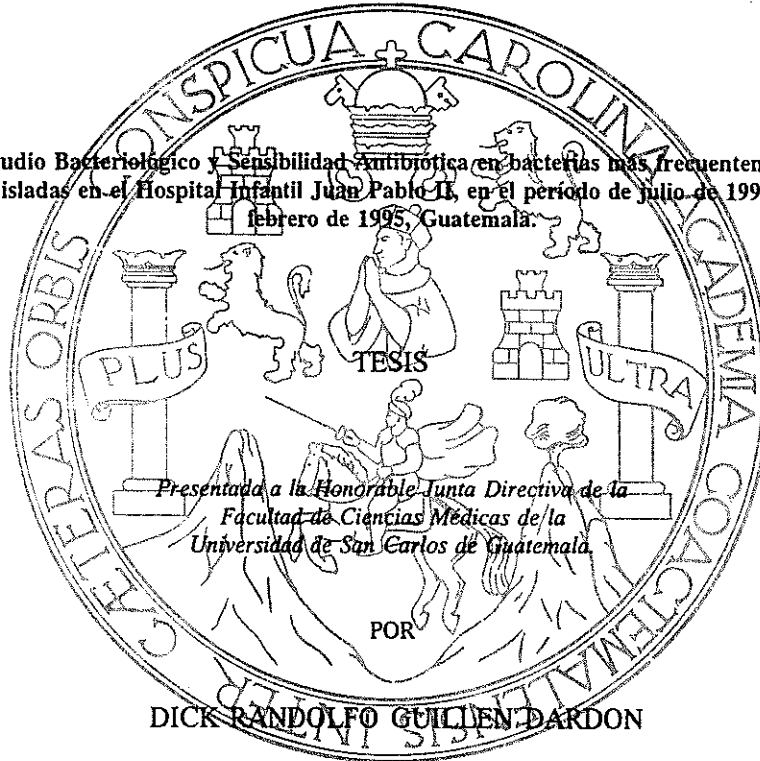


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA EN BACTERIAS

Estudio Bacteriológico y Sensibilidad Antibiótica en bacterias más frecuentemente
aisladas en el Hospital Infantil Juan Pablo II, en el período de julio de 1993 a
febrero de 1995, Guatemala.



Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.

POR

DICK RANDOLFO GUILLEN DARDON

En el acto de investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, MAYO DE 1995

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
biblioteca Central



ACADUAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Guatemala, 4 de mayo
DIF-048-95

de 1995

FORMA C


R
05
T
(7337)
co 2


Director Unidad de Tesis
Centro de Investigaciones de las
Ciencias de la Salud - Unidad de Tesis


Se informa que el: MAESTRO DE EDUCACION PRIMARIA DICK RANDOLFO
Titulo o diploma de diversificado, Nombres y apellidos
GUILLEN DARDON 79-11010
Carnet No.
completos

ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:
SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA EN BACTERIAS

cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los conceptos metodología, confiabilidad y validez de los resultados, pertinencia de las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad técnica y científica del mismo, por lo que firmamos conformes:


Firma del estudiante


Asesor
Firma y sello personal
LIC. ANABELLA BARRIOS DE GRAMAJO
QUIMICO BIOLOGO
CCL No. 1104


Revisor
Firma y sello
Registro Personal 16,159
DR. JOSE M. GRAMAJO
GARMENDEZ
MEDICO y Cirujano
Colegiado No. 3782

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FORMA D

HACE CONSTAR QUE:

1 (La) Bachiller: DICK RANDOLFO GUILLEN DARDON

arnet Universitario No. 79-11010

a presentado para su Examen General Público, previo a optar al
ítulo de Médico y Cirujano, el trabajo de Tesis titulado:

SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA EN BACTERIAS

rabajo asesorado por: LIC. ANABELLA BARRIOS DE GRAMAJO

revisado por: DR. JOSE MARIA GRAMAJO GARMENDEZ

uienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite,
irma y sella la presente

ORDEN DE IMPRESION:

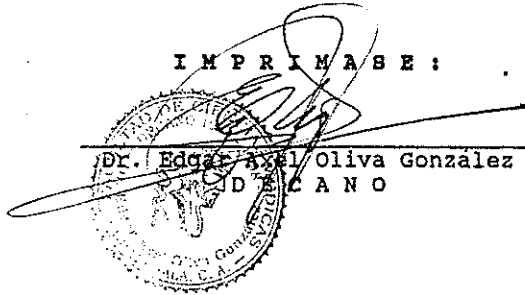
Guatemala, 4 de mayo de 1995

DR. EDGAR DE LEON BARTLEAS
or Unidad de Tesis

DR. RAUL CASTILLO RODAS
DIRECTOR
CENTRO DE INVESTIGACIONES
DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD

IMPRIMASE:

Dr. Edgar Axel Oliva González
DECANO



I N D I C E

	pag.
I. INTRODUCCION	1
II. DEFINICION DEL PROBLEMA	2
III. JUSTIFICACION	4
IV. OBJETIVOS	5
V. REVISION BIBLIOGRAFICA	6
VI. METODOLOGIA	24
VII. PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS	27
VIII. CONCLUSIONES	35
IX. RECCOMENDACIONES	36
X. RESUMEN	39
XI. BIBLIOGRAFIA	41
XII. ANEXO	45

I INTRODUCCION

En el presente estudio sobre Sensibilidad Antibiótica en Bacterias más frecuentemente aisladas en el Hospital Infantil Juan Pablo II, una de las razones para investigarlo fue la de buscar la manera de superar la resistencia microbiana a los antibióticos con mira a asistir al médico a trazar nuevas estrategias terapéuticas contra ello, identificando las bacterias aisladas con más frecuencia en los cultivos.

Las bacterias quiero mencionar que son seres organizados y previsores, en cambio los hombres en muchas ocasiones han evidenciado como (por ejemplo) en hospitales donde se utiliza un determinado antibiótico repetidamente en dosis mínimas, ellas lo identifican, reconocen y finalmente por mecanismos especiales las que tienen la capacidad, desarrollan resistencia contra ellos y luego la transmiten a las demás, eso explica por que algunas que se consideran parte de la microbiota pueden causar infecciones mortales en algunos casos intrahospitalarios.

Por lo que se identifican las bacterias más frecuentes de los cultivos realizados en el periodo de Julio de 1993 a Febrero de 1995, determinando los patrones de sensibilidad antibiótica para luego hacer las sugerencias pertinentes de la investigación.

Obteniendo un total de 2,644 cultivos de diferentes tipos (Urecultivo, Coprocultivo, Orocultivo, Secreciones Varias, etc.), teniendo un 34.12% (902 casos) positivos, y el resto fueron cultivos negativos, siendo los primeros donde se aíslan las bacterias en Gram Positivas y Gram Negativas, para realizar los cálculos porcentuales, estableciendo las comparaciones de Sensibilidad y Resistencia, para considerar las conclusiones y recomendaciones del trabajo de investigación.

II DEFINICION DEL PROBLEMA:

"La resistencia bacteriana a los agentes antimicrobianos amenaza a la salud pública de todos los pueblos del mundo". (1)

En la lucha entre microorganismo y fármaco, los patógenos han mostrado una capacidad de sobrevivir maravillosa. La tentativa bacteriana les ha proporcionado un arma extraordinaria, la resistencia a los agentes antimicrobianos (ABBOTT-Pautas cambiantes en las infecciones bacterianas).

La resistencia no es un fenómeno nuevo. Paul Ehrlich, el padre de la quimioterapia moderna, ya la había observado en 1907 (2). Sin embargo, con el advenimiento y amplio uso primero de las sulfonamidas y luego de las penicilinas, se extendió la gama de microorganismos con reconocida capacidad de desarrollar resistencia. La proliferación de nuevos y más potentes antimicrobianos en años recientes acarrea nuevos y más graves problemas de resistencia. (1-4).

Muchos de los patógenos comunes se han ido tornando cada vez más resistentes a fármacos que en un tiempo los erradicaban eficazmente, a punto tal que la resistencia bacteriana se ha convertido en factor limitante de la cura de muchas infecciones. Como lo advirtiera el Dr. S.B. Levy, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Tufts, "Las consecuencias de la resistencia [microbiana] afectan no sólo nuestra capacidad de tratar la infección, sino también el costo y la duración del tratamiento" (1).

Ante la amenaza de creciente resistencia bacteriana, es imperativo evaluar las pautas actuales de tratamiento. En este trabajo se cubren diversos aspectos de la resistencia bacteriana a fármacos para asistir al médico a evitar que la amenaza que ésta presenta hoy se convierta en la crisis del mañana.

ALCANCES:

Se investigó lo siguiente:

1. Qué patrones de S/A (sensibilidad/antibiótico) presentan las bacterias que se aíslan comúnmente en el Hospital Infantil Juan Pablo II.
2. Evaluar la cantidad de resistencia de las bacterias aisladas frente a los antibióticos de uso común para su tratamiento.
3. En base a los resultados obtenidos hacer las recomendaciones pertinentes para el aprovechamiento de esta información.

D. LÍMITES:

El presente estudio quedó limitado a los resultados obtenidos en los cultivos bacterianos hechos en pacientes del Hospital Infantil Juan Pablo II en el período comprendido de Junio de 1993 a Julio de 1994, por lo que, aunque cabe la posibilidad de parecidos en los resultados, sugiero que cada Hospital realice su propio estudio epidemiológico, para la obtención de datos acercados a su realidad y por lo tanto más útiles.

