



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA
División de Estudios de Posgrado

PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD A
ANTIMICROBIANOS DE MICROORGANISMOS
AISLADOS EN HEMOCULTIVOS DE
PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL
DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

T E S I S

Que para obtener el grado de
ESPECIALIZACION EN BIOQUIMICA
CLINICA

p r e s e n t a

Q. F. B. OLGA VILLEGAS



Noviembre de 1993



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.

**PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS DE MICROORGANISMOS
AISLADOS EN HEMOCULTIVOS DE PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL
DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ.**

Q.F.B. Olga Villegas.

Departamento de Microbiología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"
México, D. F.

El presente trabajo se realizó bajo la
asesoría del M.C. Eduardo Rivera Martínez
en el departamento de Microbiología del INCICH.

Dedico este trabajo:

Al Dr. Eduardo Rivera Martínez
por su valiosa ayuda y dedicación
en la realización del presente trabajo.

A los Doctores Yolanda López Vidal, Eduardo Sada Díaz,
Jose Sifuentes Osornio, Jorge Tanaka Kido y Pedro A. Reyes,
por su colaboración incondicional en la revisión del
presente trabajo.

A una persona especial: Daniel, por sus estímulos, apoyo y ayuda, por compartir conmigo una más de mis metas en mi vida profesional

A mi familia por el apoyo moral y comprensión que siempre me han brindado.

A mis amigos y compañeros de trabajo que de alguna u otra manera me apoyaron y compartieron conmigo esta etapa de mi vida profesional.

A todo el personal del Laboratorio de Microbiología del INCICH, por su colaboración en la realización de este trabajo.

A todos ellos mi más profundo agradecimiento.

Abstract:

Microdilution method was applied for determining susceptibility to several antimicrobial agents in 143 bacterial blood cultures isolates obtained during one year period. Associated clinical features were also identified. No polymicrobial bacteremia was found. Endocarditis was the more frequent source of bacteremia (32%). Consequently, viridans streptococci were the more frequently isolated microorganism (17%). Surprisingly, half of bacteremic episodes corresponded to a nosocomial infection most of these were due to staphylococci (25%) and *Enterobacter sp.* (22.3%). Viridans streptococci group were 59% resistant to penicillin at 0.12 µg/ml and 22% at 0.5 µg/ml. Also, these strains showed a 30% of ceftriaxone resistance. A total of 41 Staphylococcal strains showed 19% resistance to oxacillin; these resistance was 32% (6/19) for coagulase negative staphylococcus and 9% (2/22) for *S. aureus*. All grampositive organisms were susceptible to vancomycin. Enterobacteria group were susceptible to most antimicrobial agents, nevertheless this group showed a 45% resistance to amikacin. In contrast, the no enterobacteria group were resistant. All the antimicrobial agents tested except to imipenem and ciprofloxacin. When comparing susceptibility across de time no significative changes were identified, but a significative increase were found in CIM₅₀₋₉₀ to amikacin and cephalothin when testing *S. aureus*, and cefoperazone in the no enterobacteria group.

Key words: Bacteremia, Nosocomial infection, susceptibility, Viridans streptococci

Resumen

Se analizó la susceptibilidad a antimicrobianos de 143 cepas bacterianas aisladas en hemocultivos en un año, determinando las concentraciones mínimas inhibitorias por el método de microdilución en placa.

La fuente de bacteremia más frecuente fue endocarditis (32%), siendo estreptococo viridans el microorganismo aislado con mayor frecuencia. El 50% de los casos de bacteremias correspondieron a una infección nosocomial.

Los estreptococos del grupo viridans se mostraron resistentes a penicilina en un 59% y a ceftriaxona en un 30%. Los estafilococos mostraron un 19% de resistencia a oxacilina, siendo mayor (32%) para los coag (-) que para *S. aureus* (9%). Todos los microorganismos grampositivos fueron sensibles a vancomicina.

Las enterobacterias fueron sensibles a la mayoría de los antibióticos, excepto a amikacina siendo un 45% resistente.

El grupo de las no enterobacterias fue resistente a la mayoría de los antibióticos, siendo sensible a imipenem y ciprofloxacina.

La evolución de la susceptibilidad a través del tiempo permaneció estable, sin embargo, se observó un incremento significativo en los CIM₅₀ y CIM₉₀ para amikacina y cefalotina en *S. aureus* y cefoperazona en las no enterobacterias.

La proporción de los estreptococos del grupo viridans resistentes a β -lactámicos es cada vez mayor.

Es posible detectar cambios en la susceptibilidad de ciertos microorganismos en períodos de tiempo relativamente cortos.

Palabras clave: Bacteremias, Susceptibilidad, Infección nosocomial, Estreptococo viridans.

Introducción:

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos constantemente se encuentra en aumento, en especial en aquellas cepas aisladas de pacientes hospitalizados (1,2). Por otro lado, en los casos de bacteremias detectadas dentro de un hospital se recomienda iniciar un tratamiento tan pronto como sea posible; la selección inicial de antimicrobianos en estos casos y en general en todas las situaciones infecciosas se realiza con base en las características clínicas del paciente, sus antecedentes y los patrones de susceptibilidad conocidos de los microorganismos más frecuentes según el tipo de padecimiento y el sitio de su adquisición (3,4).

Además, se ha postulado que los patrones de susceptibilidad varían a través del tiempo por un proceso evolutivo de la flora prevalente en una comunidad intra o extrahospitalaria, como consecuencia de la presión selectiva ejercida por el uso de antimicrobianos (5,6,7).

Con el fin de conocer las fuentes de bacteremia más frecuentes, la frecuencia de aislamiento de microorganismos en hemocultivos, sus patrones de susceptibilidad a diversos agentes antimicrobianos y la evolución de ésta a través del tiempo, se estudió la susceptibilidad de cepas aisladas en los hemocultivos de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" durante el período comprendido entre diciembre de 1991 a noviembre de 1992.

Material y métodos:

Durante el período de estudio se obtuvieron 180 cepas aisladas de hemocultivos, de las cuales se incluyeron en el estudio las cepas aisladas de pacientes con bacteremia real, considerando ésta como el aislamiento del mismo microorganismo en al menos 2 hemocultivos; o el mismo microorganismo en un hemocultivo y en la muestra obtenida de la fuente de bacteremia (8,9). En este grupo de estudio se incluyeron pacientes con bacteremias adquiridas tanto dentro como fuera del hospital; determinándose la proporción de

individuos pertenecientes a cada una de estas categorías, así como la fuente de la bacteremia, mediante la revisión cuidadosa de los expedientes clínicos.

La identificación de los microorganismos aislados se realizó por los métodos microbiológicos convencionales (10,11).

