

**FACULTAD DE MEDICINA UNAM**

**División Estudios de Posgrado**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría**

**Centro Médico Nacional de Occidente**



**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD  
EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**Patrones de resistencia bacteriana de microorganismos centinela antes y  
después de un programa de control de antibióticos en un hospital pediátrico.**

**Registro Número:**

**R- R-2013-1302-8**

**Presenta:**

**Dra. Brenda Godínez Hernández**

**Director de tesis:**

**M.C./E.I. Rafael Díaz Peña**

**Guadalajara, Jalisco, México 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

N° REGISTRO CLIS: R-2013-1302-8



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRÍA

CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

**Patrones de resistencia bacteriana de microorganismos centinela antes y después de un programa de control de antibióticos en un hospital pediátrico.**

Protocolo de tesis para obtener el diploma de subespecialidad en

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta:

Dra. Brenda Godínez Hernández

Director de tesis:

M.C./E.I. Rafael Díaz Peña

Dirigido a: Dr. Rafael Díaz Peña, Jefatura de Infectología Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, CMNO IMSS, domicilio: Belisario Domínguez #735 colonia Independencia, Teléfono 3668 3000 extensión 31739, correo electrónico: [rdp581@hotmail.com](mailto:rdp581@hotmail.com)

Autores

**Tesista**

Dra. Brenda Godínez Hernández

Residente de segundo año de Infectología Pediátrica

UMAE Hospital de Pediatría.

Centro Médico Nacional de Occidente.

Belisario Domínguez No. 735 Col. Oblatos

C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México.

E mail: [brengzhz@hotmail.com](mailto:brengzhz@hotmail.com)

Investigador responsable:

M.C. Rafael Díaz Peña

Jefe del Servicio de Infectología.

UMAE Hospital de Pediatría.

Centro Médico Nacional de Occidente.

Belisario Domínguez No. 735 Col. Oblatos

C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México.

[rafael.diaz@imss.gob.mx](mailto:rafael.diaz@imss.gob.mx)

## ÍNDICE

Resumen	7
Marco teórico	8
Antecedentes	8
Justificación	41
Planteamiento del problema	44
Pregunta de investigación	45
Objetivos	46
Material y métodos	47
Universo de trabajo	48
Tamaño de la muestra	48
Criterios de inclusión	48
Criterios de exclusión	48
Tipo de estudio	48
Desarrollo del estudio	49
Recursos	50
Análisis estadístico	50
Aspectos éticos	51
Cronograma de actividades	53
Resultados	54
Discusión	63
Conclusiones	71
Bibliografía	73

## **ABREVIATURAS**

**ADN** Ácido desoxirribonucleico

**BLEE** Betalactamasas de espectro extendido

**CDC** Centro para el control de enfermedades

**CI** Comité de infecciones

**CIM** Concentración inhibitoria mínima

**CLSI** Instituto de estándares clínicos y de laboratorio

**CMNO** Centro médico nacional de occidente

**CVC** Cateter venoso central

**DAEC** *E. coli* adherencia difusa

**DHFR** Dehidrofolatoreductasa

**EAEC** *E. coli* enteropatógena

**EIEC** *E. coli* enteroinvasiva

**EPEC** *E. coli* enteroagregativa

**ESKAPE:** *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*

**ETEC** *E. coli* enterohemorrágica

**FC/FD** Farmacodinámica/farmacocinética

**NNSI** Vigilancia nacional de infecciones nosocomiales

**HP** Hospital de Pediatría

**IN** Infecciones nosocomiales

**LPS** Lipopolisacáridos

**PCA** Programa de control de antibióticos

**PBP** Proteínas fijadoras de penicilinas

**PCR** Reacción en cadena de la polimerasa

**SAMR** *S. aureus* metilino resistente

**SCNMR** Estafilococo coagulasa negativa metilino resistente

**SENTRY** Programa de vigilancia antimicrobiana

**UMAE** Unidad médica de alta especialidad

**UTIP** Unidad de terapia intensiva pediátrica

**SNC** Sistema nervioso central

**IDSA** Sociedad americana de enfermedades infecciosas

“Patrones de resistencia bacteriana de microorganismos centinela antes y después de un programa de control de antibióticos en un hospital pediátrico”.

Godínez-Hernández B., Díaz-Peña R.; Departamento de Infectología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS, Guadalajara, México.

**Introducción:** La finalidad de la restricción del uso de antimicrobianos en los hospitales es retrasar o modificar los patrones de resistencia y consecuentemente reducir la morbimortalidad y los costos asociados.

**Objetivo:** Describir la prevalencia y resistencia bacteriana antes y después de la instauración del programa de control de antibióticos.

**Material y Métodos:** Estudio longitudinal, descriptivo durante 2011 y 2012, de los organismos centinela y sus patrones de resistencia de (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*). Se realizó aislamiento, identificación y susceptibilidad mediante sistema automatizado MicroScan Walk Away 96 y paneles MIC combo NUC, siguiendo las recomendaciones del CLSI 2012. Se compararon proporciones y porcentajes de resistencia entre los diferentes periodos con y sin control de antimicrobianos. Los resultados se expresaron en cuadros y gráficas.

**Resultados:** Se observó incremento progresivo de *E. coli* BLEE con un pico mayor en el último año, incluido el PCA. Se identificó un número mayor de aislamientos de *A. baumannii* multirresistente en el primer período en relación al cuatrimestre con PCA. La resistencia a meticilina de *S. epidermidis* y *S. aureus* se mantuvo estable durante el período de estudio con una discreta disminución en el cuatrimestre final.

**Conclusiones:** Se identificaron patrones de multirresistencia para *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y enterobacterias con mecanismo de producción de BLEE asociado principalmente a *E. coli* que requiere ser caracterizado para factores de riesgo en estudios futuros.

Palabras clave: centinela, BLEE, infecciones nosocomiales, multirresistencia



## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones nosocomiales son enfermedades que van de la mano del progreso médico, estrechamente relacionadas con los procesos diagnósticos y terapéuticos; ésta es la razón por la que existen desde la formación de los centros de atención a la salud; sin embargo, los programas de control que incluyen la recopilación y análisis de datos para su control, tratamiento y estudio aparecieron hasta finales del decenio de 1950. En el decenio de 1960 se integró en Estados Unidos la Comisión de Acreditación de Hospitales. Los centros de notificación y control existen hace apenas tres décadas. Las infecciones nosocomiales comenzaron a estudiarse en México a partir de 1980. En el decenio de 1990 se estableció el Programa Prioritario en el Sector Salud, dirigido al control de las infecciones en los hospitales.

### INFECCIONES NOSOCOMIALES

Las infecciones nosocomiales (IN) representan un problema importante de salud pública a nivel mundial, con gran repercusión social y económica. Afectan a todas las instituciones hospitalarias y son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, varían entre las diferentes instituciones, por depender de **factores múltiples** tales como el número de camas, la complejidad de los pacientes y los procedimientos médico-quirúrgicos realizados.

Las estimaciones basadas en datos de prevalencia, indican que los pacientes ingresados en los hospitales que contraen una infección, cualquiera que sea su

naturaleza, multiplica por dos la carga de cuidados de enfermería, por tres el costo de los medicamentos, y por siete los exámenes a realizar.

Actualmente, las IN son un indicador de la calidad de los servicios prestados a los pacientes.

El concepto de IN ha ido evolucionando. Clásicamente, se incluía bajo este término a aquella infección que aparecía 48 horas después del ingreso, durante la estadía hospitalaria y hasta 72 horas después del alta, y cuya fuente fuera atribuible al hospital. En 1994 el Centro para el Control de las Enfermedades (CDC) de Atlanta, redefinió el concepto de IN: “Toda infección que no esté presente o incubándose en el momento del ingreso en el hospital, que se manifieste clínicamente, o sea descubierta por la observación directa durante la cirugía, endoscopia y otros procedimientos o pruebas diagnósticas, o que sea basada en el criterio clínico.”

Se incluyen aquellas que por su período de incubación se manifiestan posteriormente al alta del paciente y se relacionen con los procedimientos o la actividad hospitalaria, y las relacionadas con los servicios ambulatorios<sup>25</sup>.

Las IN tienen un origen multifactorial representado en 3 componentes que forman la cadena de la infección, ellos son: los agentes infecciosos, el hospedero, y el medio ambiente. Respecto a los agentes infecciosos, se debe considerar el tipo (bacterias, virus, hongos o parásitos), sus atributos para producir enfermedad (virulencia, toxigenicidad), la estabilidad de su estructura antigénica, así como su capacidad de resistencia múltiple a los agentes antimicrobianos<sup>3</sup>.

El segundo elemento es el hospedero, en el que juegan un papel importante sus mecanismos de resistencia. La mayoría de las IN se producen en cierto grupo de pacientes con características individuales como la edad, traumatismos, enfermedades crónicas, tratamientos con inmunosupresores y antimicrobianos, así como que están sometidos a procedimientos invasivos diagnósticos o terapéuticos, que los hacen más susceptibles de adquirir infecciones durante su estancia en el hospital.

El último elemento de la cadena es el medio ambiente, tanto animado como inanimado, conformado por el entorno hospitalario, los equipos e instrumental para el diagnóstico y tratamiento, los materiales de cura y las soluciones desinfectantes, y sobre todo el personal asistencial. De la interacción de estos 3 factores surgirán las infecciones nosocomiales<sup>25</sup>.

El principal problema para el programa de infecciones nosocomiales es la notificación de todos los casos. La estadística de la mayor parte de los hospitales de la República Mexicana, muestra un problema de subregistro. <sup>10</sup>.

## DETERMINANTES DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

En los últimos 30 a 40 años se han descubierto 6 mecanismos de resistencia que han tenido impacto en las infecciones hospitalarias, todas éstas con alta complejidad genética; a) dehidrofolato-reductasas (DHFRs), b) betalactamasas de espectro extendido (BLEEs), c) nuevas proteínas fijadoras de penicilina (PBPs), d) topoisomerasas mutantes, e) aminoglucósidos modificados por enzimas, f) nuevas enzimas con alteraciones de la pared celular.

La resistencia antimicrobiana en términos generales resulta de la modificación del antibiótico por cambio en el blanco o por falta de acceso al objetivo. Los determinantes de resistencia confieren mutaciones en los genes, adquisición de nuevos genes o la mutación de genes adquiridos, la habilidad patogénica de las bacterias para adquirir, concentrar y diseminar los genes de resistencia es muy amplia y se basa en una variedad de elementos genéticos como plásmidos, bacteriófagos, transposones e integrones.

## SELECCIÓN DE DETERMINANTES DE RESISTENCIA

La asociación entre la introducción de agentes antimicrobianos y aparición de determinantes que confieren resistencia, a menudo es interpretada como causa de la resistencia, cuando realmente ésta asociación sugiere una selección por parte del antibiótico.

La habilidad de un antibiótico de seleccionar cepas resistentes depende de: 1) la letalidad intrínseca de la especie, 2) la habilidad del microorganismo de mutar el objetivo o cambiar información genética de manera consistente preservando su

función, 3) la proximidad con otras especies que poseen determinantes transferibles de resistencia 4) la habilidad para tolerar y expresar éstos determinantes de resistencia<sup>7, 11</sup>.

## INTERPRETACIÓN DEL ANTIBIOGRAMA

La información que proporciona el antibiograma tiene una gran repercusión clínica y epidemiológica ya que, por una parte, condiciona y guía la elección del tratamiento antimicrobiano ante un proceso de naturaleza infecciosa y por otra puede utilizarse como estrategia para evitar el uso de determinados antimicrobianos de espectro excesivamente amplio en determinados casos o favorecer el uso de otros con un adecuado perfil de actividad e impacto ecológico. Por tanto, es una herramienta de gran importancia en las estrategias organizativas de apoyo a la mejor utilización de antibióticos<sup>1, 12</sup>.

El paradigma actual de manejo de las infecciones graves incluye el uso empírico de antimicrobianos de amplio espectro, necesarios para cubrir adecuadamente patógenos resistentes que, de no ser cubiertos, conducirían a un peor pronóstico, seguido de la reevaluación y modificación del tratamiento una vez que se dispone de los datos de sensibilidad, en el sentido de reducir el espectro y utilizar antimicrobianos eficaces de menor impacto ecológico (des-escalamiento).

Así, las revisiones y recomendaciones para las estrategias de mejora en el uso de antibióticos incluyen frecuentemente aspectos relacionados con la información incluida en el antibiograma, si bien es cierto que no hemos encontrado estudios que evalúen de manera específica el impacto de éstos aspectos. En el

antibiograma se reporta e informa si el antibiótico es susceptible, intermedio o resistente), cuyo objetivo ideal es predecir la eficacia clínica. Sin embargo, es necesario recordar que la eficacia clínica relacionada con el antimicrobiano utilizado dependerá además de otras variables, como la utilización de una dosificación adecuada que permita alcanzar el parámetro farmacocinético-farmacodinámico (FC/FD) predictor de eficacia y, en cualquier caso, de la concentración que es capaz de alcanzar en el lugar de la infección, de la presencia de biopelícula, etc. Los avances en la información de los parámetros FC/FD que predicen eficacia, y su aplicación a la determinación de los puntos de corte de sensibilidad/resistencia y a la dosificación de antimicrobianos hace aconsejable que al menos para determinados microorganismos, valores concretos de concentración inhibitoria mínima (CIM) y localizaciones específicas de infección, se proporcione el valor de la CIM. Por ejemplo, en los últimos años se ha puesto de manifiesto la importancia de la CIM de vancomicina en cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en bacteriemias o neumonías. Este tema es motivo de controversia, dado que la interpretación del valor de CIM puede ser difícil.