- Se tomaron para el estudio solamente los resultados con significancia clínica según patrones standard.
(Urocultivo > 70,000 UFC; Coprocultivos si es enteropatógeno reconocido; Orocultivo > 90 %; otros cultivos si son patógenos reconocidos o predomina en más del 70 %).
- Susceptibilidad intermedia se consideró como resistente.
- Si los cultivos diferentes de un paciente muestran la misma cepa, se consideró solamente una vez y si un cultivo muestra cepas diferentes se tomaran por separado.
- Se separaron resultados de pacientes hospitalizados y de los de consulta externa.
- Cultivos contaminados no se tomaron en cuenta y datos dudosos se descartaron.

III JUSTIFICACION:

Por lo tanto una de las mejores razones par investigar la resistencia microbiana a los antibióticos e buscar la manera de superarla.

El propósito de este estudio es revisar e comportamiento más frecuente de las bacterias aisladas e cultivos bacterianos hechos a los pacientes del Hospita Infantil Juan Pablo II (menores de 14 años de edad) co mira a asistir al médico a trazar nuevas estrategia terapéuticas para combatir la resistencia a lo antimicrobianos, en particular las que a diario se ven e los consultorios.

Evidentemente, puesto que la reciente ola d resistencia a los antimicrobianos está directa - vinculad a su empleo excesivo, por lo que es necesario que tale estrategias se deben encaminar a un uso más juicioso. Si embargo como menciona S.B. Levy "En vista del un inadecuado y abuso de estos fármacos a nivel mundial cualquier reducción en su utilización no comprometeria l salud en general".

IV OBJETIVOS:

1. Identificar las bacterias aisladas con más frecuencia en los cultivos bacterianos hechos en pacientes del Hospital Infantil Juan Pablo II (menores de 14 años de edad).
2. Determinar los patrones de Sensibilidad/Antibiótica para cada una de las bacterias identificadas como más frecuentes en un periodo de un año con el propósito de que abarque los cambios naturales relacionados al tiempo.
3. Hacer las sugerencias pertinentes basadas en los resultados obtenidos, para contribuir al mejor uso de los antimicrobianos y así evitar la resistencia.

V REVISION BIBLIOGRAFICA**B. ANTECEDENTES:****RESISTENCIA ADQUIRIDA:**

La resistencia es un mecanismo natural de supervivencia de la bacteria (4) que se ha convertido en un fenómeno ominoso por la facilidad con que se puede transferir de una a otra. La capacidad bacteriana de adquirir resistencia permite a las cepas resistentes conferir esta aptitud a las que en el pasado eran susceptibles. De este modo, la resistencia se puede comunicar infecciosamente dentro de los confines de una cepa bacteriana, y aún transmigrar entre especies y géneros (1,4,12).

Levy describe sucintamente el peligro que representa la resistencia transferible: "La introducción de estos genes resistentes a nuevas especies puede precipitar un evento irreversible. Las cepas de *N. Gonorrhoeae* penicilinorresistentes ya son nuevos miembros del ambiente del hombre". (1)

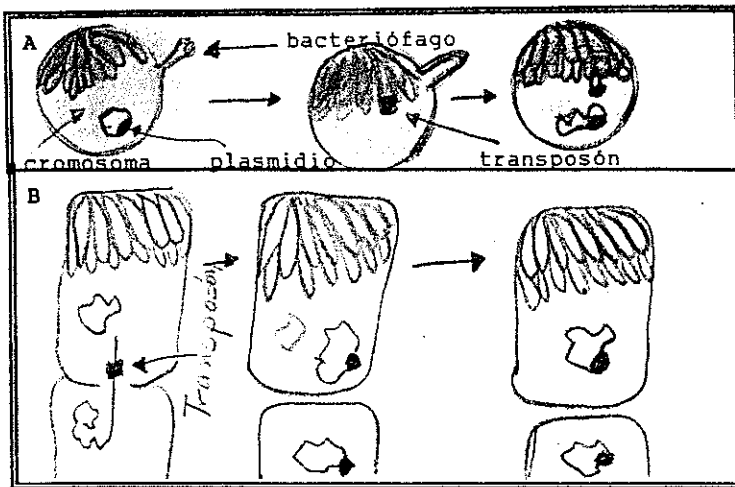
UN PROBLEMA DEL HOSPITAL Y LA COMUNIDAD:

Una vez se pensó que la rápida propagación de resistencia a drogas se hallaba confinada a los hospitales urbanos grandes, puesto que en ellos existía contaminación ambiental y se practicaba el uso masivo de antimicrobianos. Sin embargo, las bacterias resistentes hoy causan muchas de las infecciones adquiridas en la comunidad (1).