Todas las cepas fueron almacenadas en papel filtro con solución citrato-glicerol al 20% a -70°C, hasta la determinación de la susceptibilidad antimicrobiana, a excepción de las cepas de estreptococos que se almacenaron en BHI (infusión cerebro corazón) con sangre de carnero al 5% a 4° C hasta su procesamiento; siendo este almacenaje menor de 1 mes en todos los casos.

Agentes antimicrobianos:

Se emplearon los siguientes antimicrobianos con grado máximo de pureza (88-95%): amikacina (Bristol-Myers Squibb) tobramicina (Lilly de México), gentamicina (Schering Plough), cefalotina (Lilly de México), ceftazidima (Glaxo de México), cefotaxima (Sigma Chemical C.O.), ceftriaxona (Productos Roche), cefoperazona (Sigma Chemical C.O.), ciprofloxacina (Miles de México), ofloxacina (Cilag), penicilina (Bristol-Myers Squibb), ampicilina (Bristol-Meyers Squibb), oxacilina (Sigma Chemical C.O.), vancomicina (Lilly de México), aztreonam (Bristol-Myers Squibb), imipenem (Merck Sharp and Dohme) y piperacilina (Sigma Chemical C.O.). Las soluciones de estos antimicrobianos fueron preparadas al momento de ser usadas de acuerdo con su solubilidad y potencia (10,12). Los antimicrobianos probados para cada grupo de cepas fueron los sugeridos por el NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) (3) y se incluyeron otros antimicrobianos como ceftriaxona para estreptococos, ya que se ha sugerido este antimicrobiano como una alternativa en el tratamiento de endocarditis (13,14).

Pruebas de sensibilidad:

La determinación de las concentraciones mínimas inhibitorias se efectuó por el método de microdilución en placa recomendado por el NCCLS (3,10,12,15), con la modificación descrita para

estreptococos (9,16,17,18).

La suspensión bacteriana se preparó en solución salina estéril al 0.85% ; se ajustó la concentración bacteriana, para el caso de cepas de estreptococos, a una turbidez del tubo 1 (3×10^8 ufc/ml) de la escala de McFarland (9,16,17,18). Y para las demás cepas con el tubo 0.5 (1.5×10^8 ufc/ml). De esta suspensión se transfirieron 10 μ l a un tubo con 10 ml de PBS para una concentración final de 3×10^5 ufc/ml y 1.5×10^5 ufc/ml para estreptococos y el resto de las cepas respectivamente.

Se utilizaron placas de poliestireno de 96 pozos con fondo en U para microtitulación (Globe Scientific Inc.), las diluciones de los antibióticos se efectuaron en medio de Mueller-Hinton (Bioxon). Posteriormente se añadió a cada pozo 50 μ l de la suspensión bacteriana. Las placas se incubaron a 37°C durante 24 horas, transcurrido este tiempo, se determinó crecimiento por el método de observación directa de cada pozo mediante un lector de espejo.

Se consideró como sensible una cepa bacteriana cuando mostró tener una concentración inhibitoria mínima (CIM) igual o menor a la concentración previamente establecida por el NCCLS (3,10,12).

Se utilizaron como control en cada prueba, cepas de referencia de *E. coli* (American type culture collection, ATCC No. 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC No. 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC No. 27853) y *Enterococcus faecalis* (ATCC No. 29212).

Los microorganismos aislados se agruparon por sus características principales en estreptococos, estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus*, enterobacterias y no enterobacterias. Los resultados se expresan en porcentajes de cepas resistentes de un determinado grupo de microorganismos a cada antibiótico en particular y en CIM₅₀₋₉₀ para cada grupo de microorganismos.

Finalmente, se comparó la susceptibilidad de los microorganismos aislados de diciembre de 1991 a mayo de 1992 (período I) con los aislados de junio a noviembre de 1992 (período II).

Análisis estadístico:

Las diferencias en la frecuencia de cepas resistentes entre el período I y II fueron analizadas estadísticamente mediante la prueba de X^2 con corrección de Yates para dos muestras independientes o mediante la prueba exacta de Fisher, dependiendo del valor mínimo esperado. A su vez se analizaron las concentraciones inhibitorias mínimas de los diferentes antimicrobianos entre ambos períodos mediante la prueba de Mann Whitney (19,20).

Resultados

Durante el período de estudio se aislaron 180 cepas de hemocultivos, 159 (88%) fueron consideradas causantes de bacteremia real, siendo 83 (52%) cepas grampositivas, 72 (45%) gram negativas y 4 (3%) levaduras.

Por ser microorganismos anaerobios, se excluyeron para la determinación de concentración inhibitoria mínima (CIM) a 5 cepas de *Propionibacterium acnes*, una de *Clostridium perfringens* y una de *Eubacterium lentum* ; también se excluyeron dos de *Corynebacterium D2*, una cepa de *Cardiobacterium hominis*, una de *Brucella sp.*, una de *Haemophilus sp.* y 4 cepas de *Candida sp.*, por lo que se estudiaron finalmente un total de 143 cepas, siendo 76 (53%) cocos grampositivos y 67 (47%) bacilos gramnegativos (Tabla 1).

En una tercera parte de los casos la fuente de bacteremia fue endocarditis, siendo los microorganismo más frecuentemente aislados estreptococos del grupo viridans, en segundo lugar se encontró a la bacteremia asociada a catéter, seguida de las neumonías e infecciones de vías urinarias. Cabe destacar que en el 50% de los casos, las bacteremias tuvieron como fuente una infección nosocomial, siendo en estos casos los estafilococos (25%) y *Enterobacter sp.* (22.3%) los microorganismos que se aislaron con mayor frecuencia (Tabla 2).

Patrones de susceptibilidad:

En general, excluyendo a las cepas de enterococo, el 63% de las cepas de estreptococos fueron resistentes a penicilina empleando un punto de corte de 0.1 $\mu\text{g/ml}$, el 43% a ampicilina, y un 20% a oxacilina. En relación a los aminoglucósidos, los estreptococos mostraron mayor resistencia a amikacina (63%) que a gentamicina (30%). Todas las cepas de estreptococos fueron susceptibles a vancomicina a concentraciones menores de 4 $\mu\text{g/ml}$ (Tabla 3).

Analizando la susceptibilidad de los estreptococos del grupo viridans se encontró que 16 de las 27 cepas (59%) mostraron CIM superiores a 0.12 $\mu\text{g/ml}$, en 7 de estas (26%) la CIM fue superior a 0.25 $\mu\text{g/ml}$ y en 6 (22%) a 0.5 $\mu\text{g/ml}$; solo dos cepas (7.5%) mostraron un CIM mayor de 1 $\mu\text{g/ml}$ (Figura 1). Así mismo, estos microorganismos se mostraron resistentes a ceftriaxona en un 30% a concentraciones superiores de los 8 $\mu\text{g/ml}$. Por otro lado, tanto las dos cepas de *S. pneumoniae* como la de estreptococo del grupo C mostraron una CIM de penicilina superior a 0.1 $\mu\text{g/ml}$ siendo susceptibles a 0.5 y 4 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente.

