONAS  
 GERMEN: *Pseudomonas fluorescens putida*



RESISTENTE	3	3	3	1	1
SENSIBLE	3	3	3	5	5

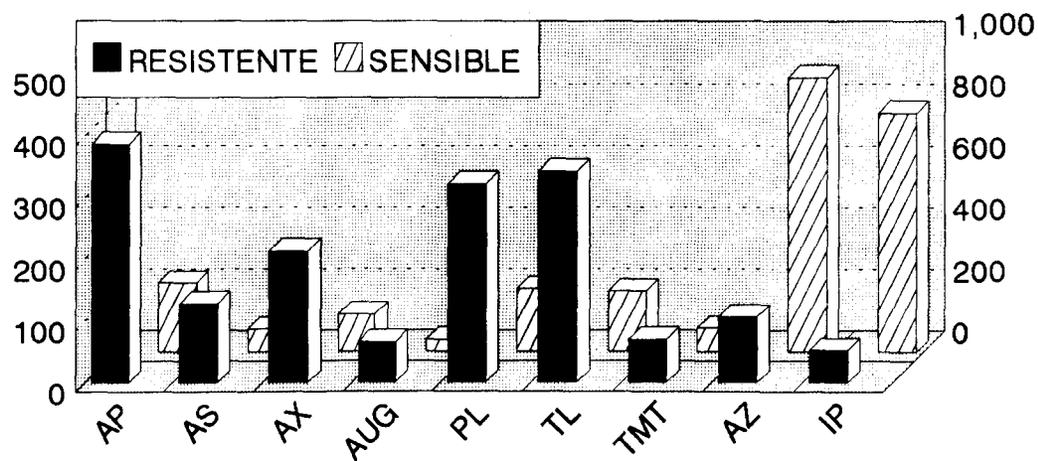
FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 36 B

*Escherichia coli*, germen con mayor número de aislamientos, presenta una resistencia a 6 de los 9 B-lactámicos probados. Aunque con número diferente de cepas probadas, Ampicilina, Ampicilina/Sulbactam, Amoxicilina y Ticarcilina tuvieron un resultado de resistencia de 63.5 %, seguidos de Amoxicilina/ Clavulanato con 62.3 % y Piperacilina con 61.2 %. Para Ticarcilina/Clavulanato, aun cuando el porcentaje de sensibilidad fue mayor (52 % de 147 cepas totales), el margen no fue muy significativo. Para Aztreonam, la resistencia fue de 10.7 % de 997 cepas probadas y para Imipenem de 6.4 % de un total de 829 cepas (Tabla 37 A).

Para cefalosporinas, la resistencia con Cefazolina (642 cepas totales) fue la mayor con 33.3 %, seguido de Cefotaxima (674 totales) con 29.7 % como aquellos que presentaron mayor índice de resistencia. En el resto, los márgenes de sensibilidad y resistencia fueron mayores. En los aminoglucósidos, la sensibilidad fue notoriamente mayor en todos, así como también para las quinolonas, con el máximo reporte de resistencia para Norfloxacin con 23.2 % (642 cepas totales), y el resto en variaciones de 11.6 a 12.5 % (Tablas 37 B-D). Para *Escherichia coli enteropatógena*, con solo 6 cepas totales probadas y un promedio de 4 por fármaco, desafiada a 10 fármacos en total, ofrece resistencia del 100 % a Carbenicilina y del 50 % a Gentamicina. Para el resto, la sensibilidad es mayor (Tabla 38).

**RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A  $\beta$ -LACTAMICOS  
PENICILINAS, MONOBACTAMICOS Y CARBAPENEMS  
GERMEN: Escherichia coli**

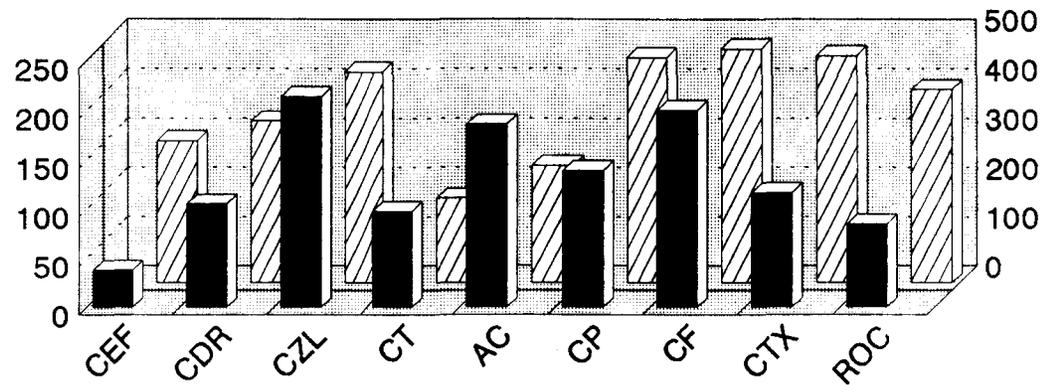


RESISTENTE	387	128	214	66	323	344	70	107	53
SENSIBLE	224	75	121	40	205	197	77	890	776

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 37 A

**RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A  $\beta$ -LACTAMICOS  
 CEFALOSPORINAS  
 GERMEN: Escherichia coli**



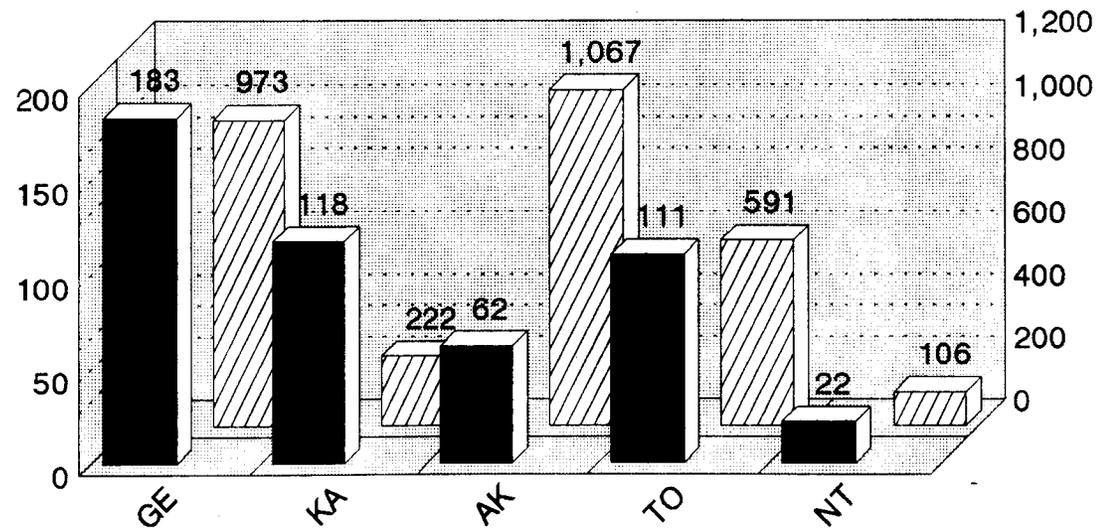
RESISTENTE	38	105	214	98	186	139	200	117	85
SENSIBLE	289	329	428	172	239	457	474	461	393

RESISTENTE
  SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 37 B

RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A AMINOGLUCOSIDOS  
GERMEN: Escherichia coli

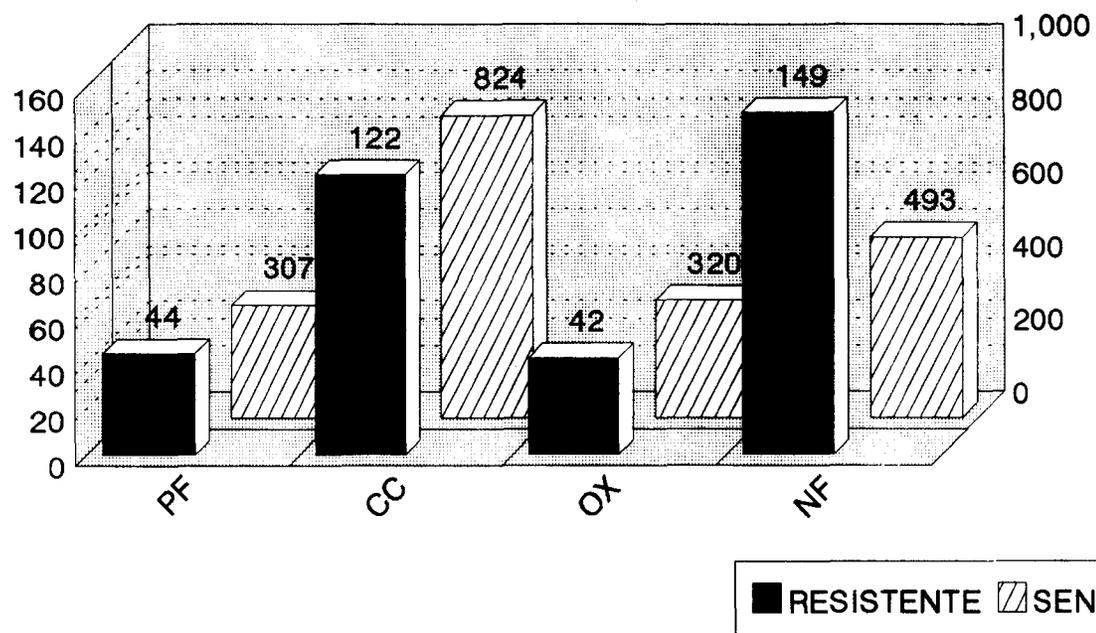


■ RESISTENTE ▨ SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 37 C

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A QUINOLONAS GERMEN: Escherichia coli