No todos los antibióticos usados para la detección deben ser informados. La lectura interpretada del antibiograma consiste en inferir, a partir de los fenotipos obtenidos, los mecanismos de resistencia presentes en la bacteria estudiada y modificar, en su caso, las categorías clínicas que se deriven de éstos mecanismos de resistencia.

La complejidad de los pacientes y de sus necesidades terapéuticas, así como también de los fenotipos de resistencia bacteriana encontrados en muchas de las ocasiones, hace preciso que se ensayen cada vez más antibióticos para atender a la realidad de los pacientes y para realizar una inferencia adecuada de los mecanismos de resistencia bacteriana implicados. Se requiere de la identificación del microorganismo es necesaria para realizar la lectura interpretada del antibiograma y la inferencia de los mecanismos de resistencia.

La selección de los antimicrobianos más apropiados para informar es una decisión que debe tomar cada laboratorio clínico consultando con los especialistas más implicados en el manejo clínico de las enfermedades infecciosas y con el comité de farmacia. Los antibióticos informados deben tener demostrada eficacia clínica. También hay que valorar la prevalencia de resistencia en el hospital y el área extra-hospitalaria, el costo, las indicaciones clínicas aprobadas de uso y las recomendaciones más actualizadas de consenso sobre primera elección y alternativas. Un aspecto controvertido es si deben informarse antimicrobianos de amplio espectro en el caso de microorganismos sensibles a antimicrobianos eficaces de espectro reducido<sup>12, 14</sup>.

## ANTIBIÓTICOS PROFILÁCTICOS

El inicio de la recomendación de antibioticoterapia profiláctica se basó inicialmente en el concepto de descontaminación selectiva, en la cual por ejemplo los pacientes en cuidados intensivos recibían terapia empírica para descontaminación intestinal y orofaríngea, por 7 días desde 1970 hasta 1984, se llevó a cabo este

procedimiento, los metaanálisis realizados demostraron el beneficio comparando la mortalidad a 28 días de quienes recibían la terapéutica empírica y en quienes no se administraba manejo antibiótico, encontrando era menor en quienes utilizaron antibiótico profiláctico, con un riesgo absoluto de 13% vs riesgo relativo de 3.5%, con una baja resistencia posterior a los antibióticos utilizados, se observó un aumento en la colonización por Gram positivos y *S. aureus* MR. Hasta el momento hay grupos que apoyan esta conducta y quienes lo rechazan, el cual sigue siendo tema de discusión <sup>7,39</sup>.

## CICLADO DE ANTIBIÓTICOS

Este concepto surge de las guías publicadas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) para la prevención de resistencia antimicrobiana en 1998, ésta incluye un limitado número de métodos propuestos de manera teórica para reducir la resistencia antimicrobiana en los hospitales<sup>8</sup>.

El ciclado de antibióticos consiste en la rotación de una clase antibióticos por una o más clases de ellos que tengan un espectro de actividad comparable.

La sustitución es llevada a cabo por ciclos terciados o de un número determinado de sustituciones y este ciclo puede ser repetido, regresando a la introducción de la droga original, el tiempo de duración del ciclado depende de la susceptibilidad local<sup>5,9</sup>.

El concepto de ciclado de antibióticos para reducir la resistencia es un concepto atractivo. Para esto es necesaria la implementación de estrategias que



demuestren el impacto en la prevalencia de determinantes de resistencia dispersados a través del hospital por cuidadores de la salud.

Cuando se consideran estrategias de ciclado de antibióticos se debe cuestionar: ¿La presión selectiva antimicrobiana es verdadera y suficiente para disminuir la presencia de los determinantes con la alteración del antibiótico? La respuesta depende de los factores de resistencia para la alternancia a los antibióticos en caso de existir especies resistentes.

El ciclado de antibióticos ha tenido resultados alentadores, y puede contribuir a la disminución de factores de resistencia en conjunto con el uso de otras estrategias. Se ha corroborado la disminución de la presión antimicrobiana en determinados ambientes que favorecen la emergencia de determinantes de resistencia.

Históricamente el ciclado de antibióticos está limitado por el escaso número de antimicrobianos que existen, los nuevos mecanismo de resistencia obligan a la aparición de nuevos agentes que actúen contra los nuevos determinantes de resistencia<sup>8,9</sup>.

## PROGRAMA DE CONTROL DE INFECCIONES

El comité de infecciones (CI) es el organismo técnico asesor del programa de control de la infección en el hospital, dependiente con carácter consultivo de la Dirección Médica del centro y habitualmente integrada, junto con otras comisiones técnicas asesoras, en la Comisión Central de Garantía de Calidad, creada por la Junta Técnico Asistencial. Sus funciones incluyen todo lo que tiene que ver con la prevención y control de las infecciones que pueden transmitirse en el hospital a los

pacientes, al personal que trabaja en el hospital y a los visitantes del mismo y entre ellas debe estar la creación de una buena dinámica de equipo de trabajo.

El Presidente o responsable de la Comisión suele ser un médico con experiencia en Enfermedades Infecciosas y Epidemiología. La Comisión debe tener una composición amplia y representativa de los diversos sectores del hospital, e incluir siempre entre sus miembros a especialistas en Medicina Preventiva, Enfermedades Infecciosas, Microbiología, Medicina Intensiva, Farmacia, especialidades quirúrgicas del hospital, de Pediatría, y de Enfermería, junto con una representación de la dirección del hospital<sub>2</sub>.

Debe reunirse periódicamente, con una frecuencia mínima mensual o bimensual, para analizar los problemas relacionados con la infección hospitalaria y diseñar los sistemas de vigilancia y medidas correctoras necesarias para su control<sub>2</sub>.

## POLÍTICA SOBRE EL USO DE ANTIBIÓTICOS

Definición: Es el conjunto de normas que regulan la utilización de los antibióticos en un área o centro sanitario. Es un proceso continuado de enunciación de criterios para la selección adecuada de antimicrobianos. El Consejo de Europa recomienda "Controlar el consumo de agentes antimicrobianos, instituir una lista selectiva de antibióticos a utilizar en las guías terapéuticas del hospital y limitar la introducción de toda novedad antibiótica sin criterios ciertos sobre actividad, toxicidad, farmacocinética y costo.

Objetivos: Es fundamental que en cada hospital la CI diseñe una serie de recomendaciones para el uso racional de los antibióticos adecuada a sus circunstancias particulares y arbitre los mecanismos necesarios para garantizar su difusión y cumplimiento.

Los objetivos de una política de antibióticos deben incluir:

- La elaboración de criterios que permitan definir los límites, dentro de los cuales puedan aceptarse como justificadas y correctas, las prescripciones de antibióticos.
- El objetivo final es el de garantizar una terapéutica antimicrobiana lo más racional y segura posible.
- Debe de contemplar los tres aspectos de profilaxis antiinfecciosa, tratamiento empírico de las infecciones y tratamiento específico<sup>2,22</sup>.

## BACTERIAS CAUSALES DE IN

Se ha dado previamente un panorama general de las causas que condicionan la resistencia de microorganismos a terapéutica antimicrobiana, se ha visto en estudios previos, que las bacterias más frecuentemente implicadas son similares<sup>13</sup>.

Sin embargo, se ha observado que el número de bacterias involucradas, continúa en ascenso, por lo cual se les puede considerar como microorganismos centinela, se ha observado una mayor intervención en los últimos años de: *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *Candida spp.*, *Enterococcus spp.*<sup>19</sup>.

***S. epidermidis***: es el patógeno nosocomial más representativo de los coagulasa negativos. *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN) es el microorganismo aislado con mayor frecuencia en los hemocultivos obtenidos en pacientes ingresados en centros hospitalarios, especialmente en las áreas en que el uso de catéteres venosos centrales (CVC) en estos procesos, *Staphylococcus epidermidis* emerge como la especie predominante y se caracteriza por su elevada tasa de resistencia a meticilina (>80%), condicionando así un mayor número de tratamientos antibióticos empíricos inadecuados y un mayor consumo de glucopéptidos. Cabe mencionar que las cepas de SCN aisladas mediante cultivos de sangre de pacientes hospitalizados muestran una resistencia por arriba de 56% a la meticilina y que los aislamientos nosocomiales de *S. epidermidis* resistentes a meticilina (SAMR) representan un problema clínico grave, particularmente en los pacientes con válvulas protésicas de corazón y en quienes se han sometido a otras formas de cirugía cardíaca<sup>25</sup>.

Los estafilococos son resistentes a oxacilina por tres mecanismos: producción exagerada de b-lactamasa, modificación de las PBPs, y por la presencia de una nueva proteína en la pared celular denominada PBP2a. Este último mecanismo es el más importante en las cepas que rutinariamente se aíslan en el laboratorio. La presencia de PBP2a está codificada por el gen *mecA*. Las cepas que tienen este mecanismo presentan lo que se denomina una heterogeneidad dentro de la colonia. Esto significa que un porcentaje muy bajo de los clones dentro de la colonia son resistentes mientras que el resto de la población es susceptible. Además, los clones resistentes crecen más lento que los susceptibles, y por ello

se requieren medios especiales y temperaturas no mayores de 35° C para estimular su desarrollo in vitro y poder detectarlos.

Es muy importante detectar en forma eficiente a los microorganismos resistentes dentro de esa población causante de la infección porque si el paciente es tratado con oxacilina, las cepas resistentes van a persistir en el sitio de la infección. Debido a la complejidad de esta resistencia el CLSI ha desarrollado métodos que son específicamente diseñados para detectarla.

El método considerado estándar de oro para identificar las cepas de estafilococos resistentes a oxacilina es la detección del gen *mecA*. El gen *mecA* codifica la formación de una PBP denominada PBP2a la que tiene una baja afinidad por meticilina y oxacilina y por lo tanto estas cepas son resistentes al tratamiento con estos agentes antimicrobianos. El gen *mecA* puede ser detectado por PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) usando los partidores que se han publicado previamente o se puede usar una sonda de ADN (ácido desoxirribonucleico) que detecta la PBP2a. La detección de resistencia se complica aún más ya que el gen *mecA* existe en todas las cepas de *S. aureus* con una CIM a oxacilina > 2 µg/ml y está ausente en aquellas cepas con una CIM < 2 µg/ml. El punto de corte que el CLSI había designado para oxacilina en *Stafilococcus* era de 2 µg/ml. Sin embargo, estudios hechos en SCN demostraron que cepas que tenían una CIM de 0,5 µg/ml tenían el gen *mecA* y por lo tanto, deberían ser consideradas resistentes. Además, informes de fallas de tratamiento con estos agentes en infecciones producidas por SCN con CIM de 0,5 a 1 µg/ml sugerían que estas cepas se comportaban clínicamente como

resistentes a oxacilina. Por este motivo el CLSI decidió establecer diferentes puntos de corte para oxacilina en *S. aureus* y en SCN.

Cuando se informa la susceptibilidad de estafilococo es necesario tener presente si se trata de *S. aureus* o de SCN e interpretar el resultado de la oxacilina de acuerdo a la especie. También es necesario recordar que todas las cepas de estafilococo que son resistentes a oxacilina (SAMR o SCNMR) deben ser informadas como resistentes a todos los beta-lactámicos y a las combinaciones de b-lactámicos con inhibidores de b-lactamasas<sup>34</sup>.

***S. aureus*** : Es un agente etiológico de diversas patologías, incluyendo infecciones de piel y tejidos blandos, bacteremia, endocarditis, infección de SNC y del tracto genitourinario. Por su ubicuidad y en función de los procedimientos médicos, y uso de antimicrobianos, se le confiere especial énfasis por su rol primordial en las infecciones nosocomiales. El mecanismo de resistencia a meticilina más importante lo constituye la síntesis de una nueva proteína fijadora de penicilina o penicillin binding protein (PBP), denominada PBP2a, la cual es capaz de mantener la integridad de la pared celular durante el crecimiento y la división celular cuando las PBPs habituales son inhibidas por los antibióticos beta-lactámicos. Esta resistencia se debe a la incorporación en el ADN bacteriano de un elemento extracromosomal que contiene el gen *mecA*, encargado de codificar dichas proteínas. La expresión fenotípica de esta resistencia suele ser heterogénea, lo que significa que, a pesar que todas las células de una población poseen el gen, sólo algunas lo manifiestan, haciendo difícil su detección en el

laboratorio por los métodos habituales<sup>15,16,18</sup>. Se hace una revisión más extensa en el apartado de *S. epidermidis*.