Cabe mencionar que 5 (18%) de las cepas de los estreptococos del grupo viridans mostraron ser resistentes a penicilina y gentamicina a las concentraciones recomendadas como punto de corte para estos antimicrobianos (0.12 $\mu\text{g/ml}$ y 4 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente).

En cuanto a las 5 cepas de enterococo aisladas, todas mostraron CIM menores al punto de corte establecido por el NCCLS para ampicilina, penicilina, vancomicina y gentamicina, y CIMs superiores a este punto para amikacina.

En relación al grupo de los estafilococos, este se dividió para su análisis en *S. aureus* (13.8%) y en estafilococos coagulasa negativos (11.9%).

En general este grupo de microorganismos mostró un 19.5% (8/41) de resistencia a oxacilina, siendo ésta mayor (32%) para el caso de los estafilococos coagulasa negativa que para *Staphylococcus aureus* (9%). El 25% (2/8) de las cepas de estafilococos resistentes a oxacilina, fueron además resistentes a

ofloxacina, y el 37.5% y 62.5% de ellas fueron resistentes a amikacina y gentamicina respectivamente. La resistencia de estafilococos a los aminoglucósidos fue de 34% y 32% a gentamicina y amikacina respectivamente, siendo esta de 63% y 47% en el caso de los estafilococos coagulasa negativa y de 9% y 18% en *S. aureus* (Tabla 3).

De las 22 cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas, dos fueron resistentes a oxacilina, éstas cepas correspondieron a dos pacientes con endocarditis que cursaron además con pericarditis purulenta por el mismo microorganismo y que fallecieron a pesar de tratamiento con amikacina, vancomicina y rifampicina.

En el grupo de las enterobacterias se encontró que el 45% fue resistente a amikacina y el 19% a gentamicina (Tabla 4), este grupo de cepas se mostró en general susceptible a las cefalosporinas de tercera generación, a los β -lactámicos aztreonam e imipenem y a las quinolonas probadas. Es importante mencionar que en este grupo, la resistencia a los aminoglucósidos fue dada principalmente por *Enterobacter sp.* (60% y 30% para amikacina y gentamicina respectivamente).

Las no enterobacterias (*Pseudomonas sp.* y *Acinetobacter sp.*) mostraron en general ser resistentes a la mayoría de los antibióticos probados, especialmente a los aminoglucósidos, siendo la resistencia similar a amikacina y gentamicina (78%), y mayor a tobramicina (86%), mostrándose más susceptibles a los antibióticos β -lactámicos en especial a imipenem (Tabla 4).

Evolución de susceptibilidad:

Al comparar la frecuencia de aislamiento y las fuentes de bacteremia entre los períodos I y II (diciembre de 1991 a mayo de 1992 y junio a noviembre de 1992 respectivamente), se encontró que estas fueron similares, no existiendo diferencia entre los períodos estudiados por lo que no se muestran los datos .

En general, la susceptibilidad permaneció estable a través del tiempo, manteniéndose las CIM_{50} y CIM_{90} en niveles muy similares para

la mayoría de los microorganismos con los diferentes antimicrobianos; y aún cuando no se observó diferencia en la frecuencia de cepas resistentes en los diferentes grupos de microorganismos, si se observaron incrementos significativos de CIM_{50} y CIM_{90} en el caso de amikacina y cefalotina para *Staphylococcus aureus*, incrementándose el CIM_{50} y CIM_{90} en amikacina de 8 a 16 $\mu\text{g/ml}$ y de 8 a 64 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente ($p=0.025$ U de Mann Whitney) y en cefalotina de 0.25 a 1 $\mu\text{g/ml}$ y 0.5 a 16 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente ($p=0.0002$ U de Mann Whitney) (Tabla 5).

En el grupo de las no enterobacterias se observó un incremento significativo de las CIM_{50} y CIM_{90} para cefoperazona siendo estos de 5 a 48 $\mu\text{g/ml}$ y de 8 a 128 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente ($p=0.047$ U de Mann Whitney). Por otro lado, algunos grupos de microorganismos mostraron disminución significativa de sus CIM_{50} y CIM_{90} para algunos antimicrobianos, tal fue el caso de ceftazidima para enterobacterias (2 a 0.25 $\mu\text{g/l}$ y 16 a 0.5 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.002$ U de Mann Whitney) y amikacina para las no enterobacterias (256 a 32 $\mu\text{g/ml}$ y 256 a 128 $\mu\text{g/ml}$ $p=0.0007$ U de Mann Whitney) (Tabla 6).

Discusión:

La decisión terapéutica antimicrobiana inicial en pacientes con sospecha de bacteremia, habitualmente se hace con base en los datos epidemiológicos existentes en relación a la fuente de bacteremia, al probable agente causal y su susceptibilidad a los antimicrobianos (4,21,22). Como ha sido mencionado por algunos autores, esta susceptibilidad se modifica a través del tiempo (5,6,7,23) y el agente causal depende de la flora patógena prevalente en una comunidad intra o extrahospitalaria. Por lo que el conocer estos aspectos epidemiológicos de una institución en particular brinda información muy valiosa para la toma de decisiones terapéuticas durante el empleo de esquemas empíricos.

En éste estudio, la frecuencia de aislamiento de los microorganismos difiere de algunas otras series de bacteremias de detección intrahospitalaria (24,25,26,27), principalmente por la frecuencia de aislamiento de microorganismos grampositivos, los cuales fueron causantes del 52% de las bacteremias, esto probablemente se encuentre en estrecha relación con el tipo de población que se atiende en el instituto, el cual es un centro de referencia para endocarditis, predominando por consiguiente los estreptococos del grupo viridans, *Staphylococcus aureus* y estafilococo coagulasa negativo; concordando con lo informado en otros estudios en pacientes con endocarditis (28,29,30).

En otros centros de tercer nivel en la ciudad de México con diferente tipo de población atendida, se ha informado que hasta un 70% de los microorganismos aislados en hemocultivos son bacilos gramnegativos (24).

Por otro lado, los microorganismos gramnegativos aislados como *Enterobacter sp.*, *E. coli*, *Serratia sp.* y *Pseudomonas* son similares a los encontrados por otros autores en diversas series (25,26,27,31,32,33), difiriendo en su frecuencia. En este estudio predominó *Enterobacter sp.*, mientras que *E. coli*, *Serratia sp.* o *Pseudomonas* han sido los predominantes en otros estudios (25,26,27,33).