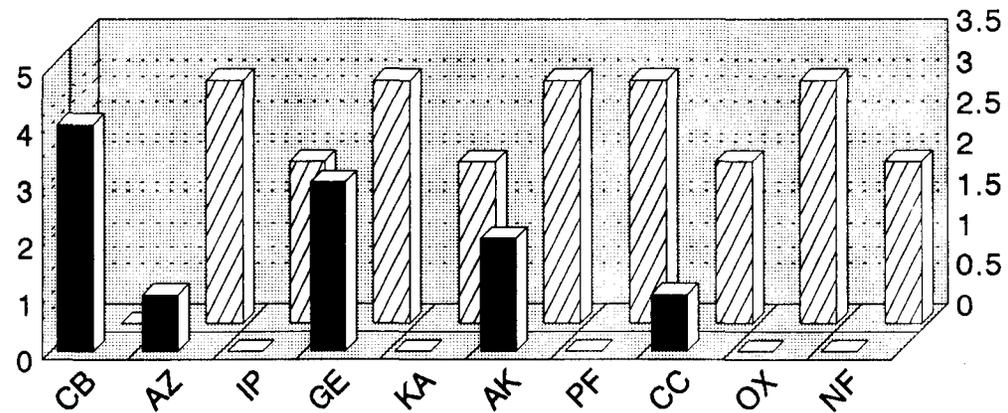


FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 37 D

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD GENERAL DETERMINADA

### GERMEN: Escherichia coli enteropatógena



RESISTENTE	4	1	0	3	0	2	0	1	0	0
SENSIBLE	0	3	2	3	2	3	3	2	3	2

RESISTENTE
  SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

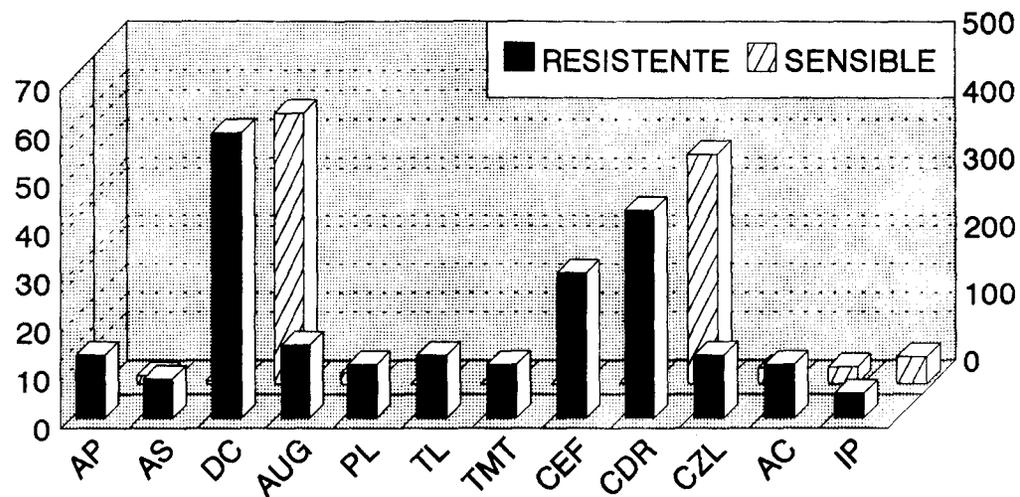
TABLA 38

Con *Staphylococcus aureus*, la sensibilidad determinada a B-lactámicos fue contra 12 fármacos. Piperacilina, Ticarcilina y Ticarcilina/Clavulanato presentaron resistencia del 100 %, seguidas de Ampicilina y Ampicilina-Sulbactam con resistencia del 52 % de 25 cepas probadas y 61.5 % de 13 cepas totales respectivamente. El mayor número de cepas desafiadas (460 y 383 de cepas totales) fueron para Dicloxacilina y Cefadroxilo, con una sensibilidad del 87.2 % y 88.8 % para cada una (Tabla 39 A).

Tobramicina, dentro del grupo de los aminoglucósidos, ofreció una resistencia del 94.3 % de cepas totales y en el resto, la sensibilidad fue significativamente mayor. Asimismo, todas las cepas fueron mayormente sensibles a quinolonas, con una menor resistencia a Ciprofloxacina con 3.0 % de 371 cepas desafiadas y con el mayor porcentaje de resistencia en este grupo para Norfloxacina con 35.1 % en 37 cepas probadas (Tablas 39 B-C).

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A $\beta$ -LACTAMICOS

### GERMEN: Staphylococcus aureus

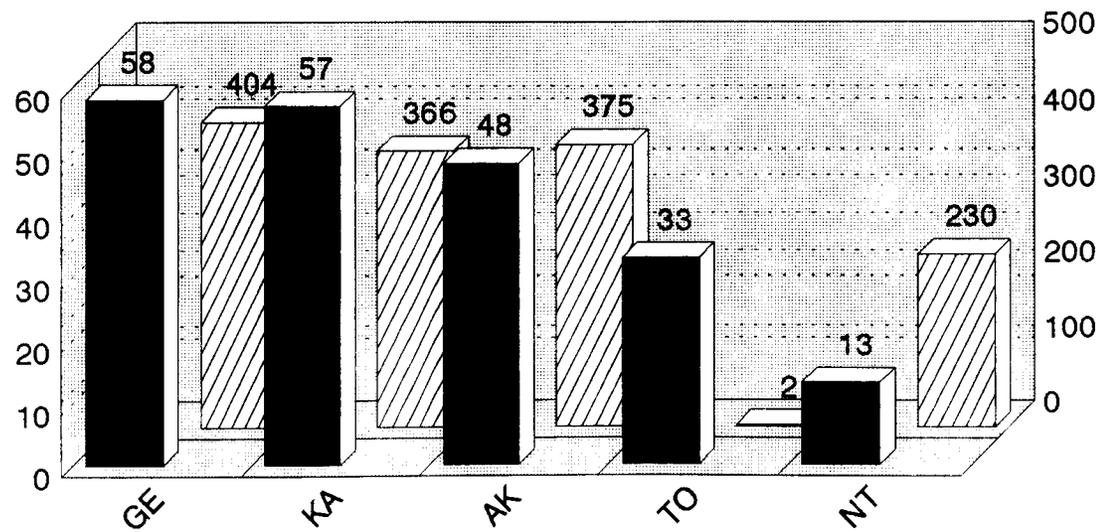


RESISTENTE	13	8	59	15	11	13	11	30	43	13	11	5
SENSIBLE	12	5	401	17	0	0	0	1	340	23	25	40

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 39 A

RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A AMINOGLUCOSIDOS  
GERMEN: Staphylococcus aureus

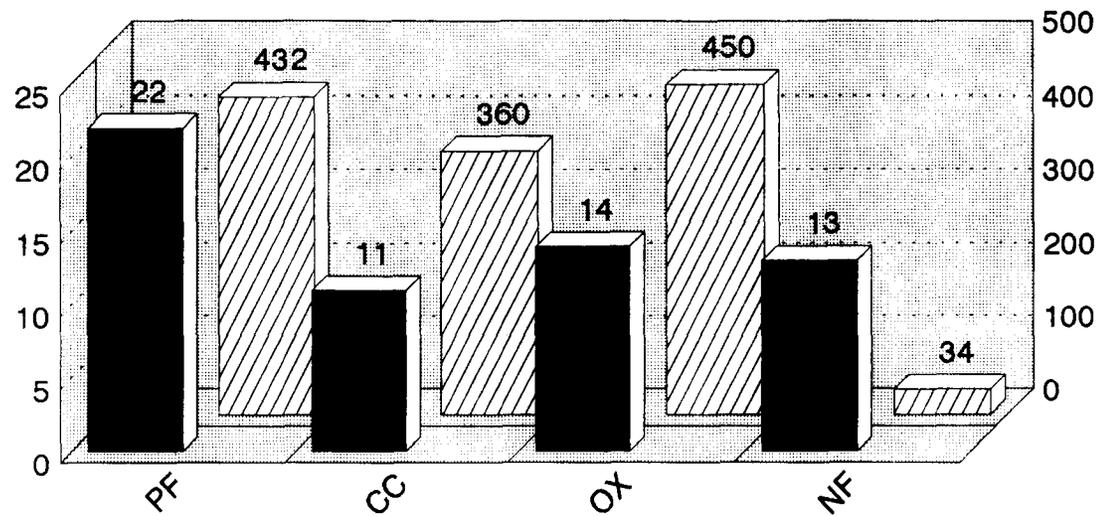


■ RESISTENTE    ▨ SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 39 B

## RESISTENCIA/SENSIBILIDAD DETERMINADA A QUINOLONAS GERMEN: Staphylococcus aureus



■ RESISTENTE ▨ SENSIBLE

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA 39 C

## VII. DISCUSION

La investigación realizada cumplió con los objetivos propuestos tanto en materia de conocimiento de la flora, como en los patrones de resistencia a los fármacos propuestos.

De los 12 553 resultados de cultivo revisados, solo el 23.77 % fue positivo a gérmenes patógenos, cuyas muestras fueron obtenidos de diversos especímenes clínicos. La distribución entre flora nosocomial y comunitaria fue significativamente mayor para la última citada como está referido en la Gráfica 1, y ésto se debe al gran volumen de pacientes que se manejan por la consulta externa del hospital. El número bajo de cepas nosocomiales puede explicarse por la falta de tomas de cultivos en los pacientes con algún proceso infeccioso antes de la antibioticoterapia con esquemas tradicionales, y el pleno desconocimiento de los factores condicionantes tanto externos como del propio hospedero y la flora propia del hospital en la génesis de este tipo de infecciones.

Respecto a la flora patógena aislada, solo dos géneros de gérmenes gram positivos fueron determinados, y 18 géneros con 48 especies para gérmenes gram negativos. En cuanto a los anaerobios, solo un aislamiento del género *Lactobacillus* fue logrado.

Los bacilos gram negativos constituyen la mayor causa de infecciones hospitalarias. De acuerdo a los datos proveídos por los Centros para Control de Enfermedades y Prevención (CDC) a través del Sistema Nacional de Encuestas sobre Infección Nosocomial (NNIS) en 1984, del 2.2 % al 4.1 % de los pacientes desarrollaron una infección nosocomial y en este estudio, para el año de 1993 la incidencia de infecciones nosocomiales fue de 4.5%. Asimismo, las Infecciones de Vías Urinarias (IVU) y las heridas quirúrgicas fueron los sitios mas comunes de complicación con géneros de gérmenes gram negativos como *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas*, y los gérmenes gram positivos como *Staphylococcus aureus* asociadas a las infecciones de prótesis y catéteres sumados a bacteremias representan además una prevalencia importante. Llama la atención que gérmenes gram positivos como el *Streptococcus pneumoniae*, con cada vez mayor índice de resistencia a los fármacos B-lactámicos de acuerdo a los reportado en la literatura mundial, no se aísle de las muestras clínicas en nuestro hospital. Las estadísticas marcan que la resistencia es de < 5% en Bélgica, Inglaterra y Suiza, 44 % en España y 58 % en Hungría; en un estudio en el sureste de Suecia, el incremento en 5% de resistencia de acuerdo a las determinaciones de las CIM para los 6 tipos de estreptococos estudiados se torna alarmante y, en Francia, el incremento del 2.9 % en 1989 al 12 % en 1990 de resistencia ha sido ya reportado (17-20). Otro ejemplo es la *Moraxella catarrhalis*, la cual es erróneamente considerada como flora normal en el Laboratorio Central de este hospital, y que ha sido reportada con resistencia alta para los

fármacos B-lactámicos en cepas comunitarias en Japón de hasta un 90 %, China con un 83 % y 17 % para Sudáfrica (21,22).