Los patógenos que en la comunidad dan signos de resistencia incluyen *Salmonella*, *Shigella*, *E. Coli*, *N. Gonorrhoeae*, *H. Influenzae* y los neumococos. A menudo, estos organismos exhiben falta de susceptibilidad a varios antimicrobianos. En los hospitales, la resistencia adquirida a polifármacos que despliegan los organismos gram negativos y la flora cutánea gram positiva comunes es "tan frecuente, que muchas veces pasa desapercibida hasta que alcanza grados extremos, incluso epidémicos". (13)

Existen varios mecanismos propagadores de la resistencia. La figura 1 ilustra varias formas mediante las que se logra comunicar la resistencia genética de la bacteria donante a la bacteria receptora.

FIGURA 1



Intercambio genético de la resistencia a antibióticos (Redibujado de Levy SB) (1). *Se puede transportar material genético antibiorresistente a bacterias receptoras mediante bacteriófagos (A) y plasmidios (B). Si estos genes se encuentran en transposones, se podrán transducir del vector de entrada al cromosoma del receptor o a plasmidios residentes. En el caso de transferencia de plasmidios, el plasmidio replicante dona una copia a la nueva célula receptora, mientras que la célula donante conserva su propia copia (B, paneles 1 y 2). Si el plasmidio entrante es inestable, se puede estabilizar al transposón en la nueva célula receptora insertándolo en el plasmidio residente y/o en su cromosoma (B, panel 3)*. (2)

PLASMIDIOS: MATERIAL GENETICO DE RESISTENCIA "YA HECHO".

El modo más frecuente de propagación epidémica de resistencia a fármacos es el traspaso interbacteriano de genes de resistencia "ya hechos". Los elementos así transducidos son fragmentos de ADN circular autoduplicables [no cromosómicos] denominados plasmidios (14). Si el plasmidio contiene paquetes de genes con la codificación que confiere resistencia a drogas, se le denomina Factor-R o Plasmidio-R (14,15). Los plasmidios pueden aparearse entre sí (conjugarse) y de este modo transmitir rápidamente la resistencia genética entre organismos. Esta transmisión sexual de los genes plasmidicos les permite replicarse más rápidamente que los genes cromosómicos, lo que favorece la propagación infecciosa de resistencia a los antimicrobianos (14,16).

Además, los plasmidios pueden portar uno o más de los genes que proporcionan insensibilidad a fármacos y esto puede conferirle al organismo resistencia a uno o más antimicrobianos (17). Por ejemplo, cuando se descubrieron los Factores-R en 1959 durante un brote de Shigellosis en el Japón, se aisló un plasmidio que confería resistencia a estreptomina, tetraciclina, sulfonamidas y cloranfenicol. La resistencia simultánea a todos estos agentes se transmitía de la cepa infectante de *Shigella* a cepas susceptibles de todos los miembros de la familia de las Enterobacteriaceas y aún a *Vibrio cholerae* y *Yersinia pestis* (14).

GENES "VIAJANTES":

Los genes que expresan resistencia también se pueden organizar como elementos movibles de ADN que se conocen con el nombre de transposones. Aunque se pueden localizar en los plasmidios, estos elementos tienen la capacidad de "saltar" de un plasmidio a otro, de plasmidios a cromosomas y de plasmidios a cromosomas y de plasmidios a bacteriófagos (2,3). Levy nos señala que: "La movilidad de los transposones, mediante vectores de plasmidios y bacteriófagos, vuelve prácticamente a todos los organismos vulnerables a genes resistentes". (1)

DISEMINACION POR MUTACION:

Las bacterias también evitan la toxicidad de los antimicrobianos mediante alteraciones cromosómicas espontáneas (mutaciones). La proporción de las bacterias mutantes es de aproximadamente una por cada 10 a 10 divisiones celulares, y es posible que estas raras bacterias mutantes sean resistentes a un antimicrobiano dado. Si este antimicrobiano entonces logra erradicar a la bacteria "natural", es posible que las mutantes se propaguen (17).