***E. cloacae***: es parte de la microbiota normal del tracto gastrointestinal; sin embargo, en los últimos años ha emergido como un patógeno nosocomial importante, causante de infección en salas de cirugía, unidades de quemados y de sepsis neonatal. Adicionalmente, la aparición rápida de resistencia a determinados antibióticos durante la terapia antimicrobiana puede llegar a ser un problema grave. En general se acepta que la hiperproducción de una cefalosporinasa codificada por el gen AmpC es el mecanismo más frecuente de resistencia a 7 $\mu$ -metoxi-cefalosporinas y monobactámicos, no solo de *Enterobacter cloacae* sino de otras especies de *Enterobacter* y enterobacterias como *Citrobacter* y *Serratia*. Esta beta lactamasa generalmente está codificada en el cromosoma y usualmente no se transfiere a otras bacterias. Otro mecanismo frecuente de resistencia a antibióticos betalactámicos en enterobacterias es la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Estas enzimas inicialmente se identificaron en *Klebsiella spp.* y en *Escherichia coli*, se derivan en su mayoría de las b-lactamasas tipo TEM y SHV y generalmente están codificadas por plásmidos. La identificación de enterobacterias productoras de BLEE que adicionalmente producen AmpC inducible o constitutiva, ha aumentado en todo el mundo; en estas especies la detección de BLEE mediante el efecto inhibitorio de ácido clavulánico es difícil y depende del nivel de producción de la enzima cromosomal. Para la tipificación de *Enterobacter cloacae* con fines epidemiológicos se han usado métodos basados en características fenotípicas,

tales como biotipificación, análisis de antibiograma, serotipificación y fagotipificación. Algunas de estas técnicas no son lo suficientemente sensibles para distinguir entre diferentes cepas y otras no son fáciles de realizar en el laboratorio<sup>16,27</sup>.

***P. aeruginosa*** : Pueden sobrevivir en condiciones ambientales desfavorables y poseen resistencia intrínseca a una amplia variedad de agentes antimicrobianos, para su identificación cuenta con características: producción de oxidasa, buen crecimiento a 42 °C, producción de pigmento brillante color verde azulado, rojo o castaño, difusible en agar de Müller-Hinton<sup>17</sup>.

Las infecciones por *P. aeruginosa* rara vez son adquiridas en la comunidad por pacientes inmunocompetentes; sin embargo, cuando se alteran las barreras normales de la piel y mucosas (heridas, quemaduras, intubación endotraqueal, cateterismo vesical, vías venosas), frente a estados de inmunodepresión (senilidad, diabetes mellitus, cáncer, SIDA, neutropenia), se reduce la flora bacteriana intestinal que ejerce un efecto protector por el uso de antimicrobianos de amplio espectro, o el paciente es expuesto a reservorios del ambiente hospitalario, puede actuar como patógeno primario. Bajo estas circunstancias, *P. aeruginosa* puede provocar infecciones graves como: bacteriemias, neumonía, infecciones del SNC, infecciones del tracto urinario e infecciones cutáneas en grandes quemados. Estas infecciones, generalmente nosocomiales, tienen un curso fulminante y una letalidad extremadamente alta a pesar de un tratamiento antimicrobiano adecuado. Este microorganismo también puede causar infecciones de otros sistemas, como: otitis externas y otitis supurativa crónica, queratitis y



úlceras corneales, endoftalmitis, artritis séptica y osteomielitis, infecciones gastrointestinales, ectima gangrenoso, infección de úlceras y escaras cutáneas. Estas últimas no significan una amenaza inmediata para la vida del paciente, pero pueden adquirir un curso crónico, en el cual los microorganismos patógenos suelen ser difíciles de erradicar.

*P. aeruginosa* es naturalmente resistente a muchos de los antimicrobianos de uso habitual en la práctica clínica, debido a la barrera de permeabilidad ofrecida por su membrana externa de LPS y a plásmidos de resistencia antimicrobiana, entre otros factores. Las infecciones graves y nosocomiales por *P. aeruginosa* requieren generalmente un tratamiento antimicrobiano asociado con el fin de lograr un mayor efecto bactericida y reducir la aparición de resistencia a ellos. Los antimicrobianos con efecto anti pseudomonas comprenden aminoglucósidos (amikacina, gentamicina), cefalosporinas de 3<sup>a</sup> (ceftazidima, cefoperazona) y 4<sup>a</sup> generación (cefepime), monobactámicos (aztreonam), carbapenems (imipenem, meropenem), fluoroquinolonas (ciprofloxacina) y penicilinas de espectro ampliado (ticarcilina, carbenicilina, ticarcilina/ácido clavulánico, piperacilina, piperacilina/tazobactam, mezlocilina). Los patrones locales de susceptibilidad deben considerarse en la elección inicial del antimicrobiano, mientras que el antibiograma de la cepa aislada del enfermo orienta el tratamiento antimicrobiano definitivo<sup>32</sup>.

Los principales mecanismos de resistencia en *P. aeruginosa* comprenden: presencia de betalactamasas y alteraciones de la permeabilidad de membrana dadas por la presencia de bombas de expulsión y las mutaciones de las porinas transmembranales.

Las betalactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo  $\beta$ -lactámico de los antibióticos, de esta manera destruyen el sitio activo del antibiótico e impiden su actividad. Las betalactamasas se caracterizan por su capacidad de inhibir determinados subgrupos de  $\beta$ -lactámicos, es por esto que algunas subclasificaciones las denominan, penicilinasas, cefalosporinasas o carbapenemasas, dependiendo de la familia de  $\beta$ -lactámicos que tenga mayor susceptibilidad a ser atacadas por la enzima.

*P. aeruginosa* posee dos clases de betalactamasas: Amp-C y las betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Amp-C, está codificada en el cromosoma de la bacteria y tiene la capacidad de ser inducida por los propios  $\beta$ -lactámicos, especialmente cefalotina y ampicilina. Cuando esto sucede, hay resistencia a penicilinas y cefalosporinas (ceftazidime, cefepime); el grado de resistencia, depende del grado de represión de la Amp-C<sub>40</sub>.

Las BLEE son codificadas por plásmidos, se adquieren mediante transporte de ADN extracromosomal y se manifiestan también por resistencia a penicilinas y a cefalosporinas. En un tipo de enzimas llamadas carbapenemasas se evidencia resistencia a carbapenémicos.

Las  $\beta$ -lactamasas más frecuentemente adquiridas por plásmidos son la PSE-1 y la PSE. Otras BLEE incluyen la PER-1 que confiere franca resistencia a ceftazidima pero que pierde su poder al adicionar clavulanato. TEM, SHV y OXA, son BLEE que generan resistencia a monobactámicos, penicilinas, cefalosporinas, pero respetan carbapenémicos. Existen metalo-betalactamasas que tienen la

capacidad de hidrolizar las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos pero no el aztreonam; estas son IMP y VIM recientemente descritas en Japón y Europa.

La resistencia mediada por este mecanismo se debe sospechar ante un antibiograma que revele resistencia a todas las penicilinas y cefalosporinas anti-pseudomonas. La opción terapéutica en este caso son los carbapenémicos, siempre que no se trate de una carbapenemasa.

Las bombas de expulsión son complejos enzimáticos de membrana, que expulsan de las células detergentes y sustancias anfipáticas que de otra manera destruirían la bacteria. Antes de la era de los antibióticos, *P. aeruginosa* ya poseía estos complejos enzimáticos. Este complejo llamado MexAB- OprM, se compone de una proteína bomba en la membrana citoplasmática, una proteína ligadora en el espacio periplásmico y un canal de salida en la membrana externa. Tiene la capacidad de expulsar al exterior de la bacteria y contra un gradiente de concentración, betalactámicos, cloranfenicol, quinolonas, macrólidos, novobiocina, sulfonamidas, tetraciclinas y trimetoprim. Estos sistemas de expulsión son los responsables de la “impermeabilidad” a la mayoría de los antibióticos. La resistencia mediada por bombas de expulsión se sospecha por un antibiograma que demuestra resistencia a las penicilinas y cefalosporinas antipseudomonas, que también afecta la susceptibilidad a meropenem, imipenem o aminoglucósidos dependiendo de la clase de bomba.

Las porinas de membrana son proteínas transmembranales que se ubican en la membrana externa de las bacterias y cumplen diversas funciones. OprD es una

porina de membrana presente en *Pseudomonas aeruginosa*. Su papel primitivo es permitir la captación pasiva de aminoácidos básicos a través de la membrana externa. Se sabe además, que es capaz de permitir la entrada de carbapenémicos, aunque no de otros betalactámicos. La afinidad y la capacidad de difusión de imipenem a través de esta porina es casi 70 veces más alta que la de meropenem. El imipenem tiene la capacidad de seleccionar durante el tratamiento cepas que muestran mutaciones en la porina OprD, que demuestran disminución de la afinidad y el transporte de este antibiótico a través de esta proteína. Estas cepas mutantes muestran un aumento de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para imipenem, lo que las hace francamente resistentes a este carbapenémico. La resistencia franca a meropenem exige dos mecanismos de resistencia ya mencionados: la mutación del gen que codifica la porina OprD y la activación de bombas de expulsión que toman a meropenem como sustrato. La mutación del gen OprD se sospecha ante una cepa francamente resistente a imipenem con susceptibilidad reducida o preservada a meropenem y sin afectar a otros b- lactámicos, a menos que estén presentes otros mecanismos de resistencia.

Otros mecanismos de resistencia: quinolonas asociadas a mutaciones de los sitios blanco. La mutación de la topoisomerasa tipo II, sitio blanco de ciprofloxacina, confiere una resistencia aislada a esta quinolona. Desde el punto de vista epidemiológico este mecanismo se considera menos importante, debido a que en el medio hospitalario el aumento de la resistencia a ciprofloxacina, está

asociado con mayor frecuencia a bombas de expulsión que tienen como sustrato a este antibiótico<sup>38</sup>.

***Burkholderia cepacia***: *B. cepacia* es un bacilo gramnegativo que pertenece a la familia *Pseudomonadaceae*; existen siete especies del género *Burkholderia* de las cuales sólo dos producen patología en seres humanos: *B. cepacia* y *B. pseudomallei*. Se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza y se aísla del suelo, el agua, las plantas y verduras. Produce infección nosocomial por contaminación de desinfectantes, equipos médicos, material protésico y fármacos como anestésicos o líquidos de irrigación urológicos.

También se han descrito casos de bacteriemias por catéter, septicemia después de cirugía cardíaca, endocarditis por válvulas contaminadas, infección del tracto urinario tras practicar cistoscopias, artritis séptica y peritonitis. En los últimos años se ha encontrado como patógeno emergente en enfermedades genéticas, como la fibrosis quística y la granulomatosis crónica. En estos casos existe mayor predisposición a padecer enfermedades pulmonares, a la formación de múltiples abscesos y a la muerte por fallo pulmonar. Su susceptibilidad frente a los antimicrobianos es limitada.

Los factores de virulencia propios de *B. cepacia* han sido poco estudiados, se le han identificado proteasas, lipasas, hemolisinas y sideróforos pero se desconoce la relación entre estos exoproductos y la patogénesis de la enfermedad. La respuesta inmune del hospedero se ha estudiado poco, conociéndose sólo que existe una elevación de IgG no protectora. Presenta

resistencia intrínseca a las quinolonas y a la mayoría de betalactámicos mediante una betalactamasa inducible. Suele ser sensible a ureidopenicilinas, cotrimoxazol y cloranfenicol<sup>20</sup>.

***Stenotrophomonas maltophilia***: (*S. maltophilia* anteriormente denominado *Pseudomonas maltophilia* y *Xanthomonas maltophilia*) es un bacilo gramnegativo no fermentador, oxidasa negativa, no esporulado, móvil, aerobio estricto, con una temperatura óptima de crecimiento es 35°C y cuyas colonias son lisas, brillantes y de color blanco a amarillento cuyo hábitat principal es el acuático, si bien se encuentra en el suelo, en las plantas y en los animales y actualmente se considera un patógeno nosocomial emergente. *Stenotrophomonas maltophilia* se ha aislado de una gran variedad de superficies y objetos hospitalarios, como monitores de presión, máquinas de diálisis, soluciones desinfectantes, tubos para análisis de muestras de sangre, equipos de terapia para inhalación, nebulizadores, humidificadores, grifos, circuitos de aparatos de ventilación mecánica, así como de las manos del personal sanitario. También se ha encontrado en superficies domésticas en estudios realizados en pacientes con fibrosis quística. Aunque *S. maltophilia* es un microorganismo con limitada virulencia, presenta resistencia intrínseca a múltiples antimicrobianos y puede producir un amplio espectro clínico de infecciones, principalmente en pacientes predispuestos. Las infecciones por *S. maltophilia* se describen principalmente en pacientes con fibrosis quística, en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, en unidades neonatales y en pacientes con neoplasias. Se han descrito como potenciales factores predisponentes para la adquisición de *S. maltophilia* la utilización previa de

antimicrobianos, como carbapenemas, fluoroquinolonas o ceftazidima, presencia de catéteres venosos centrales, neutropenia, quimioterapia, corticosteroides, hospitalización prolongada, estancia en unidades de cuidados intensivos o de neonatología, ventilación mecánica, traqueostomía, neoplasias y enfermedades respiratorias. Se cree que la hospitalización prolongada y la antibioterapia de amplio espectro podrían seleccionar este microorganismo en las vías respiratorias, como parece ser el caso de este control de calidad que asimismo, presenta varios de los factores de riesgo asociados a la adquisición de este microorganismo. Respecto a la sensibilidad a los antimicrobianos, *S. maltophilia* se caracteriza por ser intrínsecamente resistente a muchos de ellos. Además, debido a su lento crecimiento y a su elevada tasa de mutación puede desarrollar rápidamente resistencia adquirida frente a varias clases de antimicrobianos, principalmente por presión selectiva de éstos, lo que puede dar lugar en ocasiones a discordancias entre los resultados de sensibilidad in vitro y la evolución clínica. Las características propias de esta especie: resistencia intrínseca a  $\beta$ -lactámicos y carbapenemas, también presenta resistencia a aminoglucósidos y es susceptible a fluoroquinolonas y al cotrimoxazol<sup>10,21</sup>.