De los gérmenes aislados, los bacilos entéricos en su mayoría fueron determinados como flora comunitaria, ya referidos en las tablas 3,13 y 16, concordando con los reportes de la literatura mundial. Sin embargo, dos casos de *Salmonella sp.* fueron nosocomiales, con una procedencia de las muestras clínicas de urocultivos.

La determinación del análisis de 6 géneros bacterianos se realizó en función del número de aislamientos reportados, no minimizando a los gérmenes cuyo análisis no fue tan profundo en el presente trabajo o donde su patogenia es similar o mayor.

De todos los géneros bacterianos, *Escherichia coli* fue el germen mayormente encontrado en las muestras clínicas, tanto nosocomiales como comunitarias. Es bien conocido que las cepas de *Escherichia coli* pueden causar una variedad impresionante de enfermedades dentro de las que puede contarse la diarrea, disentería, síndrome urémico-hemolítico, infecciones de las vías urinarias y renales, artritis séptica, endoftalmítis, tiroiditis supurativa, abscesos intraabdominales, peritonitis espontánea, abscesos hepáticos, abscesos cerebrales, meningitis, endocarditis, osteomielitis, prostatitis, sinusitis, tromboflebitis séptica y neumonía entre otras. En general, diferentes cepas están asociadas con diferentes enfermedades; esto es, que las cepas productoras de diarrea no

son las mismas causantes de Infecciones de Vías Urinarias (IVU) o meningitis (27-31).

En el estudio, las muestras procedentes de exudados vaginales ocupan el primer lugar a nivel comunitario con 433 cepas (56.30 %) y el segundo a nivel nosocomial con 53 cepas (55.20 %). Comparando estos datos con lo previamente analizado podemos citar que el alto índice de aislamientos de *Escherichia coli* a nivel vaginal puede tomarse como colonización vaginal procedente del tubo digestivo por los diversos mecanismos ya citados, o defectos en la toma de la muestra como causas principales. Por otra parte, no se reporta ningún caso de aislamiento de *G. vaginalis*, germen con crecimiento nutricional exigente ya que solo crece en Agar Columbia o Agar V y no en Agar Sangre o Chocolate como otras bacterias (32). No se reportaron en ese año frotis en busca de células "clave" o resultados de la prueba de KOH (32). Sin embargo, durante las muestras procesadas en 1994, se inició la identificación de las mismas.

Para las 981 cepas aisladas de urocultivo, 704 totales correspondieron a cepas comunitarias y de éstas 409, (58.09 %), correspondió a este patógeno que determina un nivel mas alto de infección que el referido por Onifade y cols (33), en su estudio realizado en el Hospital Universitario de Lagos, Nigeria, en el que de 2 780 muestras comunitarias de urocultivo se aislaron un total de 780 patógenos (28.1 %), con una predominancia de cepas de *Escherichia coli* del 33 %.

El panorama cambia cuando se trata de infecciones a nivel nosocomial con 125/277 totales,(45.12 %). La presencia de infección nosocomial a este nivel estuvo relacionada con la presencia de sonda de foley en un total de 221 casos (79 %), dato que concuerda con lo reportado en la literatura al respecto que se considera en promedio del 60 al 80 % (34,35,36). La instalación y permanencia de una sonda de foley por lo menos durante un plazo mínimo del 5 días permite la colonización de la uretra. Otros medios de colonización pueden ser la manipulación de las vías urinarias por instrumental, transmisión por mano-genital del personal de salud, material contaminado y por vía hematógica de focos a distancia entre otros, y son un punto de partida las IVU para desarrollo de bacteremias (31,37-40).

La infección de la herida quirúrgica es otra afección identificada causada por *Escherichia coli* en el estudio. Sabemos que es inevitable la contaminación de la herida quirúrgica. Toda la técnica de asepsia ha contribuido a una disminución importante del fenómeno, pero no a la eliminación del mismo. Aún en quirófanos en los que se usa el flujo laminar, pueden aislarse bacterias de la superficie de las heridas al término de a cirugía.

Numerosas especies bacterianas se han descrito como patógenos de las heridas y diferentes especies tienen importancia especial de acuerdo al tipo de cirugía de que se

trate. Se considera que para las heridas limpias localizadas en la parte superior del cuerpo y en tórax, el *Staphylococcus aureus* es el germen mayormente aislado según los señalan el Sistema de Vigilancia Nacional de Infecciones Nosocomiales en los EUA (39), de 1986 a 1989, con un 17 % de aislamientos. En otro estudio realizado por Olson y cols. (40) en 1 032 heridas quirúrgicas infectadas en un período de 10 años, 240 (16.5 %) correspondieron a *Staphylococcus aureus*, mientras que para *Escherichia coli* reportan un 10 % y 7.2 % para cada estudio respectivamente. *Bacteroides fragilis* también es un patógeno común después de procedimientos en colon, aunque se considera que las infecciones polimicrobianas son casi la regla (41,42). Comparativamente con los datos de nuestro estudio, el primer lugar de infección de la herida quirúrgica los tuvo *E. coli* con 17 cepas de un total de 75 (22.6 %), seguido de *S. aureus* con 10 cepas aisladas y un 13.3 %, que demuestran congruencia con lo previamente expuestos. Sin embargo, dado que la realización de cultivos para anaerobios no fueron realizados, se desconoce la incidencia de cepas de *Bacteroides sp.*

El 3er. género en importancia correspondió a *Klebsiella* que constituye un grupo de bacterias inmóviles que se tiñen fuertemente con la tinción de Gram debido a la cápsula que poseen y por ende determinan los diferentes tipos antigénicos, además de formar colonias mucoides en el agar. Los tipos 1,3,4 y 5 se han asociado con infección respiratoria y se debe a que previene la fagocitosis y además retarda la migración leucocitaria al sitio de infección. De este género, 4 especies ya dadas a conocer en la

Tabla 7 fueron aisladas, y cuya importancia reviste la *K. pneumoniae*, *K. ozaenae* y *K. oxytoca*.

A nivel general, se le ha relacionado al género *Klebsiella* con el 8 % de infecciones nosocomiales con focos de partida urinario, vías respiratorias bajas, vías biliares y heridas quirúrgicas en ese orden. Los procedimientos invasivos en los pacientes hospitalizados como la instalación de Sondas de Foley e IVU nosocomial se ha relacionado en 9 %. Asimismo, se relaciona en 14 % como causa de bacteremias. El empleo de cánulas endotraqueales y catéteres intravenosos predisponen mayormente a infecciones por estos gérmenes dentro de los gram negativos.

*K. pneumoniae* está fuertemente asociada a neumonía lobar de adquisición comunitaria en asociación con procesos inmunosupresores como alcoholismo, diabetes y cuadros restrictivos pulmonares, con una tendencia a la cavitación y formación de empiema y adherencias pleurales. *K. ozaenae* se ha asociado con infecciones de vías respiratorias altas y neumonías, mientras que *K. rhinoscleromatis* con afecciones a nivel de la nariz.

La incidencia general de cultivos positivos en este estudio en cuanto al género *Klebsiella* fue de 542, representando un 18.16 % del total de aislamientos, con una predominancia de cepas comunitarias (395 totales) respecto a las nosocomiales (147

totales), con un porcentaje de 72.88 % y 27.12 % respectivamente. *K. oxytoca* fue el germen mayormente aislado seguido de *K. pneumoniae* a nivel comunitario y en 3er. lugar *K. ozaenae*.

Comparativamente a la literatura, *K. pneumoniae*. se aisló de muestras comunitarias procedentes de de vías respiratorias superiores como exudados faríngeos, secreción nasal, así como de oído y en exudados vaginales, además de urocultivos. Para este último, representa un 5.39 %, superado solo por *K. oxytoca* con un 5.82 % (41 cepas). Se considera nuevamente que la colonización a nivel vaginal sea de punto de partida urinario. A nivel nosocomial, con 22 aislamientos, corresponde al 7.94 %, cifra cercana a lo reportado. Como causa de neumonía nosocomial, con 6 aislamientos, es el mas elevado con 22.22 % debido al uso de cánulas endotraqueales en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En la herida quirúrgica infectada, 5 cepas aisladas representan 6.66 % y en bilis , 1 aislamiento de 3 representa el 33.33 %. Como causa de bacteremia se encuentra con dos aislamientos en hemocultivo que corresponde al 8.69 %; en vías urinarias, solo representa el 7.94 % (22 cepas) del total nosocomial. Luego entonces, los rubros determinados a nivel nosocomial de acuerdo a los datos obtenidos por nuestro estudio difieren en cuanto al orden de frecuencia establecidos para otros estudios, conformado por Neumonías, IVU, bacteremias e infección de la herida quirúrgica (27).

Aún cuando *K. oxytoca* no está descrito como un patógeno común causante de infecciones, es considerado como un oportunista y en nuestro estudio ocupó un lugar importante por la cantidad de aislamientos comunitarios que son, de mayor a menor: exudados vaginales (9.06 %), exudados faríngeos (7.15 %), urocultivos (5.82%), e Infección de Tejidos Blandos (ITB) (5.52 %). A nivel nosocomial, en muestras de esputo con 14.81 % y en infección de la herida quirúrgica con 9.3 %. Estos datos señalan que *K. oxytoca* es un germen endémico en nuestro hospital y que estudios mas profundos debes ser llevados a cabo para establecer su poder patógeno real.

Para el género *Enterobacter*, los microorganismos son móviles y con cápsula menor. Se consideran gérmenes oportunistas y rara vez causan enfermedad primaria en el humano. Por otra parte, son frecuentes en pacientes hospitalizados, especialmente en aquellos tratados con antimicrobianos de amplio espectro, quemados, en heridas quirúrgicas, infecciones de vías respiratorias y urinarias, úlceras en diabéticos y también se asocian a procedimientos invasivos como la instalación de catéteres o sondas. Otro medio de transmisión es a través de mano-paciente por el personal de salud.