Los procesos infecciosos que habitualmente se asocian a

bacteremia son infecciones de vías urinarias, vías respiratorias y vías digestivas (34,35); sin embargo, las fuentes de bacteremia detectadas en este estudio fueron diferentes a lo informado, esto se explica por la frecuencia de endocarditis como fuente de bacteremia y a que la mayoría de nuestros pacientes, por ser este un hospital eminentemente cardiológico, requirieron de la instalación de catéteres centrales para monitorización y tratamiento endovenoso, por lo que los catéteres fueron la segunda fuente de bacteremia más frecuente (17%). Esto concuerda con lo informado por Spengler y cols.(36) del Hospital Johns Hopkins, quien menciona un 20.5% de bacteremia asociada a catéteres intravasculares. Los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia en este tipo de bacteremias son estafilococos coagulasa negativos, los cuales son capaces de adherirse más firmemente a catéteres de plástico (37,38,39); sin embargo, en nuestro estudio el microorganismo que se aisló con mayor frecuencia fue *Enterobacter sp.* seguido de estafilococo coagulasa negativo.

Después de endocarditis y catéteres, la frecuencia de las otras fuentes de bacteremia es similar a lo informado (35,37).

Las infecciones intrahospitalarias son uno de los principales problemas que se presentan en la práctica médica (4,34,37,40), se encontró que el 50% de los casos de bacteremia estaban relacionados a esta condición, tanto por ser un hospital en el que la infección adquirida en comunidad se atiende con poca frecuencia, como por el tipo de pacientes que se atienden en el instituto; quienes frecuentemente tienen padecimientos crónicos debilitantes como diabetes mellitus y nefropatías, e inclusive algunos pacientes cursan con inmunodepresión por padecimientos o inmunosupresión por medicamentos.

En relación al análisis de los patrones de susceptibilidad, a diferencia de lo clásicamente informado para estreptococos en especial para los considerados dentro del grupo viridans, se encontró un alto porcentaje de cepas resistentes a penicilina y ampicilina (63% y 43% respectivamente), así mismo éstos microorganismos se mostraron frecuentemente resistentes a

amikacina y gentamicina (63% y 30%).

Algunos autores han reportado cepas de estreptococos viridans resistentes a penicilina y a otros β -lactámicos (9,16,41,42,43) informándose de un 20 a 27% de cepas resistentes a penicilina considerando un punto de corte de 0.1 $\mu\text{g/ml}$ (9,16). Sin embargo, en 1983 Bruce y cols. informaron hasta un 90% de cepas de estreptococos viridans resistentes a penicilina aisladas de la orofaringe de niños sudafricanos con una CIM de 0.5 a 16 $\mu\text{g/ml}$, las mismas cepas fueron resistentes a otros antibióticos β -lactámicos entre ellos oxacilina y cefalotina (42). En pacientes con neutropenia por quimioterapia se ha informado de un 57% de resistencia a penicilina en cepas de estreptococos del grupo viridans aisladas de hemocultivos (44). Esto implica que la resistencia de estreptococo viridans a penicilina continúa incrementándose, lo que probablemente se deba a que los pacientes con cardiopatías reciben penicilina como profilaxis y al abuso de antimicrobianos en la comunidad.

Se ha sugerido que la ceftriaxona pudiese ser una alternativa en el tratamiento de endocarditis por estreptococos del grupo viridans, apoyado en los estudios de Etienne y de Richards (13,14), quienes informan 100 y 90% de susceptibilidad a este antibiótico a concentraciones menores de 4 $\mu\text{g/ml}$; sin embargo, en el presente estudio se encontró un 30% de resistencia a ceftriaxona a concentraciones entre 8 y 32 $\mu\text{g/ml}$.

Considerando que el tratamiento actualmente recomendado para endocarditis por este tipo de microorganismos es penicilina más un aminoglucósido (41,45,46,47) resulta de suma importancia continuar la investigación de la susceptibilidad de este tipo de microorganismos en especial en lo referente a tolerancia a penicilina y sinergismo con aminoglucósidos.

Para estafilococos en general las cepas no mostraron una frecuencia de resistencia elevada a oxacilina y cefalotina (19% y 8% respectivamente) y al dividirlos en *S. aureus* y coagulasa negativa, la frecuencia de resistencia de ambos a oxacilina (9% y 32% respectivamente) fue similar a lo previamente informado (48).

La frecuencia de resistencia de estafilococos a oxacilina depende del hospital en el que se realice el estudio, y esta varía del 10 al 34% (24,49,50), en la ciudad de México se ha informado de un 16% de cepas resistentes de *S.aureus* y un 19% para estafilococos coagulasa (-) en un hospital de tercer nivel (24), estas diferencias probablemente se deban al método utilizado, ya que en dicho estudio se empleó dicloxacilina, de la cual se sabe que falla en las pruebas in vitro para la detección de estafilococos meticilino-resistentes (10).

En relación a los aminoglucósidos, los estafilococos en general mostraron ser frecuentemente resistentes (65% a uno de dos aminoglucósidos) , especialmente a gentamicina (34%) y a amikacina (31%), lo cual difiere ampliamente con lo previamente descrito, ya que la resistencia informada de estafilococos a aminoglucósidos no es mayor del 25% en los diversos estudios (51). La resistencia a aminoglucósidos fue mucho mayor en el grupo de estafilococos coagulasa negativos siendo esta de 63% para gentamicina y 47% para amikacina; esto probablemente se deba a la presión de selección, ejercida por la combinación tan frecuentemente utilizada de un aminoglucósido con una cefalosporina de primera generación, y a la presencia de numerosos plásmidos, como lo han informado otros autores (52,53,54,55).

Graninger y Presterl han recomendado el empleo de quinolonas en el tratamiento de infecciones por cepas de estafilococos meticilino-resistentes (56,57). Sin embargo, se encontró que 3/8 cepas de estafilococo resistentes a oxacilina, fueron resistentes a éstos antimicrobianos (ciprofloxacina 1 cepa, ofloxacina 2).

Es importante hacer notar que ninguna de las cepas de los microorganismos grampositivos probadas, incluyendo a los estafilococos, mostró resistencia a vancomicina, situación que ha sido previamente informada (58).

Se ha informado que la frecuencia de cepas de estafilococos meticilino-resistentes se ha incrementado en los últimos años (40,48,59,60,61); por lo que al iniciar tratamiento empírico de bacteremias en las que se sospeche de estafilococos debe tomarse en

cuenta la posibilidad de resistencia a meticilina, especialmente en infecciones nosocomiales en las que el estafilococo coagulasa negativo tiene un papel importante (vgr. Bacteremias relacionadas a catéter).