***Escherichia coli*:** *E. coli* es un bacilo Gram negativo, anaerobio facultativo de la familia *Enterobacteriaceae*, tribu *Escherichia*.

Esta bacteria coloniza el intestino del hombre pocas horas después del nacimiento y se le considera un microorganismo de microbiota normal, pero hay cepas que pueden ser patógenas y causar daño produciendo diferentes cuadros clínicos, entre ellos diarrea. Para determinar el grupo patógeno al que pertenecen

Kauffman desarrolló un esquema de serotipificación que continuamente varía y que actualmente tiene 176 antígenos somáticos (O), 112 flagelares (H) y 60 capsulares (K). El antígeno "O" es el responsable del serogrupo; la determinación del antígeno somático y flagelar (O:H) indica el serotipo, el cual en ocasiones se asocia con un cuadro clínico en particular

La serotipificación de *E. coli* requiere de gran número de antisueros. Como hay pocos laboratorios que la realizan, se prefiere identificar las cepas mediante sus factores de virulencia empleando ensayos in vitro como por ejemplo ensayos de adherencia en células Hep-2 y ensayos de toxigenicidad en células.

También se pueden realizar ensayos in vivo, como el asa ligada o la prueba de Sereny, así como ensayos inmunológicos y pruebas de biología molecular, para poner de manifiesto la presencia de fragmentos de genes involucrados en el mecanismo de patogenicidad y que sirvan de marcadores moleculares.

Con base en su mecanismo de patogenicidad y cuadro clínico, las cepas de causantes de diarrea se clasifican en seis grupos: enterotoxigénica (ETEC), enterohemorrágica también conocidas como productoras de toxina Vero o toxina semejante a Shiga (EHEC o VTEC o STEC), enteroinvasiva (EIEC), enteropatógena (EPEC), enteroagregativa (EAEC) y adherencia difusa *E. coli* (DAEC).

Mecanismos de resistencia:

Betalactamasas: enzimas que se caracterizan por hidrolizar el enlace amida del núcleo betalactámico, inactivando de ésta manera el antibiótico. Genes que



codifican betalactamasas: blaTEM, blaSHV, blaCARB, blaOXA, blaCTX-M y blaGES. Mutaciones puntuales que generan el cambio de aminoácidos en la enzima blanco del antibiótico mutaciones a nivel de gyrA (gen que codifica una subunidad de la ADN girasa) y parC (gen que codifica una subunidad de la topoisomerasa IV).

Sistemas de expulsión AcrAB-like (sistemas presente en diferentes enterobacterias) Presencia de genes plasmídicos de resistencia antibiótica familia de genes qnr (A, B, C, D S) que codifican proteínas Qnr que impiden estéricamente la unión del antibiótico al blanco. Gen que codifica la variante cr de la acetiltransferasa 6' (AAC (6')-Ib-cr), capaz de acetilar fluoroquinolonas.

Presencia de bombas de eflujo específicas para tetraciclinas, genes tetA y tetB que codifican sistemas de eflujo.

Inactivación enzimática por acetilación Gen cat que codifica a la enzima cloramfenicol acetiltransferasa genes exportadores específicos de cloranfenicol genes floR y cmlA .

Presencia de genes que codifican formas mutantes de la enzima blanco, genes sul1 y sul2 (sulfametoxazol) y genes dfr (trimetoprim) <sup>17,37</sup>.

***K. pneumoniae***: es uno de los principales patógenos nosocomiales que con frecuencia produce infecciones graves, especialmente en la población pediátrica recluida en las unidades de cuidado intensivo neonatal. Varios brotes o epidemias nosocomiales han estado asociados con cepas de *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de tercera generación, debido a la producción de b-lactamasas de

espectro expandido (BLEE). Los genes TEM y SHV que codifican para las BLEE están mediados por plásmidos conjugativos que, a menudo, portan otros determinantes de resistencia, como el de la resistencia a los aminoglucósidos y quinolonas.

*K. pneumoniae* incrementa su virulencia no solo por presentar diversos marcadores de resistencia, sino por expresar en su superficie diversos factores de adherencia (fimbrias, pili, exopolisacáridos, entre otros) que le permiten además de colonizar los tejidos del hospedero, adherirse a superficies donde se organiza en comunidades bacterianas llamadas biopelículas, lo cual se asocia a cronicidad y persistencia de las infecciones<sup>17,25</sup>.

Durante las últimas décadas, las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) del tipo TEM, SHV, OXA, y recientemente, CTX-M descritas en bacilos gram negativos han emergido como un mecanismo significativo de resistencia. Las BLEE son enzimas capaces de hidrolizar eficientemente cefalosporinas de espectro extendido (cefotaxima y ceftazidima, entre otras) y monobactámicos (aztreonam) por lo que se han asociado con fallas terapéuticas. Estas enzimas se han diseminado peligrosamente en amplias regiones geográficas y el éxito de esta diseminación se debe probablemente a que el gen de resistencia (blaTEM, blaSHV entre otros) es frecuentemente transportado en plásmidos auto-transmisibles o móviles, capaces de diseminarse horizontalmente entre e intra especies. Según el reporte del proyecto SENTRY, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* con fenotipo de BLEE fueron más frecuentes en América Latina, seguida por la región del pacífico occidental, Europa, E.U.A. y

Canadá. En Colombia, según lo reportado por Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM) se encontró entre 8 y 11% en *E. coli* y 20 a 30% en *K. pneumoniae* con fenotipos sugestivos de BLEE6 y se describió la primera BLEE tipo cefotaximasa (CTX-M-12) en el país<sup>22</sup>.

**A. baumannii:** *Acinetobacter* es un cocobacilo Gram negativo que durante las tres pasadas décadas emergió como patógeno importante en todo el mundo. Un cuarto de las publicaciones en los últimos 20 años de *Acinetobacter* nosocomial han sido durante los años 2005 y 2006. Alarmantes son la habilidad de acumular diversos mecanismos de resistencia, la aparición de cepas resistentes a todos los antibacterianos comercialmente disponibles y la carencia de nuevos antimicrobianos en desarrollo. *Acinetobacter* fue descrito por primera vez en 1911. Su hábitat natural son la tierra y agua y ha sido aislado de alimentos, artrópodos y el ambiente. En humanos puede colonizar piel, heridas, tracto respiratorio y gastrointestinal. Algunas cepas pueden sobrevivir a la desecación ambiental durante semanas, característica que promueve la transmisión nosocomial a través de fomites. *Acinetobacter* es fácilmente identificado en el laboratorio. *A. baumannii*, *A. calcoaceticus* y *A. Iwoffii* son las especies más frecuentes.

Mecanismos de resistencia. En cepas nosocomiales incluyen  $\beta$ -lactamasas, alteraciones de los canales (porinas) de la pared celular y bombas de eflujo. *Acinetobacter baumannii* puede llegar a ser resistente a quinolonas por mutación en genes *gyrA* y *partC* y a aminoglucósidos expresando enzimas modificadas. ( $\beta$ -lactamasas AmpC son cefalosporinasas cromosomales intrínsecas de todos los *A. baumannii*. Generalmente tienen un nivel bajo de

expresión pero, si se agrega una secuencia de inserción promotor (ISAbal) cerca del gen *ampC*, aumenta la síntesis de  $\beta$ -lactamasas produciendo resistencia a cefalosporinas. Sobre los canales de porinas existe poca evidencia pero se sabe que la mutación de las proteínas de las porinas puede impedir el paso al espacio periplásmico. La sobre-expresión de bombas de eflujo puede disminuir la concentración de  $\beta$ -lactámicos en el espacio periplásmico. Para causar resistencia clínica las bombas de eflujo actúan junto con la sobre-expresión de  $\beta$ -lactamasas tipo AmpC o carbapenemasas. El problema clínico mayor es la adquisición de  $\beta$ -lactamasas, incluidas serino y metalo  $\beta$ -lactamasas que le confiere resistencia a carbapenems. Actualmente, el término "multiresistencia a fármacos" (en inglés multidrug resistance) en *Acinetobacter* no tiene una definición estandarizada. El término "panresistencia" ha sido usado para describir cepas resistentes a todos los antimicrobianos probados (excepto colistina), respecto al tratamiento. Las infecciones por *Acinetobacter sp* sensible han sido generalmente tratadas con cefalosporinas de amplio espectro asociadas a inhibidores de ( $\beta$ -lactamasas (sulbactam) o carbapenémicos (existen reportes de susceptibilidades discordantes a carbapenémicos), asociados o no, a aminoglucósidos. La duración del tratamiento es generalmente similar a otras infecciones causadas por bacilos gramnegativos, mayoritariamente empírico y depende del sitio de la infección. Para infecciones causadas por agentes multiresistentes, la elección de antimicrobianos podría ser limitada. Las polimixinas B y E (colistín) son los agentes más activos in vitro. Son detergentes catiónicos que rompen las membranas citoplasmáticas. Fueron abandonadas durante los años 1960 y 1970 por problemas de nefro y neurotoxicidad. La emergencia de bacilos gramnegativos

multiresistentes trajo a estos fármacos de vuelta durante los últimos años. Estudios recientes muestran menos toxicidad por el uso de menores dosis, distintas formulaciones y monitorización cuidadosa en UTI. Algunos estudios in vitro recientes han sugerido resistencia heterogénea en algunas cepas fenotípicamente sensibles de *Acinetobacter sp.* Tigeciclina, un nuevo antibacteriano (glicil-ciclina) ha demostrado ser activo in vitro y clínicamente frente a algunas cepas multiresistentes de *A. baumannii*. Sin embargo, ya se ha reportado el desarrollo de resistencia<sup>31</sup>.

***Candida spp.***: El género *Candida* pertenece a la familia *Cryptococcaceae* dentro del orden Deuteromycota (hongos imperfectos), compuesto por más de 200 especies diferentes y con hábitat natural ubicuo. Muchas de estas especies forman parte de nuestra flora normal de la piel, tracto gastrointestinal, genitourinario y respiratorio; aproximadamente un 10% de éstas se relaciona con enfermedades infecciosas. Debido a su amplia distribución, puede originar infecciones de distinta localización y gravedad, generalmente asociadas a factores predisponentes del hospedero, por lo que se le considera como un microorganismo patógeno oportunista. Se ha destacado la importancia de la infección de origen endógeno frente a la infección exógena, jugando un papel fundamental para su desarrollo la colonización previa de distintas localizaciones en el paciente.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la candidiasis superficial, estomatitis crónica, candidiasis mucocutánea, vulvovaginitis y, en ocasiones,

cuadros más graves con manifestaciones invasoras en el paciente crítico o inmunodeprimido, incluyendo entidades como la candidiasis diseminada, candidemia, endoftalmitis y peritonitis. El diagnóstico etiológico de estas infecciones, desde el punto de vista clínico, es muy difícil, debido fundamentalmente a la ausencia de síntomas característicos. Por ello hay que recurrir al diagnóstico microbiológico. Aunque la mayoría de las infecciones nosocomiales sistémicas por levaduras son producidas por las diferentes especies de *Candida*, en los últimos años se ha observado un progresivo incremento de infecciones profundas por otras levaduras. De las más de 100 especies de *Candida* conocidas sólo unas pocas se han aislado en humanos, entre ellas destacan *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* y *Candida lusitanae*.

Todas las especies de *Candida* pueden causar el mismo tipo de enfermedad, desde una candidosis superficial hasta una enfermedad invasora; sin embargo, la gravedad y las opciones terapéuticas difieren entre las distintas especies, por ello es tan importante identificar la especie en todos los aislamientos de *Candida* de infecciones graves. La aparición de candidemias en las unidades de receptores de médula ósea donde los enfermos están en habitaciones especialmente diseñadas para evitar las infecciones cruzadas (aire filtrado, presión positiva, lavado de manos del personal, dietas especiales, etc.) confirma el origen endógeno de la mayoría de estas infecciones que se adquieren a partir de una colonización previa de la boca, tracto gastrointestinal, vagina o piel. Esta

colonización previa también ha sido claramente identificada como un factor de riesgo independiente para adquirir candidemia en neonatos y neutropénicos<sup>33</sup>.