Tres géneros patógenos de los 10 conocidos fueron aislados en las muestras clínicas reportadas (Tabla 8). La prevalencia de cepas comunitarias fue mayor que la nosocomial como se establece en la Tabla 18. El mayor número de aislamientos corresponde a *E. agglomerans* en ambos sectores y se obtuvo mayormente en muestras

procedentes de exudado vaginal con 15 cepas que representan el 2.2 % y a nivel de exudado faríngeo con 9 cepas (1.57 %). Otros sitios a nivel comunitario fueron urocultivo, exudado ótico, secreción nasal, ITB, exudado uretral.

A nivel nosocomial, en la mayoría de los casos se aisló posterior a intervenciones quirúrgicas diversas, empleo de antibióticos de amplio espectro y hospedero inmuocomprometido; en exudados faríngeos 8.8 %, secreción vaginal 7.27 %, infección de herida quirúrgica 6.66 %. Otros sitios de los que fue aislado fueron penrose, secreción pleural, abscesos y secreción traqueal.

Para *Enterobacter cloacae*, las cepas comunitarias representan un mayor número de aislamientos que las nosocomiales. Como patógeno comunitario se encontró como causa de bacteremia en 9.52 % por aislamientos en hemocultivos, seguido de muestras de esputo con 4.34 % y < 1% en exudado faríngeo, urocultivos y exudados vaginales. Como flora nosocomial se aisló de muestras de esputo en 11.11 %, exudado vaginal complicando cirugía ginecológica 7.29%, exudado faríngeo en 6.66 %, infección de herida quirúrgica en 2.66 % y urocultivos en 0.72 %.

*Enterobacter aerogenes* se recuperó de exudados uretrales en 9.09 %, esputo 4.34 %, exudados óticos en 2.04 %, ITB 1.88 %, exudado faríngeo 1.84 %, urocultivo en 0.99 %, exudado vaginal 0.89 % para cepas comunitarias. En cuanto a aislamientos

nosocomiales, de esputo con 7.40 %, exudado faríngeo 4.44 %, hemocultivo 4.34 %, exudado vaginal 3.12 %, urocultivo 1.08 %.

Con estos datos se infiere que las cepas aisladas complican a los pacientes hospitalizados con infecciones de vías respiratorias y quirúrgicas, especialmente en cirugía ginecológica o de otorrinolaringología, además de ser causante de bacteremias.

Las especies de *Proteus* son bacilos gramnegativos móviles. Se encuentran de manera abundante y ocupan el segundo lugar en aislamientos después de las cepas de *E. coli* debido a la propensión para colonizar e infectar el tracto urinario.

Tres especies (Tabla 10) fueron aisladas con un total de 232 cepas, y un porcentaje mayor de cepas comunitarias contra las nosocomiales. El germen mayormente aislado fue *P. mirabilis* con 165 cepas (87.76 %) y se le encontró como causante de IVU concordante con lo expuesto, con un 12.07 % de aislamientos, seguido de ITB con 11.32 %, afección a sistema respiratorio especialmente nariz con 11.11 %, vagina con 8.46 % y secreción mamaria con un aislamiento de 2 totales. En aislamientos hospitalarios, exudados vaginales, infecciones de la herida quirúrgica, IVU e ITB fueron los sitios más frecuentes con rangos de entre 8.24 % a 3.33 %.

*Proteus vulgaris* a nivel comunitario, con solo 0.71 % en IVU y 0.17 % para exudados faríngeos, se circunscribe en términos intrahospitalarios a bacteremias (8.69 %), infección de la herida quirúrgica en 2.6 % e IVU en 0.72 %.

En cuanto a *P. penneri*, su afección principal fue a nivel de sistema genitourinario. A nivel nosocomial se identifica en ITB no especificándose el sitio.

De acuerdo a nuestros datos, son gérmenes que infectan principalmente sistema urogenital, causan infecciones de vías respiratorias, infección de tejidos blandos y herida quirúrgica y además son causantes de bacteremias.

Los bacilos gramnegativos no fermentadores son un grupo de gérmenes aerobios no formadores de esporas, que no utilizan carbohidratos como fuente de energía o los degradan a través de vías metabólicas diferentes a la fermentación. En este grupo existen varios géneros y especies dentro de las cuales se incluyen al género *Pseudomonas*.

Las *Pseudomonas* son bacilos gramnegativos, rectos o levemente curvos, aerobios estrictos, móviles con un flagelo polar y pueden encontrarse aislados, en pares o cadenas cortas. Es un germen aerobio obligado excepto ante la presencia de nitrato.

Puede encontrarse en el suelo, agua, plantas, y animales incluyendo al hombre. Se considera como un germen oportunista y gusta de ambientes húmedos en el humano, por lo que se encuentra en perineo, axilas y oídos. La humedad es importante para los reservorios a nivel hospitalario como los ventiladores, soluciones para curación, medicamentos desinfectantes, lavabos, verduras, etc. La infección fuera del hospital está relacionada con ambientes húmedos como albercas, tinas y soluciones para lentes de contacto.

Puede formar parte de la flora microbiana humana. Los sitios representativos de colonización son la piel 0-2 %, mucosa nasal 0-3.3 %, garganta 0-6.6% y heces de 2.6-24 %. En contraste, la hospitalización puede aumentar los índices de portación, particularmente a nivel de la piel de pacientes quemados, a nivel de sistema respiratorio en pacientes intubados y conectados a ventiladores, en aparato digestivo en pacientes con quimioterapia, y virtualmente en cualquier sitio en pacientes que recibe antibióticos. En cada caso, la colonización puede exceder del 50 % y presagiar una infección invasiva.

*Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno nosocomial primario y la frecuencia se ha estimado de acuerdo con la NNIS y los CDC, como el 4º germen nosocomial aislado con un 10.1 % del total de las infecciones, y para nuestro estudio fue el 6º lugar, con 4.5 % (30) de las infecciones de tipo nosocomial. Fue la mayor causa de neumonía (16.8 %) a diferencia de nuestro estudio que se reporta en 25 %, la 3º causa de IVU

intrahospitalaria con 12 %, y para nosotros es del 6.13 % con el 7º lugar; llega a ser el 5º patógeno mas encontrado en infección de herida quirúrgica (8.2 %), mientras que para nuestro estudio fue el 9º patógeno mas importantemente aislado con 4.0%; la 8ª causa de infecciones diseminadas por vía hematógica, 6ª para nuestro estudio. Asimismo, en el estudio referido, fue el germen mayormente asociado a infecciones en las UCI con 12.4 %, con neumonías (17.5 %), IVU 12.1 %, infección de la herida quirúrgica con 10.9 % y la 6ª causa de aislamientos en hemocultivos. (19,43,44).

En cuanto a cepas comunitarias, se ha descrito un síndrome diarreico similar al producido por el cólera (colera-like) debido a una enterotoxina producida por *Pseudomonas aeruginosa*; sin embargo, no se ha aceptado por todos los autores que esta sustancia sea causal de diarrea secretoria. En nuestro estudio, coincidió con la epidemia de cólera en los meses de verano de 1993, en un 24.63 % de los aislamientos. En todos esos casos se tomó doble cultivo y fue negativo para cólera, aunque positivo para nuestro germen en estudio. Por otra parte, *Pseudomonas aeruginosa* es encontrado en el oído solo en condiciones de daño, maceración, inflamación y condiciones de humedad, como en los nadadores o en los pacientes con otitis crónica, cuyo porcentaje aumenta considerablemente. En pacientes diabéticos o ancianos, un padecimiento indolente pero fatal es la **otitis externa maligna**. En nuestro estudio, en los pacientes con otitis crónica se aisló en 10.20 %. El bajo índice de IVU a nivel comunitario por este germen en nuestro estudio y en otros mas (0.91 %) y se debe a que es un patógeno primariamente

nosocomial, y los casos en que se aísla en tracto urinario se debe a procesos obstructivos como prostatitis u obstrucción por litos, alteraciones anatómicas que condicionan infecciones repetidas ,y el uso de antibioticoterapia frecuente condiciona a la selección de la flora.

El nivel de resistencia a un antibiótico está determinado por diversas variables. La eficiencia con que un B-lactámico hidroliza un antibiótico depende tanto de la velocidad de hidrólisis como de su afinidad por el antibiótico, así como la cantidad de B-lactamasas producidas por una bacteria determinada, la susceptibilidad de la proteína blanco (PBP) al antibiótico y la velocidad de difusión del antibiótico hacia el periplasma de la célula bacteriana.

Las B-lactamasas contribuyen a la resistencia de diversas maneras, citadas en la introducción , y representa un problema de índole mundial así que los antibióticos desarrollados para tal efecto pierden su efectividad tan pronto como son ensayados clínicamente. Esto ha hecho que algunos fármacos utilizados en los albores de la era de los antimicrobianos, sean actualmente obsoletos por los altos índices de resistencia desarrollados (45).

Esto se demuestra en las cepas de *Streptococcus pneumoniae*, antaño totalmente sensibles a la penicilina G, hoy en día reportan alta resistencia debido a la producción de B-lactamasas.

La resistencia de patógenos comunitarios o de aquellos que anteriormente fueron sensibles y actualmente resistentes es un problema importante a nivel nosocomial y de importancia creciente a nivel comunitario. A nivel hospitalario, especialmente en unidades de 3er. nivel, la incidencia de infección por gram positivos drogo-resistentes está aumentando, especialmente en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, corinebacterias y enterococos, mientras que la resistencia a fármacos en los gérmenes gram negativos incluyendo especies de *Pseudomonas*, *Serratia* y *Acinetobacter* continúan siendo problema.

La terapia empírica favorece el uso y, por ende, el empleo de antibióticos de amplio espectro y combinaciones, aun cuando la necesidad de fondo sea para patógenos muy específicos; ésto es cotidiano en muchos hospitales incluyendo el nuestro (46).

Ninguno de los gérmenes aislado en nuestro estudio fue desafiado contra Penicilina ni contra Meticilina, incluyendo a los estafilococos, el índice de resistencia ofrecido por este germen es elevado desde el comienzo de los años 60, y el decremento en la misma se debió al empleo de penicilinas antiestafilocóccicas. Sin embargo, un nuevo repunte de

cepas meticilino-resistentes (MRSA) ha aparecido en brotes hospitalarios. El uso indiscriminado de los antibióticos ha influido en la selección de cepas y la producción de una PBP 2a, además de la producción de B-lactamasas con los serotipos A,B,C y D, de los cuales A y C son los mas comunes en hospitales, mientras que las cepas productoras de enzimas B, con menor actividad hidrolizante a Penicilina G son menos frecuentes, y las tipo D son raras. Asimismo, la emergencia de cepas de *Staphylococcus epidermidis* como germen problema, con infecciones relacionadas a catéteres intravenosos, sistemas de derivación ventricular, prótesis valvulares, heridas quirúrgicas y como causa de bacteremias, cumple el viejo aforismo que versa "LOS SAPROFITOS DE AYER SON LOS PATOGENOS DE HOY" (47-49).