Por lo general, la difusión de la resistencia cromosómica es relativamente lenta. Por consiguiente, los plasmidios son los que comunican la mayoría de los casos de resistencia a drogas. Sin embargo, "algunas de las resistencias transmitidas por cromosomas o sea, la resistencia a meticilina, rifampicina, ácido nalidíxico e isoniacida, continúan presentando un problema terapéutico". (1)

MECANISMOS COMUNES DE RESISTENCIA:

Las bacterias evaden la toxicidad de los antimicrobianos mediante una serie de mecanismos. La tabla 1 resume algunos de los más interesantes, que incluyen los siguientes:

1. El sitio receptor del patógeno puede resistir a ser enlazado con la droga.
2. La pared bacteriana puede resistir el paso de la droga por ella.
3. La bacteria puede producir una enzima que inactive al agente antimicrobiano. (Las betalactamasas son enzimas que destruyen penicilinas y cefalosporinas y se consideran los ejemplos más conocidos de este fenómeno. Sin embargo, existen otras drogas que también son vulnerables al ataque enzimático, entre las que se incluyen cloranfenicol y los aminoglucósidos).
4. Un mecanismo de "desvío" puede permitir la creación de una vía metabólica resistente.

TABLA 1.
MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS

MECANISMO	ANTIMICROBIANO	MICROORGANISMO
Alteración de los sitios de acción del antimicrobiano Metilación en el ARN 23 S; 50 S	Eritromicina, lincomicina	Estafilococos
ARN Polimerasa Proteínas de unión a penicilina	Rifampicina Penicilina	Enterobacteriaceae Neisseria gonorrhoeae, Streptococcus Neumoniae, Streptococcus Faecalis, Staphylococcus aureus, Escherichia coli.
Ribosoma 30 S	Estreptomocina	Enterobacteriaceae
Cambios del sistema de transporte, pared celular o membrana celular . Depuración acelerada o menor ingreso de la droga	Tetraciclinas	Enterobacteriaceae
. Membrana no energizada	Aminoglucósidos	Anaerobios
. Droga enzimáticamente modificada no se transporta	Aminoglucósidos	Enterobacteriaceae Pseudomonas
. Droga enzimáticamente modificada se transporta con dificultad	Cloranfenicol	Pseudomonas
Inactivación enzimática de la droga Betalactamasas	Betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas)	Gram positivos y negativos
Cloranfenicol acetiltransferasa	Cloranfenicol	Grampositivos y negativos
Acetilación	Aminoglucósidos	Estafilococos
Adenilación	Aminoglucósidos	Streptococos
Fosforilación	Aminoglucósidos	Enterobacteriaceae, Pseudomonas
Creación de Vías Metabólicas Dihidropteroato sintetasa	Trimetoprina	Enterobacteriaceae
Dihidropteroato sintetasa	Sulfonamidas	Enterobacteriaceae, Estafilococos

RESISTENCIA A AGENTES ESPECIFICOS:

Penicilinas y Cefalosporinas. Se pueden inactivar los antimicrobianos portadores del anillo betalactámico (penicilinas, cefalosporinas y cefamicinas), ya sea abriéndolo mediante la enzima betalactamasa o por interferencia con la permeabilidad y enlace con los sitios en la superficie celular, o tolerancia (15).

1. **Dstrucción del Anillo Betalactámico.** La resistencia a penicilinas y cefalosporinas, un problema que ha estallado en la última década, se debe principalmente a la acción de las enzimas inactivantes de la función betalactámica (3,15). La capacidad de secretar estas enzimas se puede transmitir, ya sea mediante plasmidios o cromosomas, y casi todas las bacterias que se conocen (tanto aeróbicas como anaeróbicas, grampositivas o gramnegativas) las pueden producir (3,12).

Inter e intraespecies bacterianas, existen diversos tipos de betalactamasa que presentan diferentes grados de especificidad en relación con penicilinas y cefalosporinas (12). Se han clasificado las betalactamasas según el tamaño y la magnitud de la carga bajo electroforesis en gel, y por su actividad ante diversos substratos (1). Las enzimas clasificadas como TEM¹-1 y TEM-2 son las más comunes (3,15). Esta clasificación se refiere al hecho que estas enzimas están codificadas en un componente transmisible de Plasmidios-R. La betalactamasa tipo TEM-1 se encuentra en el transposón Tn² del plasmidio RSP 1030 y El tipo TEM-2 se encuentra en el Tn1 del plasmidio RP4. La Tabla 2 describe la distribución bacteriana de estos elementos.

¹TEM= apócope de "Temoniera", apellido de un paciente afectado.

²Tn= Transposón.

TABLA 2.
DISTRIBUCION BACTERIANA DE
LAS BETALACTAMASAS

BACTERIAS TEM 1

Alcaligenes species
 Citrobacter freundii
 Clostridium ramosum
 Enterobacter cloacae
 Enterobacter aerogenes
 Escherichia coli
 Haemophilus influenzae
 Haemophilus parainfluenzae
 Klebsiella species
 Neisseria gonorrhoeae
 Proteus mirabilis
 Morganella morganii
 Providencia rettigeri
 Proteus vulgaris
 Providencia stuartii
 Pseudomonas aeruginosa
 Pseudomonas putida
 Salmonella typhi
 Salmonella species
 Shigella species
 Serratia marcescens
 Vibrio cholerae
 Yersinia enterocolitica

BACTERIAS TEM-2

Escherichia coli
 Klebsiella pneumoniae
 Proteus mirabilis
 Providencia rettigeri
 Providencia stuartii
 Proteus vulgaris
 Pseudomonas aeruginosa
 (Adaptado de Neu HCJ)

Se ha atribuido a las betalactamasas TEM por lo menos dos de las amenazas de resistencia de hoy - la ampicilinoresistencia de *H. influenzae* y la penicilinoresistencia de *N. gonorrhoeae* (15).