La transmisión de paciente a paciente ha sido comprobada mediante la tipificación molecular, destacando *C. parapsilosis* como la especie más ligada a la transmisión exógena asociándose, mediante análisis multifactorial, con la hiperalimentación y/o la utilización de catéteres<sup>29</sup>.

Los mecanismos de resistencia antifúngica pueden ser primarios y secundarios y dependen de las características intrínsecas o adquiridas de los patógenos fúngicos. Varios mecanismos conducen a una resistencia adquirida a azoles, siendo el más común la inducción de bombas de eflujo codificadas por los genes MDR o CDR, y la adquisición de mutaciones puntuales en el gen que codifica para la enzima blanco de estos fármacos (gen ERG11). Si hay sobreexpresión de bombas de eflujo y mutaciones de ERG11, el nivel de resistencia a voriconazol y fluconazol es mucho más alto (efecto aditivo). La resistencia adquirida de especies de *Candida* a equinocandinas es típicamente mediada por mutaciones en los genes FKS que codifican para la subunidad mayor de la enzima blanco de estos antifúngicos (1,3-β-O glucan sintetasa<sup>38</sup>.

***Enterocococcus spp.***: Los enterococos son cocos Gram positivos ubicuos que se encuentran en agua, suelos, alimentos y forman parte de la microbiota normal del hombre y otros animales, donde residen habitualmente en el tracto digestivo y genital.

En los últimos años ha aumentado la incidencia de infecciones intrahospitalarias por este germen, siendo causa importante de morbilidad en áreas clínicas y quirúrgicas. El National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) reporta el enterococo como la tercera causa de infecciones nosocomiales; mientras América Latina SENTRY (antimicrobial surveillance program report) reporta la infección por enterococo en el octavo lugar como causa de bacteriemia y, en el cuarto, como causa de infección urinaria y heridas quirúrgicas. Se plantea que es responsable de infecciones nosocomiales: 16 % de las infecciones urinarias intrahospitalarias, 12 % de las infecciones de heridas quirúrgicas, 9 % de las bacteriemias nosocomiales, 15 % de los aislamientos sanguíneos de enterococos en EE.UU. son resistentes a vancomicina, siendo más común en *E. faecium* (50%) que en *E. faecalis* (5%) Poco se ha descrito acerca de la virulencia de los enterococos; se ha invocado a la posible influencia de hemolisinas como factor de virulencia. Por otro lado, se ha planteado que los carbohidratos de la pared celular y los sitios de unión de la fibronectina que favorecen la adherencia a los tejidos del huésped, pudieran incrementar la patogenicidad de estos microorganismos. El género enterococo constituye un desafío terapéutico, debido a la resistencia intrínseca a varios antibióticos.

Resistencia intrínseca: (Bajo nivel a betalactámicos: penicilinas, bajo nivel a aminoglucósidos, cefalosporinas, clindamicina, trimetoprim/sulfametoxazol )

Resistencia adquirida: (Resistencia de alto nivel a betalactámicos, resistencia de alto nivel aminoglucósidos, glicopéptidos, macrólidos, tetraciclinas, fluorquinolonas, rifampicina, nitrofurantoína.



La ampicilina o la vancomicina son los tratamientos estándares para los enterococos sensibles. La combinación de ampicilina o vancomicina con un aminoglucósido es importante para lograr sinergismos y mayor actividad bactericida<sup>30</sup>.

## JUSTIFICACION

Es conveniente demostrar el impacto de un PCA en un hospital de tercer nivel, pues de ser efectiva, beneficiaría al mismo en cuanto a la prevención de emergencia de cepas resistentes con el uso limitado y específico de antimicrobianos de amplio espectro.

Se han llevado a cabo estudios previos para determinar los patrones de resistencia, a nivel internacional, en julio de 2012 fue publicado en la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, la necesidad de un nuevo paradigma ante la resistencia bacteriana creciente, éste estudio habla de la resistencia bacteriana por abuso de antimicrobianos que es la principal forma de inducir, mecanismos de resistencia de los microorganismos, sin embargo es todo un complejo ecosistema que comprende comunidades microbianas, antibióticos y genes de resistencia a antibióticos. Menciona la resistencia determinada por la producción de BLEE en *K. pneumoniae* y *E. coli*, y la reciente aparición de cepas carbapenem resistentes a *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Acinetobacter baumannii*<sub>11</sub>.

A nivel nacional se han realizado en el año 2011 en el Instituto Nacional de Pediatría en la cd. De México, un estudio sobre la resistencia bacteriana en una UTIP, se concluye que es fundamental conocer la epidemiología de las infecciones intrahospitalarias ya que esto permite detectar rápidamente la presencia de brotes y dar un tratamiento adecuado y control de estas infecciones identificando los principales agentes patógenos, la resistencia antimicrobiana y los factores de riesgo en cada unidad hospitalaria.

Es importante que se reduzca lo más posible el uso de procedimientos invasivos e insistir en el uso adecuado de estos métodos; reducir la estancia hospitalaria de los pacientes de acuerdo a sus condiciones clínicas evaluando un egreso temprano, pues como se observó en este estudio, la mediana de días de internamiento de pacientes al momento de iniciar la infección nosocomial fue de 25 días<sup>33</sup>.

A nivel local se realizó en nuestro hospital un protocolo de tesis en 2010 “Resistencia bacteriana de microorganismos “ESKAPE”( *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*.) en un Hospital pediátrico en el período 2006-2010.” Concluyendo que *P. aeruginosa* y el *S. aureus* son considerados como el paradigma de las bacterias multirresistentes dado que se trata de gérmenes intrahospitalarios, la resistencia se ha incrementado a través del tiempo. El análisis de la magnitud y la tendencia temporal de la resistencia debe considerarse en la elaboración de guías sobre el uso empírico de antibióticos. Idealmente la elección de antibióticos para el tratamiento de enfermedades infecciosas en unidades de tercer nivel debe estar basada en resultados óptimos de ensayos clínicos controlados que generalmente no existen y la selección empírica debe tener una orientación etiológica y consideración epidemiológica que incluyen flora local y la resistencia a antibióticos<sup>13</sup>.

**Magnitud:** Existe un desequilibrio entre la aparición de nuevos antimicrobianos y la emergencia de cepas resistentes, éste es un problema creciente y preocupante por la falta de tratamientos efectivos contra ciertos microorganismos, la presencia de brotes intrahospitalarios y la panresistencia es cada vez más observada con pocas posibilidades terapéuticas y muchas de ellas con pocos estudios que avalen éstos manejos, aún más tratándose de pacientes pediátricos.

**Trascendencia:** Las cepas emergentes resistentes a múltiples antimicrobianos, aumentan el riesgo de infecciones graves en pacientes susceptibles, lo cual afecta de manera negativa en la morbimortalidad, al contar con un panorama epidemiológico local se establecerá terapia empírica acorde a los microorganismos más frecuentes.

**Factibilidad:** Se cuenta con un banco de información de agentes aislados en cultivos, siendo posible conocer el patrón de susceptibilidad de microorganismos existente en UMAE HP CMNO,

**Vulnerabilidad:** El estudio solo se dirige a resultados de cultivos, sin que conozcamos si existió correlación clínica en el momento del aislamiento.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presencia de infecciones nosocomiales es un riesgo conocido y ampliamente estudiado, en los últimos años ha cobrado una mayor importancia por la ausencia de nuevos antimicrobianos para los germenés intrahospitalarios más frecuentes y el surgimiento de cepas multirresistentes y panresistentes disminuyendo las posibilidades terapéuticas, teniendo como consecuencia la presencia de brotes intrahospitalarios y el aumento en la mortalidad de éstos pacientes, así como de manera secundaria, implican altos costos para los sistemas de salud. Existen estudios a nivel internacional y nacional que demuestran que establecer un programa de control de antimicrobianos, permite disminuir la incidencia de resistencia bacteriana al restringir antibióticos de amplio espectro, con usos específicamente dirigidos.

Desconocemos:

- El impacto que ha tenido la falta de control de antimicrobianos de amplio espectro a partir del año 2011.
- Surgimiento de cepas resistentes con y sin PCA y cuáles son.
- Que cambios hay en los patrones de resistencia bacteriana con él PCA (Programa de control de antimicrobianos).
- Que microorganismos son los que más han sufrido modificación en la susceptibilidad antimicrobiana sin PCA.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles serán los patrones de resistencia bacteriana de microorganismos centinela antes y después de un programa de control de antibióticos en un hospital pediátrico?

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

- Determinar los patrones de resistencia bacteriana de microorganismos centinela antes y después de un programa de control de antibióticos en un hospital pediátrico.

### **ESPECÍFICOS**

- Identificar el número de aislamientos de microorganismos centinela en forma cuatrimestral.
- Conocer los porcentajes de resistencia para los microorganismos previamente identificados.
- Comparar la frecuencia de resistencia previa y posterior a la instauración del programa de control de antimicrobianos.
- Determinar la frecuencia de Enterobacterias productoras de BLEE antes y después del programa de control de antimicrobianos.

## MATERIAL Y METODOS

Estudio longitudinal y descriptivo durante 2011 y 2012 de los diferentes aislamientos en el laboratorio de bacteriología: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *Candida spp*, *Enterococcus spp*.

El aislamiento e identificación se realizarán mediante el sistema automatizado MicroScan Walk Away 96 y paneles MIC combo NUC, siguiendo las recomendaciones CLSI( Clinical and Laboratory Standars Institute) 2012. Se realizará comparación de proporciones y porcentajes entre los periodos de enero de 2011 a diciembre de 2012 y del último cuatrimestre del 2012, (período en que se ha realizado el programa de control de antimicrobianos restringido, que comprende: ceftazidima, imipenem, meropenem, teicoplanina, linezolid, caspofungina y voriconazol, así como la comparación del cuatrimestre inmediato anterior a la instalación de dicho programa con la finalidad de identificar porcentajes de resistencia a los principales grupos antimicrobianos de uso intrahospitalario, así como al grupo de antibióticos restringidos, además de identificar y cuantificar la frecuencia de Enterobacterias ( *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Se expresarán los resultados en figuras y cuadros.



**DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Longitudinal descriptivo.

**UNIVERSO DE ESTUDIO:** cultivos positivos para *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *Candida spp*, *Enterococcus spp* en el periodo 2011 y 2012.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

- Todos los cultivos reportados en el semestre en estudio

**SEDES**

- Laboratorio de Microbiología Clínica de Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. (UMAE HP CMNO).

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Cultivos de pediatría reportados en el archivo electrónico de laboratorio de Microbiología de UMAE HP CMNO durante enero de 2011 a diciembre de 2012.

**CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Se excluyeron aquellos cultivos provenientes del UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia CMNO, fomento a la salud, la consulta externa del hospital de pediatría y con información insuficiente en la base de datos.

## DESARROLLO DEL PROYECTO

Se revisará el concentrado cuatrimestral de la base de datos de laboratorio de UMAE HP CMNO de los microorganismos centinela. (*E. cloacae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *Candida spp* , *Enterococcus spp*)

Los datos sobre identificación y resistencia a los antibióticos serán obtenidos de los informes cuatrimestrales procedentes del departamento de bacteriología del laboratorio de hospital de pediatría UMAE CMNO en el periodo de 2011 a 2012 a través de un sistema automatizado para microbiología MicroScan Walk Away® (SIEMENS). Asimismo, se adhieren a los estándares para las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos publicados por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI por sus siglas en inglés) de Estados Unidos de América (2012).

Se considerarán todos los aislamientos identificados en la base de datos en los periodos de estudio, de los pacientes hospitalizados.

Se utilizarán medidas de tendencia central, porcentajes y proporciones de las diferentes variables de estudio y se utilizarán figuras y gráficos.

## **RECURSOS Y FINANCIAMIENTO**

### Humanos

- Médico responsable del estudio
- Personal del Departamento de Microbiología

### Instalaciones

- Laboratorio de microbiología UMAE Hospital de Pediatría IMSS Centro Médico Nacional de Occidente

### Materiales

- Material de oficina

### Financieros

- No se requieren

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

- Estudio sin riesgo debido a que se emplearán técnicas de investigación retrospectivas.
- Cumple con el reglamento de la Ley General en Salud en materia de Investigación para la Salud.
- Requiere aprobación del Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría.
- Estudio elaborado siguiendo las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki de 1964, modificada por la XLI Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en 1989.

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable independiente: Microorganismos centinela (*Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*).

Variable independiente: Programa de control de antimicrobianos.

Variable dependiente: Patrones de resistencia antimicrobiana.