La resistencia a *Staphylococcus aureus* ha sido estudiada por varios autores en diversos modelos de estudios. Finland describió que el 73 % de los aislamientos de *S. aureus* en pacientes hospitalizados en un Hospital en Boston eran penicilino-resistentes en 1971 y para 1975, el 84 % de las cepas de pacientes hospitalizados y 83 % de los pacientes externos en el Hospital General de Massachussetts eran resistentes. En estudios comparativos como el de Virani y Noble (50) en Holanda, se analizaron 275 cepas de *S. aureus* divididas en dos grupos y analizando cepas en dos décadas diferentes, encontrando un incremento a Penicilina en las cepas de 1989 (70 cepas totales) con respecto a las de 1964/65 (25 cepas totales). La producción de B-lactamasas por un MRSA fago 94/96 fue detectada en un paciente drogadicto intravenoso con neumonía, endocarditis y

bacteremias, y después del uso de Cloxacilina por espacio de 50 días y la persistencia de hemocultivos positivos se cambió a Meticilina 2 g cuatro veces al día con resolución del cuadro en una semana (51). En Europa, la prevalencia de MRSA difiere considerablemente en los países del norte con respecto a los del sur, con la mas baja incidencia reportada para Holanda. Asimismo, en Suecia, de 880 hemocultivos se aislaron 151 cepas de *S. aureus*, 83 % eran productoras de B-lactamasas y una frecuencia del 15 % mayor a la reportada para las cepas en 1980-1, con una cepa MRSA. Además, 58 estafilococos coagulasa negativos fueron identificados como *Staphylococcus epidermidis*; el 46 % (44 cepas), fueron productoras de B-lactamasas y 29 cepas (50%) fueron resistentes a meticilina. Para los aminoglucósidos, 10 % fueron resistentes a Netilmicina y aproximadamente un tercio fueron resistentes a Gentamicina y Tobramicina. A las quinolonas como Ciprofloxacina y Ofloxacina, la resistencia solo alcanzó 2-5% (52,53).

En nuestro estudio, la incidencia de resistencia por *S. aureus* es determinada a diversos fármacos excepto a meticilina por carencia de la sal en el laboratorio, por lo que la incidencia de tales cepas es desconocida en el Hospital General de México. Sin embargo, la resistencia a fármacos B-lactámicos como Piperacilina o Ticarcilina fue del 100 %, seguidos de Ampicilina sola y aunada al Sulbactam, aunque para la Dicloxacilina, y el Cefadroxilo, la sensibilidad sigue siendo satisfactoria (Tablas 40 A y B). De 45 cepas, el 11.11 % de resistencia para Imipenem, se considera alto, y se debe a las B-Lactamasas de Espectro Ampliado (ESBL: Extended Spectrum Beta-Lactamases ). En

cuanto a los aminoglucósidos, la susceptibilidad aun se mantiene bastante aceptable, incluso mayor a la reportada por Walder y cols.,(53) ya que en nuestro estudio la resistencia varía de un 5.37 hasta un 13.47 % excepto para Tobramicina cuyo índice fue de 94.3 %; el efecto postantibiótico de estos fármacos tiene además implicaciones clínicas para los estafilococos (54).

Las quinolonas son excelentes agentes antimicrobianos pero los reportes de resistencia son cada vez mas numerosos, especialmente para *S. aureus*. A los mecanismos de resistencia ya descritos en la introducción de este trabajo se ha agregado uno mas, definido como la presencia de un **locus flq A** que ha demostrado ser distinto a los genes estructurales de la DNA girasa y del gen *nor A*; aunque el mecanismo de resistencia no está bien esclarecido, es de bajo nivel. Los reportes de resistencia en nuestro estudio son bajos (2.9-4.8 %) excepto para Norfloxacin, cuyo índice mas alto fue de 27.6 %. El mecanismo de resistencia propuesto para este último fármaco de acuerdo a Tankovic y cols. (55) es una falla en la acumulación del fármaco debido al eflujo producido. La resistencia a Ciprofloxacina es baja (2.56 %) para nosotros, aunque a nivel mundial in vivo e in vitro se documentan cambios debidos a mutación en la *gyr A* con concentraciones intracelulares apropiadas para Ciprofloxacina, o por dosis inadecuadas durante la terapéutica. Esta observación también es válida para gérmenes como *P. aeruginosa*, *C. freundii*, *E. coli*, *B. subtilis*, *Klebsiella sp.*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *M.*

*morganii*, *C. jejuni* y *N. gonorrhoeae*. Actualmente se encuentran en otros países, estudios de eficacia sobre nuevas quinolonas para el *S. aureus*, y son el WIN S7273 y Sparfloxacina; o con mejores propiedades farmacocinéticas como Fleroxacina y Temafloxacina (56-59).

Las enterobacterias producen enzimas cada vez con mas espectro y mejor mecanismo de hidrólisis aun contra los inhibidores de B-lactamasas. Nuevas B-lactamasas comenzaron a emerger conforme nuevos B-lactámicos fueron desarrollados. Una serie de B-lactamasas mediadas por plásmidos se identificaron en *Enterobacteriaceae* y otras bacterias gram negativas. El reciente desarrollo de cefalosporinas de amplio espectro, cefamicinas , monobactámicos y carbapenems, se apareja en un incremento de la resistencia de gérmenes gram negativos por B-lactamasas cromosómicamente inducidas. Estas enzimas son codificadas por el gen **ampC**, común en los bacilos gram negativos. Organismos como *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus* indol positivo pueden favorecer mutaciones de un paso simple en los genes de control del ampC que conllevan a variables productoras constitutivas de grandes cantidades de B-lactamasas que inactivan cefalosporinas de amplio espectro, cefamicinas y penicilinas como Ampicilina, Amoxicilina y antipseudomomas. Mas recientemente, una variedad de nuevas B-lactamasas mediadas por plásmidos que hidrolizan cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam han aparecido en Europa, los Estados Unidos y otras partes del mundo. Estas enzimas han emergido por mutaciones de punto de las enzimas

clásicas TEM y SHV (60). La alta resistencia en nuestro estudio a Amoxicilina, Carbenicilina y Ampicilina se infiere debida a estos mecanismos.

Para *E. coli* en el estudio, (Tabla 37), el promedio de resistencia es alto en 63.5 % para Ampicilina, Ampicilina/ Sulbactam, Amoxicilina y Ticarcilina, y es seguida de Amoxicilina/Clavulanato con 62.3 % y Piperacilina con 61.7 %, y puede estar asociado a la producción de B-lactamasas mediadas por plásmidos TEM-1 y TEM-2. Sin embargo, un número pequeño de mutantes, principalmente en las posiciones 104, 164 y 238 del sistema numérico de Ambler han dado como resultado las B-lactamasas de amplio espectro que en teoría son susceptibles a los inhibidores de B-lactamasas como el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam, pero dada la alta resistencia a clavulanato y sulbactam arrojada en nuestro estudio, hacen pensar que estas especies posean sustituciones en otros lugares (69, 244 y 276) las cuales disminuyen la afinidad por los sustratos B-lactámicos y alteran la manera en que las enzimas interactúan con estos inhibidores suicidas. Otra explicación puede ser la sobreproducción de SHV-1, TEM-1 y TEM-2 como fue demostrado por Page, Farmer y Elson en 1989. Henquell y cols., en 107 muestras de urocultivo en un hospital francés determinaron que tenían un inhibidor resistente a TEM por sustituciones en las posiciones 69, 244 y 276 hasta en 84 cepas. Estas sustituciones y combinaciones dieron lugar a una nueva clasificación provisional que las denomina como TEM-37, TEM-38 y TEM-39, además de concluir que son menos sensibles que las TEM-1 a la inhibición del clavulanato (61,62). Además, la resistencia

mostrada en el estudio a Ampicilina/Sulbactam (AS), Amoxicilina (AMX) y Amoxicilina/Clavulanato (AUG) excede a la reportada por Ling y cols. y otros autores (63). En 340 cepas ampicilino-resistentes de *E. coli* recolectados de orina, sangre y bilis, 50.3 % y 41.2 % exhibieron CIM > 8mg/L (elevadas) para AS y AUG respectivamente y derivan sus datos por sobreproducción enzimática y a variaciones en la permeabilidad. Lo mismo puede suceder para Ticarcilina/Clavulanato (64), aunque el rango de sensibilidad fue levemente mayor.

En enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae*, la resistencia a Carbenicilina y Ticarcilina (Tabla 26 A), y Amoxicilina y Carbenicilina para *Proteus mirabilis* (Tabla 25 A), *Klebsiella ozaenae* (Tabla 27 A) y *Klebsiella oxytoca* (Tabla 28 A) para Carbenicilina, está dada por los mecanismos mencionados (61-63).