En cuanto a las enterobacterias se observó resistencia creciente a los aminoglucósidos amikacina y gentamicina, en especial en infecciones nosocomiales causadas por cepas de *Enterobacter sp.* y *Serratia marcescens*. Estos datos concuerdan con otros estudios realizados en los últimos años en centros hospitalarios en México y en otros países (25,62).

Con respecto a los β -lactámicos aztreonam e imipenem, a las cefalosporinas de tercera generación y a las quinolonas el comportamiento de las enterobacterias observado fue similar al de otros estudios, encontrando una mayor proporción de cepas sensibles (63,64).

Las bacteremias por *Pseudomonas sp.* y *Acinetobacter sp.* se presentaron con poca frecuencia por lo que las inferencias con respecto a su susceptibilidad son poco confiables en este estudio. Sin embargo, cabe hacer mención que la mayoría de estas cepas mostraron un patrón de multirresistencia similar al descrito por otros autores (21,65,66), siendo imipenem y ciprofloxacina los antimicrobianos que lograron la inhibición del crecimiento del mayor número de cepas a menores concentraciones, como se ha informado en otras series (67,68,69,70).

Al analizar la evolución de la susceptibilidad a través del tiempo, aun cuando se encontró una tendencia a mayor frecuencia de resistencia entre los periodos I y II, la diferencia no fue estadísticamente significativa, sin embargo si se identificó un incremento significativo en los CIM₅₀ y CIM₉₀ para amikacina y cefalotina en *S. aureus* y para cefoperazona en las no enterobacterias.

El no encontrar diferencia significativa en la frecuencia de resistencia y el no identificar otros incrementos significativos en las concentraciones mínimas inhibitorias, muy probablemente se deba

al escaso número de cepas estudiadas, por lo que frecuentemente se requiere de dos años o más para poder determinar los cambios en la susceptibilidad de los microorganismos prevalentes en una institución, ya que a mayor tiempo de estudio habra mayor número de cepas estudiadas (7).

Las infecciones intrahospitalarias son un serio problema en todas las unidades hospitalarias por su influencia en la morbimortalidad de los pacientes y porque frecuentemente son causadas por microorganismos multirresistentes (4). Por lo anterior, un eficiente control de las infecciones nosocomiales que incluye la investigación de los patrones de susceptibilidad de los microorganismos prevalentes en el hospital, proporciona bases para una atención médica más eficaz, en especial en aquellos padecimientos infecciosos que por su gravedad no pueden esperar a un diagnóstico etiológico y requieren del inicio de una terapia antimicrobiana empírica, como lo son las bacteremias.

Existen evidencias que sugieren que un control estricto del uso de antimicrobianos llevado a cabo con base en el conocimiento de los patrones de susceptibilidad de los microorganismos causantes de infección en un hospital, influye en la reaparición de microorganismos sensibles a los antimicrobianos restringidos (71,72). Así mismo, se recomienda una especial vigilancia y control sobre aquellos factores que favorecen la aparición de resistencias bacterianas como son: el abuso en la prescripción profiláctica (1,5), el empleo de tratamientos insuficientes por dosis o tiempo de duración y las elecciones erróneas en tratamientos empíricos.

Agradecimientos:

Agradecemos la colaboración en la revisión del manuscrito a los doctores Pedro A. Reyes, Eduardo Sada Díaz, José Sifuentes Osornio y Jorge Tanaka Kido.

Tabla 1. Frecuencia de los microorganismos aislados de hemocultivos durante los periodos de Diciembre a Mayo 1992 (I) y Junio a Noviembre de 1992 (II).

Microorganismo	Periodo I	Periodo II	Total
	n	n	n(%)
Estreptococos:			
grupo viridans	11	16	27(16.9)
<i>Enterococcus sp.</i>	3	2	5(3.2)
otros estreptococos*	2	1	3(1.9)
Estafilococos:			
<i>S. aureus</i>	11	11	22(13.8)
coagulasa negativo	9	10	19(11.9)
Bacilos gram negativos:			
Enterobacterias:			
<i>Enterobacter sp.</i>	9	13	22(13.8)
<i>E. coli</i>	8	8	16(10.1)
<i>S. marcescens</i>	5	2	7(4.5)
<i>Salmonella sp.</i>	1	2	3(1.9)
<i>Proteus sp.</i>	2	1	3(1.9)
<i>C. freundii</i>	0	1	1(0.6)
<i>Hafnia alvei</i>	1	0	1(0.6)
No enterobacterias:			
<i>Pseudomonas sp.</i>	4	7	11(6.9)
<i>A. calcoaceticus</i>	0	3	3(1.9)
**Otros microorganismos:	7	9	16(10.1)
total	73	86	159(100.0)

**Streptococcus pneumoniae* 2, estreptococo del grupo C 1.

***P. acnes* 5, *Candida sp.* 4, *Corynebacterium D-22*, *Brucella sp.* 1, *C. haminis* 1, *C. perfringens* 1, *E. lentum* 1, *H. influenzae* 1

Tabla 2. Fuentes de bacteremia y microorganismos más frecuentemente asociados durante el periodo de Diciembre de 1991 a Noviembre de 1992.

Fuente de bacteremia n(%) microorganismo (n)	Fuente de bacteremia n(%) microorganismo (n)
Endocarditis 51(32%)	Mediastinitis 16(10%)
Estreptococo viridans 25	<i>Enterobacter sp.</i> 5
Estafilococo coag(-) 7	Estafilococo coag(-) 3
<i>S. aureus</i> 6	<i>S. marcescens</i> 2
<i>C. albicans</i> 2	<i>E. faecalis</i> 2
Catéteres 27(17%)	Bacteremias primarias 8(5%)
<i>Enterobacter sp.</i> 10	<i>S. aureus</i> 3
Estafilococo coag(-) 4	<i>P. acnes</i> 2
<i>S. aureus</i> 4	<i>P. acidovorans</i> 1
<i>S. marcescens</i> 3	<i>A. calcoaceticus</i> 1
Neumonía 24(15%)	Vías digestivas 5(3%)
<i>Enterobacter sp.</i> 6	<i>Salmonella sp.</i> 2
<i>Pseudomonas sp.</i> 5	<i>E. coli</i> 1
<i>S. epidermidis</i> 3	<i>P. maltophilia</i> 1
<i>S. pneumoniae</i> 2	
Vías urinarias 21(13%)	Herida quirúrgica 4(2.5%)
<i>E. coli</i> 11	<i>S. aureus</i> 2
<i>E. faecalis</i> 3	<i>S. marcescens</i> 1
<i>Pseudomonas sp.</i> 2	<i>E. coli</i> 1
<i>S. aureus</i> 2	
	*Otras fuentes 3(2%)
	<i>S. aureus</i> 2
	<i>H. influenzae</i> 1
Bacteremias nosocomiales 80(50.3%)	

*Se incluyen flebitis, artritis séptica y meningitis

Tabla 3. Porcentaje de cepas resistentes a diferentes antimicrobianos en Cocos grampositivos de hemocultivos durante el periodo de Diciembre de 1991 a Noviembre de 1992.