VARIABLE	DEFINICIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	ESTADISTICO
<b>Microorganismos centinela</b>	Son los microorganismos aislados más frecuentemente en infecciones nosocomiales, la observación continua de su distribución e incidencia deben orientar la toma de decisiones en cuanto a acciones de control: <i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cepacia</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>Candida spp.</i>	Cualitativa Dicotómica	Porcentaje
<b>Resistencia bacteriana</b>	Es la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico en concentraciones sistémicas terapéuticas habituales. Identificación de forma automatizada, cualitativa o cuantitativa. Se considerará no susceptible a los informes como resistentes o intermedios.	Dicotómica cualitativa (S): Susceptible (R) o (I): No susceptible	Proporciones
<b>BLEE</b>	Las $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos que derivan de enzimas tipo TEM y SHV principalmente (descritas también de CTX, PER, OXA). Se localizan en plasmidios y son transferibles de cepa a cepa entre especies bacterianas. En el estudio se encuentran <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i>	Dicotómica Cualitativa	Proporciones
<b>Antimicrobianos restringidos</b>	Ceftazidima, meropenem, imipenem, teicoplanina, linezolid, caspofungina, voriconazol.	Cualitativa Dicotómica	Porcentajes Proporciones

## CRONOGRAMA DE TRABAJO

	SEPT 2012	OCT	NOV	DIC	ENE 2013	FEB
Presentación de protocolo en seminario de investigación						
Autorización del proyecto						
Realización del estudio						
Recolección de datos						
Procesamiento y análisis de resultados						
Elaboración del informe final						
Entrega de tesis						

## RESULTADOS:

La UMAE hospital de pediatría de CMNO, es un hospital de tercer nivel que atiende patología compleja de la zona noroccidente del país que incluye los Estados de Sonora, Sinaloa, Nayarit, Jalisco, Michoacán, Colima, Aguascalientes, Zacatecas, atendiendo entre 8000 a 9000 egresos por año.

Se cuenta con dos unidades de cuidados intensivos, una pediátrica con 16 camas y otra de recién nacidos con 16 lugares para pacientes en estado crítico y 16 para cuidados intermedios. Se cuenta con un programa de trasplante renal y hepático, además de área de hemodiálisis, quemados, quimioterapia ambulatoria, se atienden pacientes hemato-oncológicos y con VIH/SIDA.

Se cuenta con el servicio de Infectología el cual apoya a todas las áreas del hospital a través de interconsultas con programa de control de antimicrobianos restringidos: ceftazidima, meropenem, imipenem, linezolid, teicoplanina, caspofungina, voriconazol, ganciclovir.

Los antibióticos son preparados y distribuidos a través de un centro de mezclas externo al hospital a partir de enero de 2011 hasta la fecha.

Desde el 1 de septiembre de 2012, se retomó el programa de control de antimicrobianos, ante un incremento progresivo de infecciones en la UTIP por *A. baumannii* multirresistente y un brote de *A. baumannii* panrrresistente

Se evalúan los casos a través de un formulario de autorización, se establece el tipo de antimicrobiano la dosis, horario y duración del esquema.

En relación al número de pacientes y esquemas autorizados de antimicrobianos de uso controlado de septiembre a diciembre del 2012 se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Consumo de antimicrobianos de uso restringido posterior al control

Variables media*	2012			
	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
No pacientes	49	32	30	33
No. antibióticos	70	39	35	37
Días *	13	12	11	11
Peso *	24	29	23	18
Mg *	1640	1086	644	661
Mg (total)	76523	36695	22542	27740

De acuerdo a las encuestas sobre el uso de antimicrobianos controlados durante 2012, hubo una variación inicial entre 24 y 38% y al período final de 5 a 3 % (cuadro 1 y 2)



Cuadro 2

**Características de las prescripciones del uso de antimicrobianos, en la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO durante 2012**

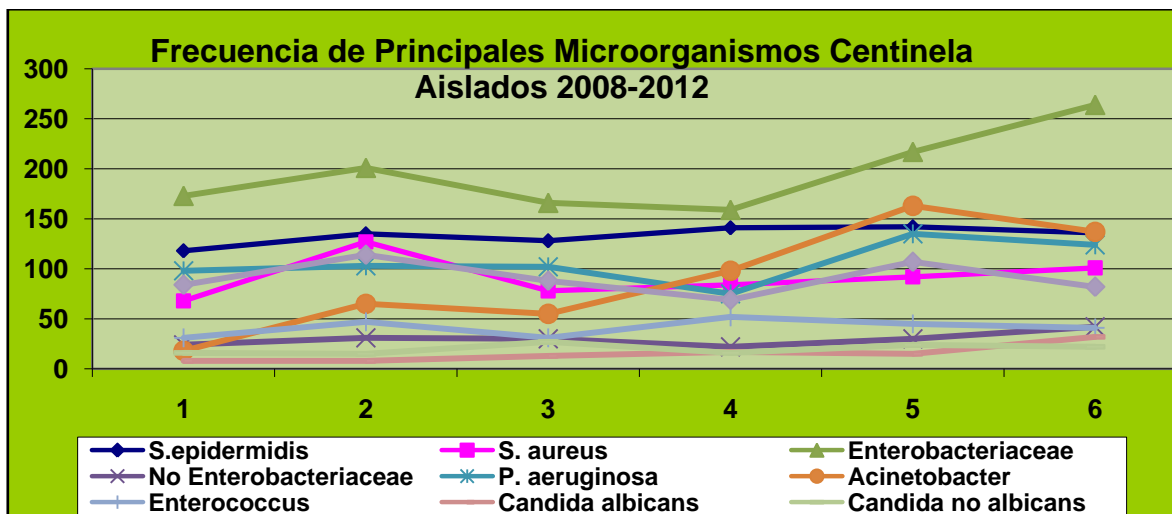
Indicador (s)	2012 MAR	2012 JUN	2012 AGO	2012 OCT	2012 DIC
<b>Prevalencia de uso de antibióticos</b>	57	67	63	73	57
<b>Terapéutico</b>	93	87	76	71	87
<b>Profiláctico</b>	7	13	26	29	13
<b>Adecuado</b>	93	97	97	92	84
<b>Inadecuado</b>	7	3	3	8	16
<b>Injustificado</b>	27	23	9	30	6
<b>Restringido</b>	24	31	38	5	3
<b>Prescripción por guía</b>	49	51	57	100	84
<b>Restringidos autorizados</b>	50	58	23	74	100

Durante los dos años de estudio, se identificaron 4886 aislamientos los cuales fueron reunidos en 9 grupos denominados microorganismos centinela de importancia clínica. De éstos los principales fueron: Enterobacterias 1180 (24%) *S. epidermidis*, 800 (16%), *P. aeruginosa* 637(13%), *A. baumannii* 536(11%) y *S. aureus* 550 (11%). Figura 1 y cuadro 3.

Cuadro 3. Frecuencia de microorganismos centinela aislados por cuatrimestre de 2011 a 2012

Microorganismo	2011			2012			No.	%
	En- Ab	Ma- Ag	Se-Di	En- Ab	Ma-Ag	Se- Di		
<i>S.epidermidis</i>	118	135	128	141	142	136	800	16
<i>S. aureus</i>	68	127	78	84	92	101	550	11
Enterobacteriaceae	173	201	166	159	217	264	1180	24
No Enterobacteriaceae	24	31	30	22	30	42	179	4
<i>P. aeruginosa</i>	98	103	102	75	135	124	637	13
<i>A.baumannii</i>	18	65	55	98	163	137	536	11
<i>Enterococcus</i>	31	47	31	52	45	41	247	5
<i>Candida albicans</i>	8	8	13	17	15	32	93	2
<i>Candida no albicans</i>	16	15	27	16	24	22	120	2
Otros	84	114	88	69	107	82	544	11
Total	638	846	718	733	970	981	4886	99

Figura 1



De la misma forma se identificó la frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE, predominando *K. pneumoniae* y *E. coli*. La primera con una frecuencia más o menos estable con incremento al inicio del período y al final del mismo.

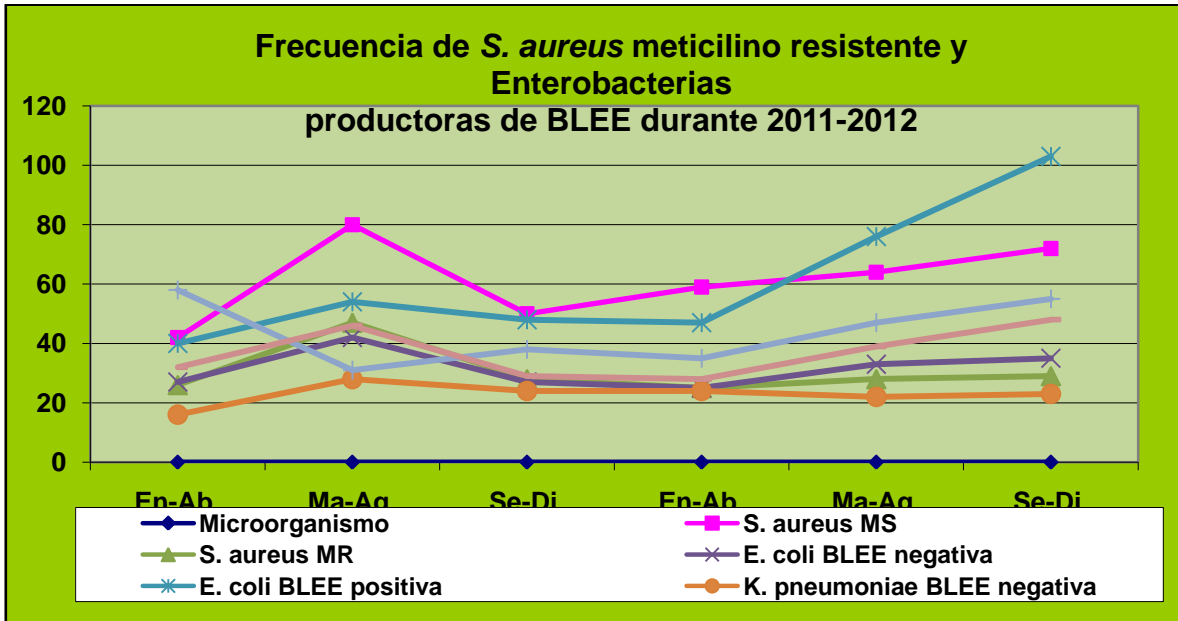
Mientras que *E. coli*, se mantuvo estable durante el primer año y con un incremento progresivo en el último año.

Para *K. pneumoniae* el promedio de cepas por cuatrimestre en 2011 fue 42 y en 2012 de 46, hubo un incremento de 4 aislamientos por cuatrimestre que representan un 2%.

Para *E. coli* el promedio de cepas por cuatrimestre en 2011 fue de 47 y en 2012 de 75 con una variación positiva de 28 aislamientos que corresponde al 60%.

En tanto que *S. aureus* resistente a meticilina se mantuvo en promedio con 34 aislamientos en el primer año en relación a 27 por cuatrimestre en el segundo año que significa un decremento del 21%.

Figura 1.



Los microorganismos que presentaron patrón de multirresistencia fueron los bacilos Gram negativos, de los que sobresalen *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y Enterobacterias los cuales se muestran en las figuras 2, 3 y 4.