Para las cefalosporinas, la resistencia en general es menor, aunque para algunos fármacos tales como Cefadroxilo (41.59 %), Cefuroxima (46.55 %) con *K. pneumoniae* (Tabla 26B); Cefuroxima (44.44 %) para *K. ozaenae*; Cefazolina (61.76 %), Cefuroxima (65.21 %), Cefoperazona (46.87 %), y Ceftazidima (47.22 %) para *K. oxytoca* (Tabla 28 B); *E. agglomerans* con 100 % para Cefuroxima y 50 % para Ceftazidima y Cefoperazona (Tabla 29 A); *E. cloacae* con Cefadroxilo (62.5 %), Cefuroxima (78.26 %) y Ceftriaxona (33.33 %) (Tabla 30 A); Cefotaxima 60 % para *Pseudomonas sp.* (Tabla 34 A); Cefuroxima (69.69 %), Cefoperazona y Cefotaxima (52.17 %) y

Ceftriaxona (88.8 %) para *P. aeruginosa*, los índices de resistencia pueden referirse mayores a los reportados en la literatura mundial, especialmente para Cefuroxima, cuya acción antimicrobiana deberá ser estudiada mas a fondo en estudios controlados de susceptibilidad antimicrobiana. Las responsables de estas alteraciones son las llamadas ESBL, y de éstas, la TEM-10, TEM-12 y TEM-26 se encuentran mayormente en cepas de *K. pneumoniae* en diversos hospitales de la Unión Americana. En un estudio realizado por el CDC de Atlanta en 20 hospitales de los EUA, se encontraron plásmidos transmisibles responsables de resistencia a Cefotaxima, Cefotaxima y otros oxymino-B-lactámicos hasta en un 85 % de los patógenos. Las cepas de *E. coli* se encontraron dentro de un tercio de las muestras totales y las enzimas SHV fueron las mayormente responsables , especialmente las SHV-5 y SHV-4. Las siguientes mas comunes fueron las enzimas del tipo ampC (65). Otros autores han determinado que existen otras ESBL como la MIR-1, CMY-1, CMY-2 y BIL-1 que exhiben propiedades similares a las B-lactamasas cromosómicas ampC. La sobreproducción de estas enzimas se ha ligado a la resistencia a Cefotaxima, Cefoxitina, Cefotaxidima y Aztreonam (66). La resistencia a Cefotaxima y Cefotaxidima está descrita por Johnson y cols. en un brote de infección por *Klebsiella sp.* con punto de partida urinario en 17 pacientes en un hospital de Inglaterra y las enzimas responsables fueron SHV-3 en conjunto con SHV-1 o SHV-2 (67). Bradford, Urban y cols. en el Hospital y Centro Médico de Queens, en Nueva York, reportan 4 cepas de *K. pneumoniae* con una ESBL la cual es llamada SHV-7, con una sustitución a nivel de la posición 238 de Serina por Glicina tanto en esta enzima como en las SHV-2, SHV-3,

SHV-4 y SHV-5 y se cree que es la responsable de la hidrólisis de Cefotaxima; la sustitución de Lisina por Glutamato en la posición 240 que se observa en la SHV-4, SHV-5 y SHV-7 puede ser que contribuya al aumento en el espectro de resistencia que incluye a la Ceftazidima y al Aztreonam (68). La alta resistencia observada en el estudio por cepas de *K. oxytoca* y *P. aeruginosa* a Cefotaxima y Ceftazidima puede inferirse por la adquisición de tales plásmidos.

*Enterobacter* es habitualmente resistente a la mayoría de los B-lactámicos nuevos. Los agentes que son inductores eficientes de la B-lactamasa cromosómica de clase I de *Enterobacter sp.* puede ser inactivada por niveles logrados en la inducción. Además los B-lactámicos que son pobres inductores, pueden encontrar resistencia debido a la selección de mutantes de *Enterobacter sp.* que expresan "deregulación estable" para síntesis de altos niveles de enzima. Estos mutantes pueden surgir durante la terapia antimicrobiana, en el sitio de la infección o en la flora comensal y se asocian a un amplio uso de Cefalosporinas de 3ª Generación (69). Los brotes pueden documentarse de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) como en el estudio realizado por Arpin y cols (70). en un hospital de Bordeaux, Francia, con 109 cepas de *E. aerogenes*; 62 provenientes de la UCI y 5 del medio ambiente de las UCI. Como mecanismo de resistencia se ha propuesto que la sobreproducción constitutiva de B-lactamasas del grupo I y una producción de ESBL de acuerdo a los referido por Lyon y cols. en su estudio de

103 hemocultivos (71), y que concuerda con la resistencia a Ceftazidima en nuestro estudio. Asimismo, se ha descrito recientemente una **carbapenemasa** específica y se ha reportado como causal de resistencia ya sea sola o en asociación con defectos en las OMP (72). Mas aún, otros cuatro genes han sido inmiscuidos en la producción de regulación de B-lactamasas por *Enterobacter*. Dos genes, ampE y ampG codifican sustancias relacionadas con el proceso de inducción aunque el mecanismo exacto se desconoce. ampC codifica a la B-lactamasa. AmpK codifica una proteína regulatoria que refuerza la expresión del ampC en presencia de una señal inductora. AmpD codifica a un represor. Los mutantes que carecen de ampD son *Enterobacters* establemente derepresivos que producen constitutivamente altos niveles de b-lactamasas y son probablemente seleccionados por la mayoría de los B-lactámicos a los cuales son resistentes (73).

*Pseudomonas aeruginosa* es intrínsecamente resistente a muchos antibióticos y las diferencias entre los patrones de resistencia son amplias y variadas, de acuerdo al uso de antibióticos y a su control, el inmunocompromiso del paciente, días de hospitalización, y área hospitalaria en que se encuentra internado entre otros. La resistencia desarrollada por Ceftazidima es similar en dos estudios, tanto en Japón con 12 cepas, como en los EUA con 95 cepas, con un rango del 22 al 25 %. Fujita encontró en su estudio en Japón, una resistencia cruzada entre Piperacilina y Ceftazidima, Piperacilina y Aztreonam, y Ceftazidima y Aztreonam. Como mecanismo de resistencia se ha descrito aquella B-lactamasa clase I mediada cromosómicamente o por plásmidos. La resistencia conferida

a Cefalosporinas de 3<sup>a</sup> Generación y ureidopenicilinas es a través de mutaciones constitutivas en vez de inducibles. La Ceftazidima, la Piperacilina y la Carbenicilina son lábiles a la B-lactamasa cromosómica aunque son bajos inductores de la síntesis de ésta. PSE-1 es la B-lactamasa mas común mediada por plásmidos con amplio espectro de resistencia a B-lactámicos incluyendo a los oxymino-B-lactámicos como Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftriaxona y Aztreonam (74,75). Para nuestro estudio, las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* son altamente resistentes a Ampicilina, Cefuroxima y Ceftriaxona, y moderadamente a Ticarcilina, Cefoperazona y Cefotaxima. No se puede comparar aparentemente la resistencia cruzada con el estudio señalado, a Ticarcilina, Ceftazidima y Aztreonam, ya que la susceptibilidad a estos dos últimos fármacos es aun satisfactoria y mejor para Imipenem, comparativamente a los estudios citados.

Imipenem, aunque tiene actividad contra los gérmenes productores de ESBL y se ha proferido como tratamiento de elección en infecciones causadas por estos gérmenes, ya sea *Klebsiella sp*, *Enterobacter* o *Pseudomonas* recientes reportes han aparecido demostrando lo contrario. La gran actividad de los carbapenems contra las bacterias gram negativas es debida al alto grado de afinidad por las PBP 2, los altos niveles de resistencia a la hidrólisis como ya fue señalado, y el alto grado de penetración a través de la membrana externa. Los coeficientes de permeabilidad de meropenem e imipenem son 5 y 14 veces mas altos respectivamente que los de cefaloridina.

Aun cuando se han descrito la presencia de carbapenemasas, su incidencia hasta el momento parece baja. Estas enzimas no solo atacan carbapenems, ni son mas activas contra éstos que contra el resto de los B-lactámicos. Se han detectado enzimas mediadas cromosómicamente en especies de *Xanthomonas maltophilia*, las enzimas A2 de *Aeromonas sobria* y *Aeromonas hydrophila*, y las B-lactamasas de clase II de *Bacillus cereus*. Otro mecanismo de resistencia es la pérdida de la porina Opr D2, detectada en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y mutantes de *E. cloacae*, así como también la falta de Omp D y Omp F. Este mecanismo además requiere de la actividad de la B-lactamasa de Clase I ya sea inducida o derepresada. De acuerdo con lo anterior, la baja incidencia de resistencia también se demuestra en el estudio con una sensibilidad del 92.8 % reportada en general (Tablas 22 E y F ) y el 7.2 % resistente puede poseer alguno de los mecanismos citados.

Las enterobacterias fueron ampliamente sensibles a los aminoglucósidos con aumento en la resistencia para Kanamicina en *Proteus vulgaris* (Tabla 24 B), *Pseudomonas sp.* (Tabla 34 B) y con amplia resistencia (75 %) por *P. aeruginosa* (Tabla 35 B). En contraste con los estudios de Walder (53) en que encontró resistencia a *Acinetobacter sp.* para los 4 aminoglucósidos estudiados, y Fujita (75) con una resistencia a Amikacina del 26.8 % en *P. aeruginosa*, en nuestro estudio para Amikacina es del 30.37 %, lo que muestra una elevación significativa.

En el Hospital Memorial del Noroeste de Chicago, la tendencia a la disminución

de la actividad de quinolonas para *P. aeruginosa* se detectó a finales de 1992. Un análisis previo reveló una correlación entre el uso de una quinolona en especial, el número total de dosis y la disminución en la actividad antibiótica. Sin embargo, el simple cambio de un fármaco a otro de la misma familia no mejoró la actividad de éste, por lo que se diseñó un programa de educación para disminuir el uso de quinolonas para mejorar, al paso de los años, su actividad antipseudomonas. A un año del inicio del estudio no había habido resultados estadísticamente significativos. Por otra parte, en el Reino Unido, la disminución de la actividad contra *P. aeruginosa* disminuyó de 98.6 % de cepas sensibles en 1986, a 86.3 % en 1989. Lo mismo ha sucedido en Suecia tanto para Norfloxacin como para Ciprofloxacina, a nivel hospitalario y comunitario, con un 12 y 5 % respectivamente para *K. pneumoniae* y 17 % en ambas para *P. aeruginosa*, en los que se reportaba 100 % de sensibilidad (79,80). Finalmente, una resistencia del 8.6 % al 81.7 % durante un período de 5 años en cepas de MRSA fue observada por Rosdahl y cols. en el Hospital Príncipe de Gales en Hong Kong (81). Aun cuando nuestros datos no son comparables de la misma manera en que son referidos en los estudios señalados ya que no se tienen antecedentes de la resistencia al inicio de la introducción de las quinolonas en nuestro hospital, la incidencia de resistencia a las diferentes quinolonas fue mayor para Ciprofloxacina con 10.8 % que los sitúa en un punto intermedio de acuerdo a la resistencia previamente señalada, con un índice de cepas de mayor resistencia ofrecida por *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* coincidente en cuanto a los patógenos señalados.

## VIII. CONCLUSIONES

La realización del presente estudio ha permitido conocer la flora patógena tanto comunitaria como nosocomial y la frecuencia de resistencia basada en resultados objetivos durante un año, y son un claro reflejo de la manera en que se trabaja en este hospital de tercer nivel.