Las enzimas betalactamasa abren el anillo betalactámico de estos antibióticos (4). La actividad involucra procesos bacterianos de alto nivel que culminan en la destrucción del antimicrobiano (1). Las especies grampositivas como *S. aureus* y *Bacillus* detoxifican la droga extracelularmente, mientras que las formas gramnegativas como el colibacilo, secretan la betalactamasa al interior del espacio periplásmico (15).

La ventaja de este último fenómeno es que, al poder retener la enzima dentro de sí, el organismo gramnegativo precisa mucho menos enzima para detoxificar una penicilina o cefalosporina (2).

El "efecto del inóculo" rige la aparición de resistencia por betalactamasa: una dosis terapéutica de un antimicrobiano puede eliminar un grupo reducido de células no susceptibles debido a que no se puede producir suficiente betalactamasa para detoxificar la dosis completa. Sin embargo, una población más densa de microorganismos resistentes elaboraría la betalactamasa en mayor cuantía, y por consiguiente lograría superar y destruir la misma dosis del antimicrobiano (4).

Puesto que todas las betalactamasas tienen el mismo sitio receptor, una sola enzima puede inducir resistencia a múltiples antimicrobianos betalactámicos (1).

La reciente prisa de introducir nuevas penicilinas y cefalosporinas atestigua la búsqueda de agentes invulnerables a las betalactamasas. Cuan exitosamente estos nuevos antimicrobianos puedan oponerse al asalto de las enzimas, varía (3,15). Es posible que ciertos compuestos que se encuentran libres en la naturaleza, como el ácido clavulánico (un potente inhibidor de betalactamasa), actúen sinérgicamente cuando se administran en conjunción con antimicrobianos betalactámicos vulnerables a destrucción enzimática (18).

2. **Modificaciones del Sitio Receptor:** Recientemente se ha notado en neumococos un tipo de resistencia a penicilina independiente de las betalactamasas. Se ha postulado que la causa de esta resistencia es un menor grado de unión de la penicilina a proteínas enlazadoras de penicilina (15).
3. **Permeabilidad de la Pared Celular:** La actividad de una penicilina o cefalosporina en particular puede depender de la facilidad con que atraviese la pared bacteriana. *Pseudomonas aeruginosa* presenta la más drástica barrera a la penetración por antimicrobianos betalactámicos (15).
4. **Resistencia/Tolerancia a Meticilina:** La metilina es invulnerable a la betalactamasa. No obstante, la resistencia estafilocócica a metilina ha aumentado. Se desconoce el fundamento bioquímico de esta resistencia, pero se estima que muchos fracasos terapéuticos se deban al desarrollo de tolerancia a la actividad bactericida de la metilina (15).

Aminoglucósidos: El mecanismo más frecuente de mediación de resistencia bacteriana a los aminoglucósidos es por enzimas modificadoras transmitidas por plasmidios (10). Las enzimas modificadoras de aminoglucósidos se clasifican según el modo que alteran al agente antimicrobiano (N-acetilación, O-fosforilación, u O-nucleotidación) y el sitio de acción (10).

Una amplia gama de géneros bacterianos, tanto grampositivos como gramnegativos, producen enzimas modificadoras de aminoglucósidos. Estas enzimas son numerosas y la mayoría de los aminoglucósidos demuestran susceptibilidad a más de una enzima. Por ejemplo, la kanamicina presenta seis posiciones moleculares diferentes que son vulnerables a la actividad enzimática (10).

A diferencia de la betalactamasa, que se ocupa de la destrucción extracelular de antimicrobianos, la mayoría de las enzimas modificadoras de aminoglucósidos actúan dentro de la célula bacteriana. De este modo, la actividad de estas enzimas anula el efecto antimicrobiano a cambio de muy poco gasto de energía bacteriana (15). Además, en contraste con los antimicrobianos betalactámicos, los aminoglucósidos no son por regla general inactivados en el medio de cultivo, y las cepas resistentes pueden prosperar en la presencia de una alta concentración del antimicrobiano no transformado (1).