Grupo de microorganismos	n	PE	AM	OX	CF	CR	AN	GM	VA
Estreptococos	30	63	43	20	3	31	63	30	0
Enterococos	5	0	0	-	-	-	80	0	0
Estaf.coag. (-)	19	100	-	32	16	-	47	63	0
<i>S. aureus</i>	22	86	-	9	9	-	18	9	0

n = Número de cepas

PE = Penicilina, AM = Ampicilina, OX = Oxacilina, CF = Cefalotina, CR = Ceftriaxona, AN = Amikacina, GM = Gentamicina, VA = Vancomicina

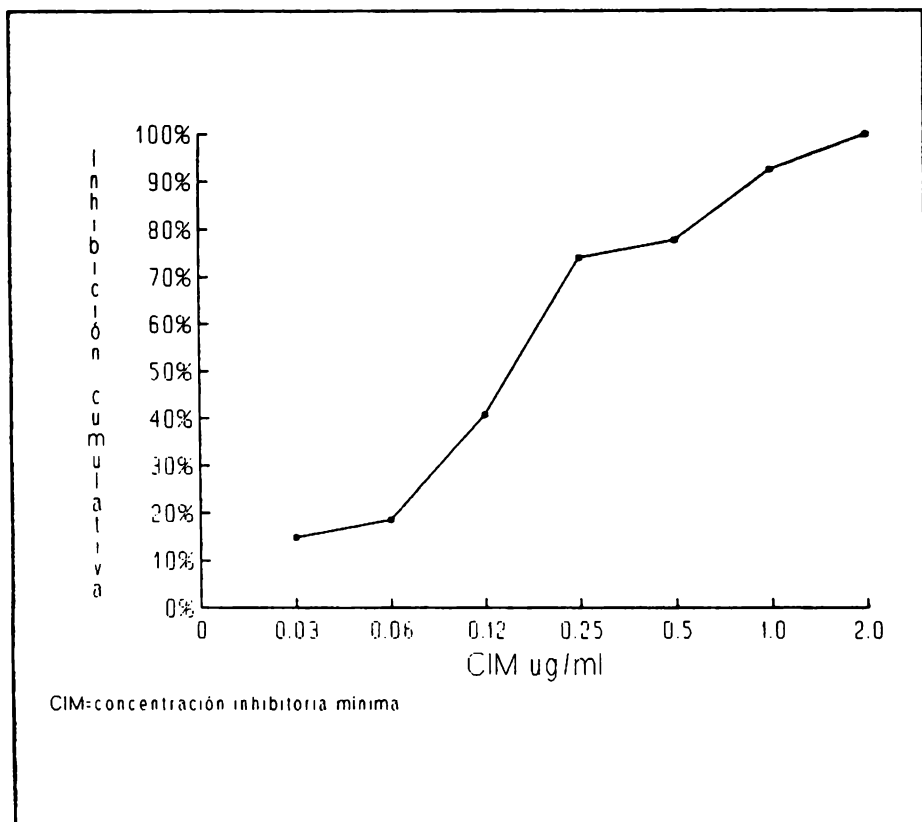


Fig 1. Porcentajes acumulativos de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de penicilina de 27 cepas de estreptococos del grupo viridans, aisladas de hemocultivos.

Tabla 4. Porcentaje de cepas resistentes a diferentes antimicrobianos en Bacilos gramnegativos de hemocultivos durante el periodo de Diciembre de 1991 a Noviembre de 1992.

Grupo de microorganismos	n	AN	NN	GM	CR	CZ	CP	OF	CI	AZ	IM
Enterobacterias	53	45	25	19	2	8	35	2	0	0	0
No enterobacterias	14	78	86	78	85	36	46	-	36	86	14

n=Número de cepas

AN=Amikacina, NN=Tobramicina, GM=Gentamicina, CR=Ceftriaxona, CZ=Ceftazidima, CP=Cefoperazona, OF=Ofloxacina, CI=Ciprofloxacina, AZ=Aztreonam, IM=Imipenem

Tabla 5. CIM₅₀₋₈₀ en µg/ml de diferentes antimicrobianos en Cocos grampositivos de hemocultivos durante el periodo de Diciembre de 1991 a Noviembre de 1992.

Grupo de microorganismos	n	PE	AM	OX	CF	CR	AN	GM	VA
Streptococos									
Periodo I	13	.5-2	.06-2	1-4	-	4-4	64-64	1-8	2-2
Periodo II	17	.12-1	.25-2*	2-4	-	4-32	16-64	4-8	2-2
Global	30	.25-1	.12-2	1.5-4	-	4-32	48-64	1-8	2-2
Estafilococo coag (-)									
Periodo I	9	-	-	1-32	.37-.5	-	24-32	8-64	1-2
Periodo II	10	-	-	2-64	.5-32	-	48-128	8-128	2-2
Global	19	-	-	1-64	.5-16	-	24-128	8-128	1-2
Stahylococcus aureus									
Periodo I	11	-	-	.5-1	.25-.5	-	8-8	1-2	1-2
Periodo II	11	-	-	.5-16	1-16*	-	16-64*	1-32	1.5-2
Global	22	-	-	.5-1	.5-8	-	8-32	1-2	1-2

n = Número de cepas

PE = Penicilina, AM = Ampicilina, OX = Oxacilina, CF = Cefalotina, CR = Ceftriaxona, AN = Amikacina, GM = Gentamicina, VA = Vancomicina

Periodo I = Diciembre de 1991 a Mayo de 1992

Periodo II = Junio de 1992 a Noviembre de 1992

*P < 0.05 (U de Mann Whitney).

Tabla 6. CIM₅₀₋₉₀ en μ gr/ml de diferentes antimicrobianos en Bacilos gramnegativos de hemocultivos durante el periodo de Diciembre de 1991 a Noviembre de 1992.