Como hospital de concentración, el Hospital General de México recibe una gama de pacientes de todos niveles socioeconómicos con predominio de los pacientes de escasos recursos, cuyas condiciones de desnutrición, bajo nivel cultural, malos hábitos higiénicos y padecimientos crónicos conllevan a una mala respuesta inmunológica en cuanto entran en contacto con un agente infeccioso y, por ende, la frecuencia de estos padecimientos es alta tanto a nivel comunitario, como los adquiridos en el medio hospitalario. Esto es en parte, una probable explicación al porqué el índice tan alto de padecimientos infecciosos y de ellos a nivel nosocomial, cuyo índice se encuentra en el 22.0 %, que es alarmante, ya que a nivel mundial es aproximadamente menor al 10 %. Los fomites, los procedimientos invasivos en los pacientes críticos, la larga estancia hospitalaria en muchos casos innecesaria, y los pacientes con enfermedades crónico-degenerativas, longevidad, inmunocompromiso de fondo (cáncer, linfomas, diabetes, SIDA, etc.) y uso indiscriminado de antimicrobianos también cumplen una función importante en la casuística de infecciones con alta morbimortalidad a nivel nosocomial.

La flora predominante en nuestro hospital es básicamente identificada por gérmenes gramnegativos y estafilococos. Es de llamar la atención que gérmenes como *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Gardnerella vaginalis* y *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus sp*, etc. no sean identificados, mientras que en la literatura mundial están reportados en diversos centros hospitalarios de diversos niveles y con una morbilidad importante además de una alta frecuencia en la resistencia a diversos fármacos. Aún cuando la mayoría de los gérmenes citados no son nutricionalmente exigentes en cuanto a su crecimiento excepto *G. vaginalis* y *H. influenzae* o los anaerobios, llama la atención su nulo aislamiento, lo que puede inferirse en una falta de experiencia para tales identificaciones por parte del personal encargado de ellos, y en menor grado, la falta de medios selectivos. Sin embargo, con la introducción de sistemas automatizados, se presume que la calidad en la identificación de los gérmenes deberá ampliarse hasta aquellos que no han sido citados, incluyendo a los anaerobios.

Los bacilos gramnegativos, especialmente las enterobacterias se han aislado en una cantidad impresionante y esto determina que en el ecosistema de este hospital predominan éstos; sin embargo, no conocemos cuales son los factores condicionantes para la selectividad en el tipo de flora de nuestro hospital en particular.

En el ramo de los antimicrobianos, los tres grupos seleccionados son los mas recetados hasta en un 80 % por el área médica del hospital, y de acuerdo a lo reportado en la literatura mundial, concuerdan en la mayoría de los casos en cuanto al índice de resistencia, aunque en algunos casos desafortunadamente es mayor para nuestro hospital. Esto se debe al uso indiscriminado de los fármacos, con la consecuente selección de mutantes y, por ende, incremento en las resistencias, específicamente para las penicilinas, con adquisición además de B-lactamsas de espectro ampliado para las cefalosporinas de 2ª y 3ª generación como la Cefuroxima, Ceftazidima, Cefotaxima, Cefoperazona y Ceftriaxona. En cuanto a la Cefuroxima, fármaco de reciente introducción en clínica, la resistencia observada es alta en nuestro hospital, lo que obliga a estudios mas serios de farmacovigilancia. Sin embargo, la resistencia documentada a fármacos unidos a inhibidores de B-lactamasas, especialmente ampicilina/sulbactam también se torna alarmantemente alta y conviene además determinar la causa de fondo con estudios serios y controlados a nivel de investigación molecular. Los aminoglucósidos aún mantienen su actividad contra los gérmenes probados, con excepción hecha para Kanamicina. Para las quinolonas, aún cuando la frecuencia de resistencia es baja, y no es posible compararla con la resistencia previa ya que no es el objetivo del estudio, debe ser seguida muy de cerca, ya que los datos presentados concuerdan con los reportados a nivel mundial y para algunas cepas como *Pseudomonas aeruginosa*, las cifras son mayores. La utilidad de éstos puede disminuir en los próximos años si no se toman en cuenta estos datos y se proponen estrategias para disminuir los índices y el consumo racional de los fármacos.

Hasta el momento de la realización del estudio no se han reportado la invención de nuevos fármacos antimicrobianos, sino solo modificaciones a las moléculas de los géneros ya existentes que les han conferido mejores propiedades farmacocinéticas, lo que pudiera interpretarse como nuevos fármacos para patógenos mas resistentes. Sin embargo, es imperiosa la necesidad de concientizar y educar al médico para evitar el mal uso u abuso de de los antimicrobianos que hoy en día son efectivos pero que pudieran tornarse obsoletos en un futuro, y los resultados cada vez mas desalentadores en esta guerra microbiológica y la cual podremos perder en algún momento con consecuencias catastróficas.

Algunas conductas deberán implantarse de acuerdo a los datos obtenidos en este estudio en una opinión propia del autor. El control de calidad estricto sobre el laboratorio de bacteriología es importante para conocer la realidad de la flora patógena de los pacientes intra y extrahospitalarios que acuden a solicitar servicio en el hospital, así como del mismo hospital. La promoción de la investigación a nivel molecular debe hacerse con énfasis para determinar fehacientemente la causa de la resistencia, y normar políticas oportunas, así como establecer parámetros comparativos de la resistencia en años posteriores. El seguimiento epidemiológico deberá ser serio para detectar oportunamente los brotes de gérmenes hospitalarios y el índice de resistencia presentados y normar conductas con oportunidad para abatirla. Finalmente, el control antibiótico por personal especializado en el área, especialmente por el Infectólogo, es vital para frenar la selección

de mutantes y la resistencia cada vez mas alarmante y acabar con la anarquía en su uso.

Sirva el presente estudio como base para seguimientos epidemiológicos de flora y sitios mas comunes de aislamiento, indicador de resistencia, y como fundamento para estudios posteriores y pautas de control de antimicrobianos.

**IX. BIBLIOGRAFIA**

1. Moellering RC. Clinical progress with beta-lactamase inhibition: an update. Overview. USA Pfizer-Roerig 1989: 2-10.
2. Neu HC. The problem of bacterial resistance: historical perspective. *Chall Infect Dis* 1993. 1: 1-7.
3. Labia R editor. **Beta-lactamase inhibition: concepts and therapeutic implications.** New Jersey: **Advanced Therapeutics Communications Inc.,1984.**
4. Guiney DG. Resistance to antimicrobial drugs. In: Braude AI, Davis ChE, Fierer J, editors. **Infectious diseases and medical microbiology.** Philadelphia: Saunders. 1986: 210-14.
5. Mayer KH, Opal SM, Madeiros AA. Mechanisms of antibiotic resistance. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R editors. **Principles and practice of infectious diseases.** New York: Churchil Livingstone. 1994: 212-18.
6. Davis BD, Dulbecco R. Extrachromosomal genetic elements. In: **Microbiology.** New York: Harper and Row, 1973: 1105-11.

7. Livermore DM. Mechanisms of resistance to Beta-lactam antibiotics. *Scand J Infect Dis* 1991; Suppl 78: 7-15.
8. Sande MA, Mandell GA. The aminoglycosides. In: Goodman-Gillman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. Singapore: Mc Graw Hill, 1991: 1098-1113.
9. Amyes SGB, Gemml CG. Antibiotic resistance in bacteria. *J Med Microbiol*. 1992; 36: 4-29.
10. Fisher LM, Hopewell R, Oram M, Sreedharan S. The molecular basis of quinolone action and resistance. In: Neu HC editor. *New antibacterial strategies*. New York: Churchill Livingstone, 1990: 177-90.
11. Cambau E, Bordon F, Collatz E, Gutmann L. Novel *gyr A* point mutation in a strain of *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones but not to nalidixic acid. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993; 37: 1247-52.
12. Wolfson JS, Hooper DC. Bacterial resistance to quinolones: mechanisms and clinical importance. *Rev Infect Dis* 1989. 2 (Suppl 5): S960-S968.

13. Piddock LJV, Panchal S, Norte V. Comparison of the mechanism of action and resistance of two new fluoroquinolones, rufloxacin and MF961 with those of ofloxacin and fleroxacin in gram negative and gram positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 855-63.
14. Denis A, Moreau NJ. Mechanisms of quinolone resistance in clinical isolates: accumulation of sparfloxacin and of fluoroquinolones of various hydrophobicity, and analysis of membrane composition. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 379-92.
15. Reina J, Gomez J, Sierra A, Borell N. Analysis of the antibiotic resistance detected in 2043 strains of *Salmonella enterica subsp. enterica* isolated in stool cultures of Spanish patients with acute diarrhoea (1986-1991). *J Antimicrob Chemother.* 1993; 32: 765-69.
16. Shlaes DM, Binczewski B, Rice LB. Emerging antimicrobial resistance and the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 1993; 17 (Suppl 2): S527-S536.
17. Koneman EW, Allen SD, Dowel VR, Janda WM, Sommers HM, Winn WC. Pruebas de sensibilidad antimicrobiana, En: Koneman EW, Allen SD editores. *Diagnóstico microbiológico.* Argentina: Panamericana, 1992: 574-80.

18. Koneman EW, Allen SD, Dowel VR, Janda WM, Sommers HM, Winn WC. Enterobacteriaceae. En: Koneman EW, Allen SD editores. Diagnóstico microbiológico. Argentina: Panamericana, 1992: 223-5.
19. Koneman EW, Allen SD, Dowel VR, Janda WM, Sommers HM, Winn WC. Bacilos gramnegativos no fermentadores. En: Koneman EW, Allen SD editores. Diagnóstico microbiológico. Argentina: Panamericana, 1992: 272-3.
20. Koneman EW, Allen SD, Dowel VR, Janda WM, Sommers HM, Winn WC. Bacilos gramnegativos diversos nutricionalmente exigentes. En: Koneman EW, Allen SD editores. Diagnóstico microbiológico. Argentina: Panamericana. 1992: 321,324,333.
21. McCabe WR. Gram negative bacteremia. In: Dowlin HF editor. Disease-a-Month, december 1973. 1973 Year Book Publishers. Chicago.
22. Weber DJ, Rutala WA. Nosocomial infections: new issues and strategies for prevention. Infect Dis Clin North Am. 1989; 3: XI.

23. Linares J, Alonso T, Pérez JL, Ayats J, Domínguez MA, Pallarés R, Martín R. Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty four B-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1992; 30: 279-88.
24. Ekdahl K, Kamme C. Increasing resistance to penicillin in *Streptococcus pneumoniae* in southern sweden. *Scand J Infect Dis.* 1994; 26:301-5.
25. Tupasi T. The epidemiology of B-lactamase-producing organisms in southeast asia. The 5th international congress for infectious diseases. Nairobi, Kenya, June 7th-11th, 1992. Abst 404:116.
26. Miller S. Amoxicillin resistance and B-lactamases of bacterial isolates causing community-acquired infections in south africa. The 5th international congress for infectious diseases. Nairobi, Kenya, June 7th-11th, 1992. Abst 406: 116.
27. Eisenstein BI. Enterobacteriaceae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases.* New York: Churchill Livingstone, 1994: 1965-72.