Figura 2

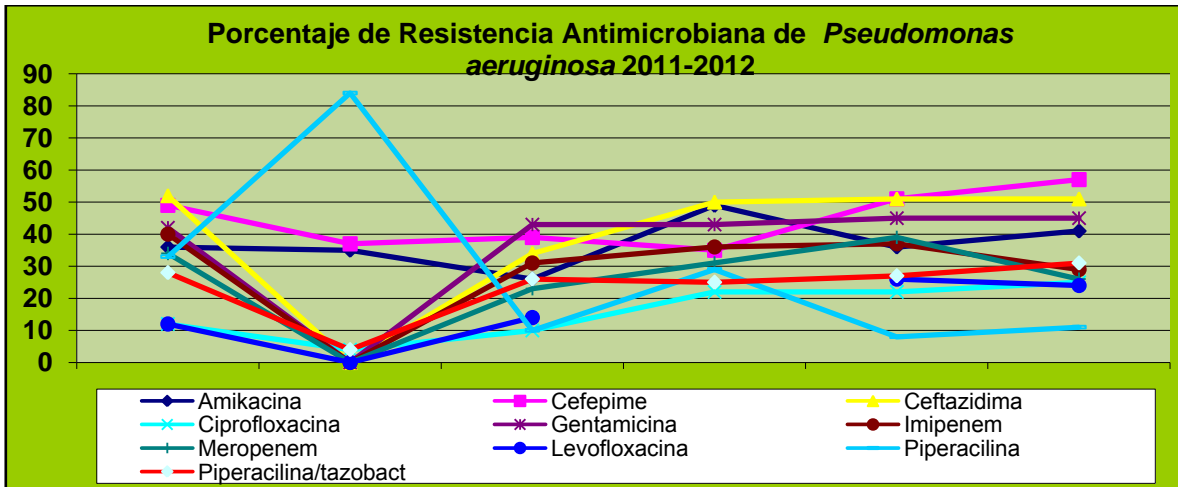


Figura 3

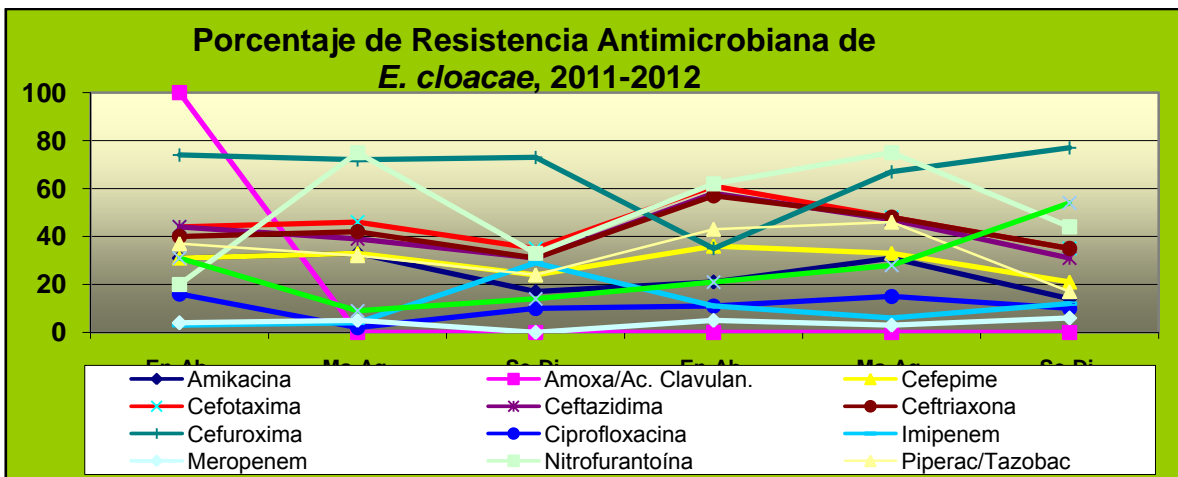
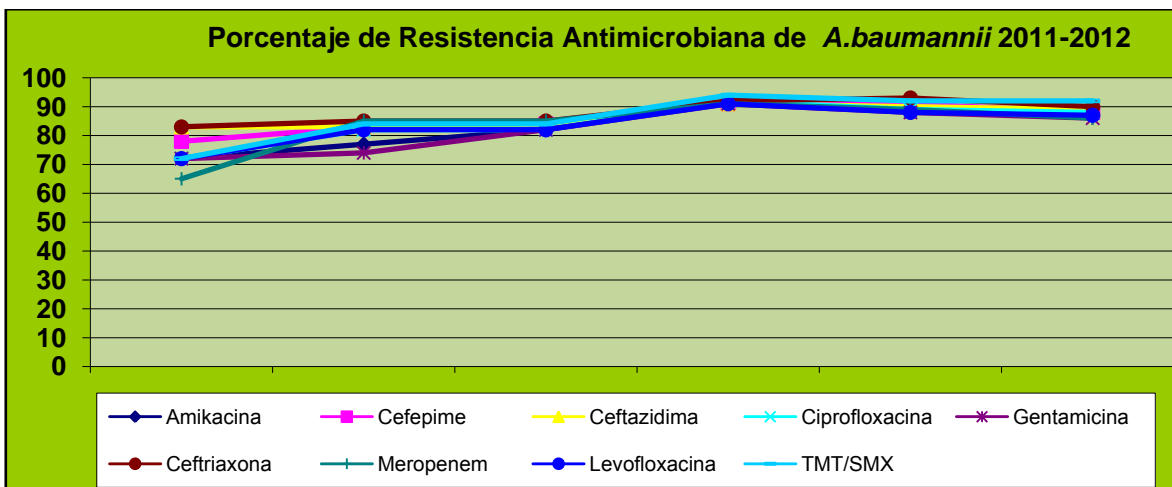


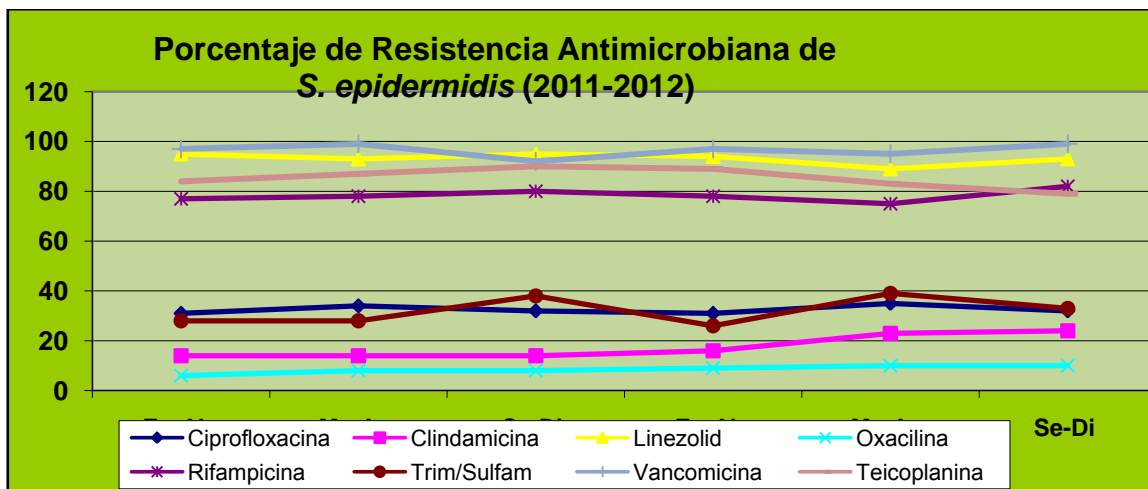
Figura 4



Respecto a los Gram positivos que predominaron fueron *S. epidermidis* con patrón de resistencia a meticilina entre 92 y 94% en 2011 y 90-91% en 2012 en tanto que para *S. aureus* se mantuvo entre 26 y 47% en 2011 y 25 a 29 % en el 2012 (ver figura 1).

Llamó la atención la tendencia de incremento de resistencia de *S. epidermidis* a teicoplanina durante el último año, mientras que la resistencia para los otros glucopéptidos se mantuvo entre el 1 y el 8% para vancomicina y entre el 5 y 11 % para linezolid.

Figuras 5



En cuanto a las variaciones de resistencia por microorganismo específico sobresalen el incremento para *A. baumannii*, al comparar 2011 y 2012 con una diferencia de casi el 143% en tanto que la comparación del período sin control de antimicrobianos (20 meses vs 4 meses) la variación fue menor con una diferencia del 45%, mientras que al comparar el cuatrimestre previo a la restricción con el cuatrimestre inmediato posterior, se tiene una variación negativa del 17%.

De la misma forma para el grupo de *P. aeruginosa* cuando se comparó el periodo sin control en relación con el cuatrimestre con restricción, se observó un discreto descenso de la resistencia de 13 % a 12.6% sin embargo se hizo más notorio entre el cuatrimestre anterior sin control, en relación al cuatrimestre con restricción con una variación negativa de 9 %, el resto de variaciones fueron menores para los demás grupos de microorganismos excepto *E. coli* la cual ya se mencionó que a pesar de la restricción hubo un incremento progresivo de cepas productoras de BLEE durante el último año.

## DISCUSIÓN

El presente estudio refleja la repercusión que ejerce el consumo de antimicrobianos sobre la resistencia en un hospital pediátrico de tercer nivel durante los últimos dos años.

En 1997, Stuart Levy acuñó el término densidad de selección con el fin de medir en términos evolutivos la cantidad de antibióticos utilizada por individuo y por área geográfica para comparar la presión de selección a la que se veían sometidos los pacientes ingresados en las diferentes áreas hospitalarias. En las unidades de cuidados intensivos, la densidad de selección es muy elevada y, por tanto, relativamente sencillo que se produzcan mayores tasas de resistencia a los antimicrobianos que en otras áreas de hospitalización o en el medio extrahospitalario en las que este parámetro sería menor<sup>26</sup>.

Comparado con una revisión sobre el impacto de diversas intervenciones en la prescripción de antibióticos en pacientes críticos se observó que el resultado dio lugar principalmente a una reducción en el uso de antimicrobianos que osciló entre el 11 y el 38%, a una mayor adecuación en su prescripción y a una reducción de los costes y resistencias en la UTI<sub>6</sub>.

En el presente estudio durante los cuatro meses del periodo de control de antimicrobianos se observó una discreta tendencia a la estabilización de algunos microorganismos así como sus patrones de resistencia, sin embargo conviene continuar la vigilancia a largo plazo ya que para algunos microorganismos su expresión requiere varios meses o incluso años. Se ha demostrado que el uso de



antimicrobianos de amplio espectro incrementa el estado de portador por microorganismos resistentes y de manera independiente que un estado de colonización precede a la infección, por lo que esta característica se debe considerar como un factor de riesgo para la infección.

En el estudio de Maortua et al, el consumo de quinolonas se relacionó significativamente con la disminución de la susceptibilidad a éstos antimicrobianos para *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *E. coli*, con un ajuste significativo en los 3 períodos de retardo considerados (0, 1 y 2 años), lo que indica posiblemente la relación de uso con la fácil emergencia de resistencia a partir de las cepas susceptibles circulantes esencialmente por mecanismos mutacionales. Sin embargo, el consumo de cefalosporinas de tercera generación se asocia a la resistencia a éste grupo de antimicrobianos de manera diferente según el microorganismo estudiado. En *E. coli* se produce con un retardo de casi un año, mientras que en *P.aeruginosa* se evidencia casi de forma inmediata. En este segundo caso, se seguiría un patrón similar al de las quinolonas e influirían igualmente los procesos mutacionales habituales en el desarrollo de la resistencia en este patógeno, mientras que en *E. coli* sería relevante la posible dispersión de los microorganismos resistentes o las unidades genéticas de transferencia, esencialmente plásmidos, a las que se asocian los genes causantes de esta resistencia<sup>24</sup>.

Los programas de monitorización del uso de antibióticos y de la resistencia a éstos en microorganismos centinela son estrategias recomendadas para contener la

resistencia bacteriana y permiten establecer medidas de intervención sobre el consumo.

Llamó la atención el incremento progresivo de *E. coli* BLEE en el hospital, lo cual pudiera estar relacionado con sobreuso o mal uso de cefalosporinas de tercera generación, quinolonas entre otros.

La revisión del tipo de quimioprofilaxia en el área quirúrgica en los últimos 18 meses se ha realizado con cefalosporinas de segunda y tercera generación por lo que deberá de investigarse su contribución a éste problema.

Además los servicios de neurocirugía tienen establecido para manejo empírico inicial de ependimitis ventricular asociado a sistemas de derivación, el uso de cefotaxima asociada a vancomicina.

En una revisión reciente de éstos casos se identificó que el 13.5% de los pacientes sometidos a colocación de sistema de derivación presentaron complicación infecciosa en los cuales un 18% fueron enterobacterias<sup>35</sup>.

De igual forma se deberá investigar la asociación del manejo empírico de los pacientes con peritonitis comunitaria asociada a diálisis peritoneal y que son hospitalizados, los cuales son tratados con ceftazidima el cual selecciona en forma importante cepas productoras de BLEE, motivo por el cual se tiene la restricción de su uso en el hospital.

Este incremento de cepas productoras de BLEE también ha contribuido a que el impacto de la restricción, control y consumo de carbapenems en el hospital se

vea limitado, ya que el aislamiento de enterobacterias con ésta característica es indicación del uso de este grupo de antimicrobianos.

Se deberán de investigar los servicios o áreas involucradas con el fin de identificar si se trata de incrementos en zonas específicas o un fenómeno endémico en todo el hospital.

Respecto a lo analizado para *K. pneumoniae* y *E. coli*, se han identificado como factores de riesgo para la adquisición de Enterobacterias productoras de BLEE: enfermedades graves, hospitalización prolongada, permanencia prolongada en UTIP, procedimientos invasores, presencia de catéteres intravasculares, nutrición parenteral total, ventilación mecánica, catéteres urinarios, gastrostomía, yeyunostomía o uso de sonda nasogástrica, edades extremas de la vida, hemodiálisis, úlceras de decúbito, desnutrición y bajo peso de nacimiento, en nuestra unidad hospitalaria, se cuenta con pacientes con similares características epidemiológicas, sin embargo en el presente estudio por su diseño no fue posible identificar estas asociaciones.

La población más expuesta a brotes, en Pediatría, de acuerdo a un estudio realizado en Chile en 2003 por Morales I., se concentran en UTI neonatal y pediátrica, pacientes con trasplante de órganos sólidos, pacientes infectados con bacterias productoras de BLEE tienen mayor riesgo de mortalidad si son tratados con antimicrobianos a los que la bacteria tenga alto nivel de resistencia. Otras revisiones muestran un fracaso mayor de 50% en la terapia de los pacientes con

bacterias productoras de BLEE tratados con cefalosporinas, a pesar de que los test de susceptibilidad informaban a la bacteria como susceptible<sup>26</sup>.

Dentro de los antibióticos que seleccionan bacterias productoras de BLEE se describen las cefalosporinas de espectro ampliado, aztreonam, fluoroquinolonas, cotrimoxazol, aminoglucósidos y metronidazol.

En Chile existe un reporte nacional de 75 cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE 2,6% resistente, y 12 cepas de *E. coli* 25% resistente<sup>26</sup>.