Grupo de microorganismos	n	AN	GM	CR	CZ	CP	OF	CI	AZ	IM
Enterobacterias										
Periodo I	26	20-64		.12-.5	2-16		.09-1	.02-.06	.18-4	.25-1
Periodo II	27	8-64		.12-.5	.25-.5		.25-.5	.03-.12	.25-.5	.25-1
Global	53	8-64		.12-.5	.25-8		.25-1	.03-.12	.25-4	.25-1
No enterobacterias										
Periodo I	11	256-256	64-64	-	6-8	5-8		4.5-4	8-64	32-64
Periodo II	19	32-128	36-128	-	12-16	48-128	-	.37-8	96-256	1-2
Global	30	64-256	64-128	-	16-128	16-128	-	.75-8	64-256	1-64

n = Número de cepas

AN = Amikacina, GM = Gentamicina, CR = Ceftriaxona, CZ = Cefotaxima, CF = Cefoperazona, OF = Ofloxacina, CI = Ciprofloxacina, AZ = Aztreonam, IM = Imipenem

* <0.05 (U de Mann Whitney)

Periodo I = Diciembre de 1991 a Mayo de 1992

Periodo II = Junio de 1992 a Noviembre de 1992

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- McGowan IE: Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. Rev Infect Dis 1983;5:1033.
- 2.- Silver LL, Bostian KA. Discovery and development of new antibiotics: the problem of antibiotic resistance. Minireview. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:377-383.
- 3.- National Committee of Clinical Laboratory Standards: The new NCCLS susceptibility documents, Antimicrob Newsletter 6 (1):1-8 (1989).
- 4.- Neu HC. The emergence of bacterial resistance and its influence on empiric therapy. Rev Infect Dis 1983;5(supl) S9.
- 5.- Finland M. Changing ecology of bacterial infections as related to antibacterial therapy. J Infect Dis 1970;122:419.
- 6.- Finland M. Changing patterns of susceptibility of common bacterial pathogens to antimicrobial agents. Ann Int Med 1972; 76:1009.
- 7.- Schaberg DR., Rubens CE. et al. Evolution of antimicrobial resistance and nosocomial infection. Am J Med 1981;70:445-448.
- 8.- Mac Gregor RR and Beaty HN. Evaluation of positive blood cultures: Guidelines for early differentiation of contaminated from valid positive cultures. Arch Intern Med 1972;130:84-87.
- 9.- Roberts RB, Krieger AG, Schiller NL and Gross KC. Viridans streptococcal endocarditis: The role of various species, including pyridoxal-dependent streptococci. Rev Infect Dis 1979;1:955-966.
- 10.- Balows A, Hausler WJ and Shadomy HJ. Manual of Clinical Microbiology, 5th ed. 1991. American Society for Microbiology, Washington, D.C.

11.- Mac Faddin IF. Biochemical test for identification of medical bacteria. Second Edition, 1980. Williains and Williains Baltimore London

12.- NCCLS, 1988. Tentative Standard M7-T2. Vol 8, No. 8. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically-second edition. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, P.A.

13.- Richards DM, Heel RC, Brogden RN y Avery GS. Ceftriaxona. A review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. Drugs 1984;27:469-527.

14.- Etienne J, Vandenesch F y col. Susceptibilities to ceftriaxona of streptococcal strains associated with infective endocarditis. Chemoterapy 1989;35:355-359.

15.- Ode B, Fosgren A, and Walder M. Sensibility of 523 blood culture isolates to 33 antibiotics.Scand J Infect Dis 1984; 16: 61.

16.- Bourgault AM, Wilson WR and Washington JA. Antimicrobial susceptibilities of species of viridans Streptococci. J Infect Dis 1979;140:316-320.

17.- Parrillo JE, Borst GC, Mazur MH, Iannini CP, Klempner MS et al. Endocarditis due to resistant viridans streptococci during oral penicillin chemoprophylaxis. N Engl Med 1979;300:296.

18.- Brennan RO and Durack DT. Therapeutic significance of penicillin tolerance in experimental streptococcal endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1983;23:273.

19.- Said I, Zárate de L. GP. Métodos estadísticos. Editorial trillas. México, 2a. edición 1990.

- 20.- Siegel. Estadística no paramétrica . Editorial trillas. México 2a. edición, 1972.
- 21.- Schimpff S, Satterlee W, Young VM, et al. Therapy with carbenicillin and gentamicin in febrile cancer patients. N Engl Med 1971;284:1061.
- 22.- Baker CN, Thornsberry C and Hawkinson RW. Inoculum standardization in antimicrobial susceptibility testing: Evaluation of overnight agar cultures and the rapid inoculum standarization system. J Clin Microbiol 1983;17:450-457.
- 23.- Finland M. Emergence of antibiotic resistance in hospitals 1935-1975. Rev Infect Dis 1979; 1(1):4
- 24.- Giraud MC, Calva JJ, Huazano F, Ponce de Leon S, Ruíz PG. Patrones de susceptibilidad a 19 antimicrobianos de gérmenes aislados de hemocultivos en un hospital de referencia de la ciudad de México. Rev Invest Clin 1986;38:7-14.
- 25.- Bryan CS, Reynolds KL, Brenner ER: Analysis of 1186 episodes of gram negative bacteremia in non-university hospitals: The effects of antimicrobial therapy. Rev Infect Dis 1983;5:629.
- 26.- Maky DG, Nosocomial bacteremia: an epidemiologic overview. Am J Med 1981;70:719.
- 27.- Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, et al. The clinical significance of positive blood culture: Comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. Rev Infect Dis 1983;6:54.
- 28.- Cherubin CE, Neu HC. Infective endocarditis at the presbyterian hospital in New York City from 1938-1967. Am J Med 1971;51:83.

- 29.- Venezio FR, Westenfelder GO, Cook FV, et al. Infective endocarditis in a community hospital. Arch Intern Med 1982;142:789.
- 30.- Gould K, Ramírez-Ronda CH, Holmes RK, et al. Adherence of bacteria to heart valves in vitro. J Clin Invest 1975;56:1364.
- 31.- Kreger BE, Craven DE, Carling P, et al. Gram negative bacteremia.III. Reassessment of etiology, epidemiology, and ecology in 612 patients. Am J med 1980;68:332.
- 32.- Bryant RE, Hood AF, Hood CE, et al. Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. Arch Intern Med 1971;127:120.
- 33.- Turck M, Stamm W, Nosocomial infection of the urinary tract. Am J Med 1981;70:651-654.
- 34.- Mandell GL, Douglas RG, Benneett JE. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Editorial Médica Panamericana. San José 831, Buenos Aires. 3a. edición 1991.
- 35.- Maclowry J: Clinical microbiology of bacteremia. An overview. Am J Med 1983;76:21.
- 36.- Spengler RF, Greenough WB III, Stolley PD: A descriptive study of nosocomial bacteremias at The Johns Hopkins Hospital. 1968-1974. Johns Hopkins Med J 1978;142:77-84.
- 37.- Maki DG. Nosocomial bacteremia. An epidemiologic overview. Am J Med 1981;70:719-731.
- 38.- Christensen GD, Simpson A, Bisno AL, et al. Adherence of slime-producing strains of *Staphylococcus epidermidis* to smooth surfaces. Infect Immun 1982;37:318-326.