Debido a la abundancia de enzimas modificadoras de aminoglucósidos, los investigadores han intentado sintetizar antimicrobianos del grupo aminoglucósidos con sitios activos invulnerables a transformación enzimática. Desafortunadamente, casi ninguno de estos compuestos sirve como antimicrobianos porque la mayoría de los elementos de la droga susceptibles a las enzimas modificadoras coincidentalmente son también indispensables para la actividad antibacteriana (10).

Además de la modificación enzimática, las bacterias manifiestan resistencia a los aminoglucósidos mediante otros dos mecanismos: (1) las mutaciones pueden alterar la morfología del sitio receptor del aminoglucósido, impidiendo así el enlace de la droga al microorganismo; (2) la permeabilidad celular puede disminuir, lo que impide que la droga penetre la célula bacteriana (19).

Tetraciclinas: Existen numerosos genes portadores del código para resistencia a tetraciclina. La tolerancia a tetraciclina está volviéndose cada vez más prevalente en bacterias tanto grampositivas como negativas (15). El que la resistencia se encuentre difundida tan ampliamente se debe a que el gene de la resistencia está ubicado muy cerca de la sección del plasmidio que determina la transmisibilidad (15).

La resistencia a tetraciclina no involucra la degradación de la droga. Esta resistencia es un intrigante y complejo proceso asociado con una merma del transporte de tetraciclina y acumulación de la misma en la célula bacteriana (1,15). Todavía no se han dilucidado completamente los mecanismos específicos que rigen este fenómeno. Aunque la captación de tetraciclina por los patógenos resistentes es menor que por las células susceptibles, este hecho de por sí no basta para explicar el alto grado de resistencia a tetraciclina que se observa hoy. Levy reporta: "Puesto que el factor neto de reducción de la acumulación de la droga de 5 a 10 veces menor no explica completamente el factor de incremento de la resistencia de 100 a 200 veces, puede que otro mecanismo, quizás cierta distribución de la droga en compartimientos intracelulares también desempeñe papel". (1) Grieco ha postulado una original teoría de "bombeo", que plantea que las cepas patógenas no susceptibles pueden ser capaces de bombear activamente la droga hacia fuera (10,15).

Por regla, la resistencia a tetraciclina se transmite por plasmidios, aunque a veces se observe resistencia cromosómica (11,15). Además, a menudo se puede transponer la resistencia a tetraciclina. Así, los transposones son los que suscitan el

surgimiento de la resistencia a tetraciclina en las especies de *Haemophilus* (10).

Con contadas excepciones (la acción de doxiciclina contra *Bacteroides*, y de minociclina contra estafilococo dorado), existe resistencia cruzada entre las tetraciclinas. Por consiguiente, los organismos resistentes a una tetraciclina también lo serán a sus otros análogos (11).

Cloranfenicol: Salvo las *Pseudomonas*, el mecanismo de resistencia a cloranfenicol más significativo es la detoxicación enzimática mediante acetiltransferasa de cloranfenicol (20). Esta resistencia se transmite mediante plásmidos y transposones, y tiene lugar en organismos grampositivos y gramnegativos (1,3).

La resistencia a cloranfenicol se propaga rápidamente e incluye las especies y géneros (20). En contraste con los aminoglucósidos, la resistencia enzimática inactiva al cloranfenicol, y el contenido de cloranfenicol activo del medio disminuye en la presencia de bacterias no susceptibles (10).

La resistencia al cloranfenicol de *Pseudomonas* (y algunos *Proteus* y *Klebsiella*) se atribuye a la impermeabilidad de la pared bacteriana (20).

Sulfonamidas/Trimetoprina: Un mecanismo único describe la mayoría de los casos de resistencia a las sulfonamidas y a trimetoprina. Conocido como un mecanismo de "desvío" o "substitución enzimática", este tipo de resistencia no ocurre con ningún otro agente antimicrobiano. En esta instancia. Los Plásmidos-R expresan una enzima no susceptible a la droga que se "interpone" en la vía bioquímica para reemplazar a una enzima cromosómica que sí lo es (2,3,15). Levy descubrió que "Este mecanismo de "enzima suplente" conduce a una altísima resistencia" (1).

Los tratamientos con bajas dosis de cotrimoxazol han elevado substancialmente la resistencia a trimetoprina. Un reporte revela que una enzima susceptible a la droga fue reemplazada por una segunda enzima transmitida por plásmidos, cuya susceptibilidad a trimetoprina era 20,000 veces menor que la de la primera (15).

Eritromicina: Otro mecanismo diferente rige la resistencia a Eritromicina. En este caso, ciertas modificaciones del sitio receptor de la Eritromicina interfieren con el enlace de la droga al microorganismo, lo cual se asocia con una reducción de la efectividad de la Eritromicina. Las cepas así modificadas presentan resistencia cruzada a lincomicina, otros macrólidos y estreptogramina-B (1).