Se han descrito mecanismos de resistencia por carbapenemasas mediadas por plasmidios, metalo  $\beta$ -lactamasas y proteasas de espectro extendido; afortunadamente son infrecuentes. Esta resistencia ha sido observada debido a alteraciones en las porinas en cepas de *K. pneumoniae*. Debe tenerse especial precaución en la prescripción de carbapenems por la aparición de *Acinetobacter spp* resistente, *Stenotrophomonas maltophilia* o *Pseudomonas spp*.

En éste estudio se observa un porcentaje creciente de producción de BLEE por *K. pneumoniae* y *E. coli*, la primera con una frecuencia más o menos estable con incremento al inicio del período y al final del mismo, con mayor impacto el porcentaje observado en *E. coli* del 60% mayor en la resistencia al final del período de estudio, y 2% para *K. pneumoniae*, de acuerdo a la literatura, coincide en una mayor resistencia de *E. coli*, sin embargo en nuestro estudio, se duplica la resistencia encontrada en Sudamérica. Lo anterior obliga a tomar medidas de prevención más agresivas y comprobadas para evitar que éste incremento

exponencial continúe, y esto puede hacerse mediante la identificación de los servicios con mayores aislamientos, lo cual no está al alcance de éste estudio.

En el Instituto Nacional de Salud del niño en Lima, Perú, se realizó un estudio en el 2010 por Becerra y cols, respecto a la resistencia antimicrobiana encontrada y el 85% de *K. pneumoniae* fue resistente a cefalosporinas de tercera generación, respecto a *P. aeruginosa* alrededor del 80% de pacientes con IN por neumonía asociado a ventilador, fue resistente a ceftazidima, amikacina, ciprofloxacino y meropenem; el aumento del consumo de carbapenémicos se asoció al aislamiento de cepas de *P. aeruginosa* y de *Acinetobacter* resistentes a estos antimicrobianos<sup>4</sup>.

Los estudios coinciden en que los antimicrobianos que han visto incrementado su consumo, han presentado disminuciones significativas de susceptibilidad.

En este estudio se observó un incremento importante en la incidencia de aislamientos para *A. baumannii* así como del patrón de resistencia encontrado, observándose incremento anual, cuatrimestral y manteniéndose estable en los últimos 4 meses de instauración del control de antimicrobianos.

Respecto a *A. baumannii*, se ha identificado como causante de brotes intrahospitalarios en los últimos años, de manera local en CMNO UMAE HP en 2011 se presentaron dos brotes y en 2012, tres brotes, considerándose en ésta última ocasión, que la presentación es parte de un mismo brote pero en sus fases secundaria y terciaria.

En la revisión de Muñoz Price de 2008 se refiere que la primera meta para el control de infecciones por *Acinetobacter spp* multirresistente es reconocer tempranamente su presencia en hospitales o unidades de cuidados prolongados, controlando su diseminación agresivamente y previniendo el establecimiento de cepas endémicas. Las medidas de control se basan en experiencias de brotes y generalmente apuntan los principales modos de transmisión epidémica y el uso excesivo de antimicrobianos <sup>28</sup>.

El patrón de resistencia a meticilina de *S. aureus* en el año 2011 varió de 36 a 38% en relación al año 2012 en el cual fue de 29 a 30% de resistencia, comparado con el estudio de Morales I. citado previamente en el cual el 50% de *S. aureus* fue resistente a oxacilina, parece estar en un rango aceptable y coincide con los estudios previos o incluso permanece en rangos más bajos.

Este trabajo tiene varias limitaciones:

- 1) Las variaciones de la resistencia no deberían atribuirse sólo al consumo de antimicrobianos.
- 2) Este trabajo se ha limitado a describir las relaciones que implicaban aumentos de consumo con descensos de susceptibilidad, por lo tanto aumento de resistencia, de acuerdo con estudios similares. No obstante y como refieren otros autores, también se han observado relaciones inversas (aumento de uso con aumento de resistencia o descenso de uso con descenso de susceptibilidad).

- 3) No se ha desarrollado una tipificación molecular de los microorganismos, por lo que no se puede descartar la posibilidad de transmisión de paciente a paciente, un factor de confusión frecuente en este tipo de estudios. Sin embargo, cuando se han hecho estudios de tipificación molecular sólo el 14,5% de las infecciones nosocomiales se asocian a la transmisión de paciente a paciente.
- 4) Es probable que varios microorganismos correspondan a un mismo paciente y que pueda dar una sobreestimación a la real.
- 5) Ante el hallazgo de microorganismos con producción de enzimas específicas como mecanismo de resistencia (BLEE), se deberán de realizar estudios para investigar los factores asociados y poder ser modificados.

## CONCLUSIONES

Se identificaron patrones de multirresistencia para *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y enterobacterias con mecanismo de producción de BLEE asociado principalmente a *E. coli* que requiere ser caracterizado para factores de riesgo en estudios futuros.

Se observó como punto a destacar en este estudio un incremento progresivo de *E. coli* BLEE lo cual ensombrece el panorama en el control de infecciones intrahospitalarias ante la emergencia de cepas multi y panresistentes y el desequilibrio existente en la producción y accesibilidad a nuevos antimicrobianos. Es un hecho contrastado la dispersión de cepas con BLEE, que confieren resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y de los plásmidos que transmiten los genes BLEE que se han producido en los últimos años y que podrían reflejarse en los datos mostrados en la literatura.

La *P. aeruginosa* y el *S. aureus* habían sido considerados como el paradigma de las bacterias multirresistentes, en nuestro medio y otros países, la resistencia a *A. baumannii* y ahora de *E. coli* BLEE, se han incrementado a través del tiempo por lo cual consideramos se pueden agregar a éste grupo.

Es necesario conocer los patrones de resistencia para la elaboración de guías de uso de antimicrobianos, en la instauración de programas de control de antibióticos y los medicamentos elegidos para el control, así como para considerar como opciones el ciclado de antibióticos y disminuir la presión selectiva sobre microorganismos de importancia clínica, el tratar la infección no la colonización,



desescalar antimicrobianos al contar con el perfil de susceptibilidad del microorganismo, el diferenciar que la gravedad de la infección no tiene necesariamente correlación con microorganismos resistentes y utilizar antibióticos con el menor potencial de promover y seleccionar resistencia.

El estudio profundo de las asociaciones y las relaciones entre el consumo y la resistencia antimicrobiana puede servir de ayuda para establecer políticas de utilización de antibióticos, explicar y prevenir brotes, realizar predicciones de la situación epidemiológica local que orienten en la investigación y accesibilidad de nuevos antimicrobianos pero sobre todo en la instauración de estrategias de prevención que disminuyan la presencia de infecciones nosocomiales por microorganismos resistentes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Alos JI, Rodríguez-Baño J, “¿Qué antibióticos debemos informar en el antibiograma y cómo?” *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:737–741.
2. APUA ““Estudio sobre el costo de la resistencia bacteriana”. *Enf Inf Microbiol* 2010; 30: 63-65.
3. Barreto S, Zambrano M, Araque M. “Variaciones fenotípicas de susceptibilidad en cepas de *Klebsiella pneumoniae* de origen nosocomial y su asociación con la formación de biopelículas.” *Invest Clin* 2009;50: 221 – 229.
4. Becerra et al. “Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country” *BMC Pediatrics* 2010, 10:66-76
5. Brown EM, Nathwani D. “Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy “. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005; 55: 6–9.
6. Cabrera Susana ”Uso racional y responsable de antimicrobianos” *Arch Med Interna* 2009;XXI: 74-80
7. Canton-Moreno R, Cobo J, “Consumo de antimicrobianos y resistencia en el hospital: una relación difícil de medir y compleja de interpretar” *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:437–440.

8. Canton-Moreno R, "Interpretación del antibiograma en la elección del antibiótico y vía de administración" Rev Clin Esp 2003; 203: 608-11.
9. Castro-Mendez C, Martín-Mazuelos E, "Diagnóstico de la infección fúngica por levaduras del género *Candida* " SEMIC Servicio de Microbiología y Parasitología Clínica. Hospital Universitario de Valme, Sevilla, 2004; 24: 36-46.
10. Cercenado-Mansilla E. "*Stenotrophomonas maltophilia*: Un patógeno nosocomial emergente". SIMC Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. 2008; 12: 12-21.
11. Colmenero-Estrada MJ, Sanchez-Oviedo A. "Estadística bacteriológica de las infecciones nosocomiales en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Nueve años de seguimiento". Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas 2008; 13: 3-7.
12. Feigin RD y cols. "Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Disease". Sexta Ed. Elsevier.
13. Fernandez-Rufete A y cols. "Bacteriemias por *Staphylococcus coagulasa* negativa: análisis de factores pronóstico e influencia del tratamiento antibiótico". Rev Esp Quimioter 2012;25: 199-205.
14. Forbes BA, Sahm D, Weissfeld A. "Pseudomonas, Burkholderia y microorganismos similares". Diagnóstico Microbiológico 2006; 24: 345-346.
15. Frías-Salcedo JA, "Burkholderia cepacia (B. cepacia). Nuevo patógeno de infecciones nosocomiales. Serie de casos clínicos". Enf Inf Micr 2008; 28:19-23.

16. García-Romero IA y cols. "Caracterización molecular de aislamientos de *Enterobacter cloacae* multirresistentes, productores betalactamasas provenientes de pacientes de un hospital de tercer nivel de Bogotá". Rev Fac Med Univ Nac Colomb 2005; 53: 149-159.
17. Gaitan-C SL. Espinal-M PA. " Caracterización molecular de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en hospitales de la Región Caribe, Colombia". Rev Chil Infect 2009; 26, 239-246.
18. Gil-D de M M. "*Staphylococcus aureus*: Microbiología y aspectos moleculares de la resistencia a meticilina". Rev Chil Infectol 2000; 17: 254-268 .
19. Gómez-Almaraz J, Díaz-Peña R "Resistencia bacteriana de microorganismos "ESKAPE" en un Hospital pediátrico en el período 2006-2010" Tesis 2010 Epidemiología.
20. Gomez-Alvarez CA, Leal-Castro AU, Perez-De Gonzalez MJ, Navarrete-Jimenez ML. " Mecanismos de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*: Entendiendo a un peligroso enemigo ". Rev Fac Med Univ Nac Colomb 2005; 53: 1 27-34.
21. Gonzalez-Saldaña N y cols. "Infecciones nosocomiales en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría". Acta Pediatr Mex 2011;32:28-32.
22. Gonzalez-Miranda L, Miranda-Novales G. " La importancia del comité de prevención y control de infecciones nosocomiales". Enf Inf Microbial 2006; 26 :82-85.

23. Grau S. "Impacto de los estudios de consumo de antimicrobianos en la adecuación de su prescripción en el ámbito hospitalario" *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:433–434
24. Maraví-Poma E y cols. "Comisión de infecciones, higiene hospitalaria y política de antibióticos: funciones, actividades, responsabilidades" *Anales Sis San Navarra* 2000, 23: 25-30.
25. Morales I. "Terapia de bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido" *Rev Chil Infect* 2003; 20: 24 - 27
26. Mosquito S, Ruiz J, Bauer JL, Ochoa TJ. "Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli*". *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2011;28 :648-56.
27. Muñoz-Price LS, Weinstein RA. "Infecciones por *Acinetobacter*". *Rev Chil Infect* 2008; 25: 397-399.
28. NOM 045 SSA2 2004 para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales en México.
29. Ortega-Gonzalez LM. "Enterococos: actualización". *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2010;9: 507-515.
30. Padrón-Sánchez A, Valdés-Fernández MV, Rodríguez-González M, "Comportamiento epidemiológico de la infección nosocomial CIREN 2009" *Enf Inf Microbiol* 2010; 30: 123-128.

31. Palavecino E. "Métodos recomendados para el estudio de susceptibilidad en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativa* y *Staphylococcus saprophyticus*: Nuevos puntos de corte e interpretación de resultados" Rev Chil Infect 2002; 19:119-124.
32. Pfaller MA. "Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. " Am J Med 2012; 125: 3-13.
33. Rice LB, Jhon JF. "The Microbial Genetics of Antibiotic Cycling". Infection Control and Hospital Epidemiology 2010;21:22-31.
34. Rolain JM, Canton R, Cornaglia G. "Emergence of antibiotic resistance: need for a new paradigm ". Clinical Microbiology and Infection, 2012; 18: 51-55.
35. Vargas Lares JJ, Andrade Aguilera AR, Días Peña R. "Factores de riesgo asociados a crecimiento bacteriano en sistemas derivados de líquido cefalorraquídeo en pediatría" Tesis de posgrado Pediatría médica UDG 2013
36. Wayne PA y cols." Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-First informational Supplement" 2012; 32
37. Wilson M. "Genotipos de *Staphylococcus aureus* con fenotipo meticilino resistente, aislados de pacientes del Hospital Base de Valdivia" Rev Méd Chile 2007; 135: 596-601.
38. Wittekamp HJ, Bonten JM. "Antibiotic prophylaxis in the era of multidrug-resistant bacteria" . Expert Opin Investig Drugs 2012; 21:767-772.

39. Zambrano FA y cols. "Susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el laboratorio del Hospital Regional Dr. Leonardo Guzmán de Antofagasta, Chile" *Rev Chil Infect* 2004; 21: 117-124.