- 39.- Peters G, Locci R, Pulverer G, Adherence and growth of coagulase-negative staphylococci on surfaces of intravenous catheters. *J Infect Dis* 1982;146:479-482.
- 40.- Froggatt JW, Johnston JL, Galetto DW, and Archer GL. Antimicrobial resistance in nosocomial isolates of *Staphylococcus haemolyticus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:460-466.
- 41.- Tuazon CU, Gill V and Gill F. Streptococcal endocarditis: Single vs. Combination antibiotic therapy and role of various species. *Rev Infect Dis* 1986;8:54-60.
- 42.- Farber BF, Eliopoulos GM, Ward JI, Ruoff KL, Syriopoulou V and Moellering RC. Multiply resistant viridans streptococci: Susceptibility to β -lactam antibiotics and comparison of penicillin-binding protein patterns. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24:702-705.
- 43.- Verhaaren H, Claeys G, Verschraegen G, Niel C, Leroy J and Clement D. Endocarditis from a dental focus. Importance of oral hygiene in valvar heart disease. *Int J Cardiology* 1989;23:343-347.
- 44.- J, Carratala, F. Alcaide, A. Fernández-Sevilla, X. Corbella, J. Liñares and F. Gudiol. Increase in penicillin-resistant viridans streptococci bacteremia among neutropenic cancer patients. 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1993 Octubre 17-20; New Orleans. LA: ASM, Abstrac 28.
- 45.- Henry NK, Wilson WR, Roberts RB, Acar JF and Geraci JE. Antimicrobial therapy of experimental endocarditis caused by nutritionally variant viridans group streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:465-467.
- 46.- DiNubile MJ. Treatment of endocarditis caused by relatively resistant nonenterococcal streptococci: Is penicillin enough?. *Rev Infect Dis* 1990;12:112-117.

47.- Fantin B and Carbon C. Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin-netilmicin combination for treatment of *Enterococcus faecalis*-induced experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2387-2391.

48.- Dillon LK, and Home SE. Early deteccion of oxacillin-resistant *Staphylococcal* strains with hipertonic broth diluent for microdilution panels. *J Clin Microbiol* 1984;19:473-476.

49.- Aragón-Hernández T, Magaña A, Alanis A. Incidencia de cepas de *Staphylococcus sp.* resistentes a meticilina en un Hospital de tercer nivel en México. XIII Congreso Internacional de Infectología. Guadalajara, Jal. (1988):11-16 nov.

50.- Alpuche Aranda C, Avila-Figueroa C., Espinoza de los Monteros L, Gómez-Barreto D, Santos Preciado J . Patrón de sensibilidad antimicrobiana de *S. aureus* en un Hospital Pediátrico: Prevalencia de resistencia a meticilina. *Bol. Med. Hosp Infant Mex* 1989;46:700-704.

51.- Dunkle LM, Naqvi SH, McCallum R and Lofgren JP. Eradication of epidemic methicillin-gentamicin resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care nursery. *Am J Med* 1981;70:455-458.

52.- Mayer LW. Use of plasmid profiles in epidemiologic surveillance of disease outbreak, and tracing the transmission of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Rev* 1988;1:228-243.

53.- Novick RP. *Staphylococci*. In *Microbiology*. En Davis, BD, Dulbecco R, Eisen HN, Ginsberg H. *Microbiology*. 4th Ed. J:B: Lippincott Company. 1990. pp 539-550.

54.- Cohen MI, Wong ES and Falkow S. Common R-plasmids in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* during a nosocomial *Staphylococcus aureus* outbreak. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:210-215.

- 55.- Lacey RW. Antibiotic resistance plasmids of *Staphylococcus aureus* and their clinical importance. *Bacterial Rev* 1975;39:1-32.
- 56.- Graninger W, Presterl E, Walzl B, Lackner R, et al. Intravenous ofloxacin in severe infections. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(suppl D):123-135.
- 57.- Lawlor Mt, Sullivan MC, Levitz RL et al. Treatment of prosthetic valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with minocycline. *J Infect Dis* 1990;161:812-814
- 58.- Small PM and Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1227-1231.
- 59.- McDougal LK, and Thornsberry C. The role of β -lactamase in Staphylococcal resistance to penicillinase-resistant penicillins and cephalosporins. *J Clin Microbiol* 1986;23:832-839.
- 60.- Coudron PE, Jones DL, Dalton HP, et al. Evaluation of laboratory tests for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Clin Microbiol* 1986;24:764-769.
- 61.- Woods GL, and Yam P. Bactericidal activity of oxacillin against β -lactamase-hiperproducing *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1614-1618.
- 62.- Soto Hernández JL, Angeles Morales V, Perea Mejía B y col. Comparación in vitro de la ciprofloxacina con otros antibióticos contra bacilos gramnegativos multirresistentes. *Rev Invest Clin* 1991;43:318-322.

- 63.- Guiscafré GH, García PM, Trejo P. JA, Gómez EJ, Martínez GM, Zúñiga TV y Muñoz HO. Resistencia de enterobacterias y *Pseudomonas*. Recomendaciones terapéuticas. Rev Med IMSS 1982;20:485-492.
- 64.- Arango C, Villamarín N, Gallardo LM, de Alviz AL, de Ramos ME y de Mejía LA. Tres generaciones de cefalosporinas. Estructura, farmacología y actividad antimicrobiana. Biomédica 1985;5:29-40.
- 65.- Henderson DK, Baptiste RN, Parrillo J and Gill VJ. Indolent epidemic of *Pseudomonas cepacia* bacteremia and pseudobacteremia in an intensive care unit traced to a contaminated blood gas analyzer. Am J med 1988;84:75-81.
- 66.- Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. In: Mechanisms of disease, Epstein FH. editor Engl J Med 1991;324:601-612.
- 67.- Young LS. Empirical antimicrobial therapy in the neutropenic host. Engl J Med. 1986;315:580-581.
- 68.- Komshian SV, Tablan OC, Palutke W and Reyes MP. Characteristics of left-side endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa* in the Detroit Medical Center. Rev Infect Dis 1990;12:693-701.
- 69.- Chalkley LJ, Koornhof HJ. Antimicrobial activity of ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* and *S. aureus* determined by the killing curve method; antibiotic comparisons and synergistic interactions. Antimicrob Agents Chemother 1985;28:331-342.
- 70.- Daikos GL, Kathalia SB, Lolans VT, Jackson GG, Fosslie E. Long-term oral ciprofloxacin: Experience in the treatment of incurable infective. Am J Med 1988; 84:786-790.

71.- Bulger RJ, Sherris JC: Decreased incidence of antibiotic resistance among *Staphylococcus aureus*. A study in a university hospital over a 9 year period. Ann Intern Med 1968;69:1099.

72.- Noriega ER, et al: Nosocomial infection caused by gentamicin resistant streptomycin-sensitive *Klebsiella*. J Infect Dis 1975; 131:45.