28. Salyers AA, Whitt DD. *Escherichia coli* gastrointestinal infections. In: Salyers AA, Whitt DD. Bacterial pathogenesis. A molecular approach. Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1994: 190.
29. Sweet RL, Gibbs RS. Infectious vulvovaginitis. In: Sweet RL, Gibbs RS, editors. Infectious diseases of the female genital tract. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990: 216-26.
30. Rein MF. Vulvovaginitis and cervicitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1994: 1074.
31. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Sexually transmitted diseases. Treatment guidelines. MMWR 1993; 42: 68-9.
32. Salyers AA, Whitt DD. *Escherichia coli* gastrointestinal infections. In: Salyers AA, Whitt DD, editors. Bacterial pathogenesis. A molecular approach. Washington, D.C.: American Society for Microbiology. 1994: 205-9.
33. Onifade EO. Pathogens and patterns of sensibility to antibiotics in urinary tract infections. E Afr Med J. 1992; 69: 587-90.

34. Hale RW, Houton TM, Culver DH, et al. Nosocomial infections in U.S. hospitals, 1975-1976. Estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med.* 1981; 70: 947-59.
35. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *J Infect Dis.* 1983; 148: 57-62.
36. Asher EF, Oliver BG, Fry DE. Urinary tract infections in surgical patients. *Am Surg.* 1988; 54: 466-9.
37. Britt MR, Garibaldi RA, Miller WA et al. Antimicrobial prophylaxis for catheter-associated bacteriuria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1977; 11: 240.
38. Hartstein AI, Garber SB, Ward TT et al. Nosocomial urinary tract infections: A prospective evaluation of 108 catheterized patients. *Infect Control.* 1981; 2: 380-6.
39. Kernodle DS, Kaiser AB. Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases.* New York: Churchill Livingstone, 1994: 2742-56.

40. Howard RJ, Lee JT Jr. Surgical wound infections: Epidemiology, surveillance and clinical management. In: Howard RJ, Simmkons RL, editors. Surgical infectious diseases. Connecticut: Appleton and Lange, 1994: 401-11.
41. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Mayor trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med.* 1991; 91 (Suppl 3B): 72S-75S.
42. Olson MM, Lee JT Jr. Continous, 10-year wound infection surveillance. Results, advances and unanswered questions. *Arch Surg* 1990; 125: 794.
43. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectiuos diseases. New York: Churchill Livingstone, 1994: 1980-95.
44. Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemother.* 1992; 29(Suppl A): 19-24.
45. Sanders CC. B-lactamases of gram-negative bacteria: new challenges for new drugs. *Clin Infect Dis.* 1992; 14: 1089-99.

46. Silver LL, Bostian KA. Discovery and development of new antibiotics: the problem of antibiotic resistance. *Antimicrob Agents and Chemother.* 1993; 37: 377-83.
47. Decker MD, Schaffner W. Changing trends in infection control and hospital epidemiology. *Infect Dis Clin North Am.* 1989; 3: 671-82.
48. Trzcinsky, K, Dulny G, Tysky S, Zareba T, Hrynewicz W. *Staphylococcus aureus* resistant to mupirocin and methicillin in neonatal unit of warsaw postgraduate teaching hospital. 35th. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, Cal. USA. 1995 September 17-20th. Abstract C34: 45.
49. Takenouchi T, Utsui Y, Ohya S, Nishino T. Role of B-lactamase of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in resistance to first-generation oral cepheims both in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother.* 1994; 39: 909-20.
50. Virani Z, Noble WC. Antibiotic resistance and plasmids in *Staphylococcus aureus* from normal populations. *J Antimicrob Chemother.* 1992; 29: 35-9.

51. Siboni AH, Jensen KT, Rosdahl VT, Gaub J. Is methicillin better than cloxacillin in serious infections caused by strong penicillinase-producing *Staphylococci* (phage-type 94/96)? *Ugesk-Laeger*. 1995; 157: 1862-4.
52. Vandebroucke GC. Epidemiology of staphylococcal infections. A european perspective. *J Chemother*. 1994; 6 suppl 2: 67-70.
53. Walder M, Karlsson E, Nilsson B. Sensitivity to 880 blood culture isolates to 24 antibiotics. *Scand J Infect Dis*. 1994; 26: 67-75.
54. Isaksson B, Maller R, Nilsson LE, Nilsson M. Postantibiotic effect of aminoglycosides on *Staphylococci*. *J Antimicrob Chemother*. 1993; 32: 215-22.
55. Tankovic J, Desplaces N, Duval J, Courvalain P. In vivo selection during pefloxacin therapy of a mutant of *Staphylococcus aureus* with two mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994; 38: 1149-51.
56. Cooper MA, Andrews JM, Wise R. Ciprofloxacin resistance developing during treatment of malignant otitis externa. *J Antimicrob Chemother*. 1993; 32: 163-4.

57. Mc Caffrey C, Bertasso A, Pace J, Georgopapadokou NH. Quinolone accumulation in *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992; 36: 1601-5.
58. Power EGM, Muñoz-Bellido JL, Phillips I. Detection of ciprofloxacin resistance in gram-negative bacteria due to alterations in *gyr A*. *J Antimicrob Chemother*. 1992; 29: 9-17.
59. Rohner P, Peebo M, Lew DP, Auckenthaler R, Pechère JC. Comparative in-vitro activity of new quinolones against clinical isolates and resistant mutants. *J Antimicrob Chemother*. 1992; 29: 41-8.
60. Mollering RC Jr. Meeting the challenges of B-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 1993; 31 (suppl A): 1-8.
61. Sahnnon K, King A, Phillips I. Prevalence of resistance to B-lactam antibiotics in *Escherichia coli* isolated from blood from 1969 to 1991. *J Antimicrob Chemother*. 1992; 30: 661-72.

62. Henquell C, Chanal C, Sirot D, Labia R, Sirot J. Molecular characterization of nine different types of mutants among 107 inhibitor-resistant TEM B-lactamases from clinical isolates of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39: 427-30.
63. Ling TKW, Lyon DJ, Cheng AFB, French GL. In vitro antimicrobial susceptibility and B-lactamases of ampicillin-resistant *Escherichia coli* in Hong Kong. *J antimicrob Chemother.* 1994; 34: 65-71.
64. Henquell C, Sirot D, Chanal C, De Champs C, Chatron P, et al. Frequency of inhibitors-resistant TEM B-lactamases in *Escherichia coli* isolates from urinary tract infections in France. *J Antimicrob Chemother.* 1994; 34: 707-14.
65. Jacoby GA, Han P, Alvarez M, Tenover F. Survey of extended- spectrum B-lactamases (ESBL) production in US clinical isolates. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, Cal. USA. 1995 September 17-20th. Abstract C40: 46.
66. Pörnnull KJ, Rodrigo G, Dornbusch K. Production of a plasmid-mediated ampC-like B-lactamase by a *Klebsiella pneumoniae* septicaemia isolate. *J Antimicrob Chemother.* 1994; 34: 943-54.

67. Johnson AP, Weinbren MJ, Ayling-Smith B, Du Bois SK, Amyes SGB, George RC. Outbreak of infection in two UK hospitals caused by a strain of *Klebsiella pneumoniae* resistant to cefotaxime and ceftazidime. *J Hosp Infect.* 1992; 20: 97-103.
68. Bradford PA, Urban C, Jaiswal A, Mariano N, Rasmussen BA, et al. SHV-7, a novel cefotaxime-hydrolyzing B-lactamase identified in *Escherichia coli* isolates from hospitalized nursing home patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39: 899-905.
69. Burman LG, Berglund B, Houvinen P, Tullis K. Effect of ampicillin versus cefotaxime on the emergence of B-lactam resistance in fecal *Enterobacter cloacae* isolates from neonates. *J antimicrob Chemother.* 1993; 31: 111-16.
70. Arpin C, Coze C, Rogue AM, Gachie JP, Bebear C, Quentin C. Epidemiological study of a multiresistant *Enterobacter aerogenes* outbreak in a medical intensive care. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, Cal. USA. 1995 September 17-20th. Abstract C42: 47.

71. Lyon DJ, Cheng AFB, Norby SR. Mechanisms of cefotaxime resistance in blood cultures isolates of *Enterobacter*. High prevalence of extended-spectrum B-lactamases. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, Cal. USA. 1995 September 17-20th. Abstract C43: 47.
72. Cornaglia G, Russell K, Satta G, Fontana R. Relative importance of outer membrane permeability and group 1 B-lactamase as determinants of meropenem and imipenem activities against *Enterobacter cloacae*. Antimicrob Agents Chemother. 1995; 39: 350-55.
73. Huber TW, Thomas JS. Detection of resistance due to inducible B-lactamase in *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*. J Clin Microbiol. 1994; 32: 2481-6.
74. Snyderman DR, Griffith J- Risk factors for antimicrobial resistance and clinical significance of gram-negative organisms isolated from patients receiving intensive care. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, Cal. USA. 1995 September 17-20th. Abstract C47: 48.

75. Fujita J, Negayoma K, Takigawa K, Yamagishi Y, Kubo A, Yamaji Y, Takahara J. Activity of antibiotics against resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 1992; 29: 539-46.
76. Griffin GE, Carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 1992; 29: 609-16.
77. Rice LB, Carias LL, Shlaes DM. In vivo efficacies of B-lactamases inhibitor combinations against TEM-26-producing strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38: 2663-4.
78. Jett BD, Ritchie DJ, Reichley R, Bailey TC, Sahm DF. In vitro activities of various B-lactam antimicrobial agents against clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* resistant to oxymino cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39: 1187-90.
79. Oliphant CM, Postelnick M, Noskin GA, Peterson LR. The impact of use reduction of the antipseudomonal activity of fluoroquinolones. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, Cal. USA. 1995 September 17-20th. Abstract C52: 48.

80. Rydberg J, Larsson Ch, Miörner H. Resistance to fluoroquinolones in *Pseudomonas aeruginosa*. *Scand J Infect Dis*. 1994; 26: 317-20.
  
81. Rosdahl VT, Scheel O, Lyon DJ, Cheng FB. Epidemiology of the increasing occurrence of ciprofloxacin resistance among MRSA isolates from Hong Kong during the years 1988-1993. 35th. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, Cal. USA. 1995 September 17-20th. Abstract C54: 49.