El Dr. H.C. Neu, del Colegio de Médicos y Cirujanos de la Universidad de Columbia plantea que "...la mutación es el más frecuente mecanismo de modificación del sitio receptor microbiano..." (3). Puesto que la mayoría de los casos de resistencia a la Eritromicina están mediados por cromosomas en lugar de plásmidos, la tendencia a la multiresistencia con ella no es tan alta como con muchos otros agentes.

TRATAMIENTO "A CIEGAS":

La causa real más importante de la reciente ola de resistencia es el uso excesivo y el abuso de los agentes antimicrobianos (1,4). En algunos casos, el uso promiscuo de drogas se debe a un diagnóstico incorrecto, lo que inevitablemente conduce a la antibioterapia errónea.

Un ejemplo que se puede citar del empleo indebido de antibióticos es el uso flagrante de penicilina, que se ha culpado por la creciente resistencia gonocócica (5). Sin embargo, es difícil distinguir clínicamente entre uretritis gonocócica y la causada por chlamydia (6), y a penas recién se ha confirmado que las infecciones genitales por chlamydia son más frecuentes que las gonorréicas (7). Aparentemente se malgastaron muchas dosis de penicilina en el tratamiento a ciegas de cuadros de uretritis realmente causadas por chlamydia, y por ende inmune a la acción de la penicilina. De haberse efectuado los cultivos apropiados se hubiera descartado al gonococo como el germen causal e instituido un plan basado en un agente específico para chlamydia como Eritromicina. Desde el punto de vista clínico, el paciente se hubiera beneficiado más con este enfoque y, quizás al no utilizarse tanta penicilina, la resistencia gonocócica a este antimicrobiano no hubiera surgido.

AGENTE DE AMPLIO ESPECTRO = RESISTENCIA AMPLIA:

Los antimicrobianos de amplio espectro favorecen la diseminación de resistencia porque promueven las superinfecciones mediante el siguiente mecanismo:

Todos alteran la flora natural del organismo; por consiguiente, las bacterias resistentes al antimicrobiano comienzan a reemplazar a los microorganismos residentes habituales. Estas bacterias resistentes tienen entonces la oportunidad de proliferar y ocasionar una infección secundaria coexistente con la infección primaria bajo tratamiento (8).

DOSIS SUBTERAPEUTICAS:

Ciertas situaciones terapéuticas poco usuales pueden desencadenar resistencia a Eritromicina y otros antibióticos del grupo macrólido y también a la ampicilina y cloranfenicol. El contacto con dosis subinhibidoras de la droga induce resistencia a dosis más elevadas de la misma en ciertas cepas sensibles. Este fenómeno es reversible, y cuando se elimina al antibiótico retorna. Se desconoce hasta que grado esto representaría un problema en la práctica clínica (9,10). Sin embargo, el médico alerta debe cerciorarse que se administren las dosis terapéuticas apropiadas.

RESISTENCIA CRUZADA:

Cuando se usan dos antimicrobianos pertenecientes a la misma familia para tratar la misma infección, es posible que surja

resistencia a ambas drogas. Este fenómeno se denomina resistencia cruzada. Por ejemplo, un organismo resistente a una tetraciclina (salvo muy contados casos), también desplegará insensibilidad a los otros análogos de tetraciclina (11); la resistencia a Eritromicina inducirá resistencia a la lincomicina y otros macrólidos (1), y la tolerancia frente a un agente betalactámico generalmente coexiste con una resistencia a otras drogas de esa clase (1).

CRIA DE ANIMALES:

Hoy se utilizan los antimicrobianos ampliamente en alimentos de animales domésticos. Es posible que este uso de antibióticos relativamente al albedrío contribuya a diseminar la resistencia bacteriana y se torne en una amenaza a la salud del hombre (4).

"TENER O NO TENER":

La fácil adquisición de agentes antimicrobianos también facilita el surgimiento de la resistencia microbiana. En algunos países se pueden adquirir antimicrobianos sin receta médica (ejemplo Guatemala). Los pacientes de otras áreas exigen --y el médico receta-- antimicrobianos para afecciones no bacterianas como resfriados, virosis y alergias. Según lamenta Levy sobre el uso descuidado de antimicrobianos "...su disponibilidad se vuelve una cuestión de tener o no tener. Los pacientes a quienes se informa que no necesitan antimicrobianos creen que se les está negando el tratamiento correcto" (1). En vista de la elevadísima incidencia de resistencia bacteriana, los médicos deben reforzar su propia resistencia a sucumbir ante las presiones por parte de sus pacientes a recetar antimicrobianos innecesariamente.

MICROBIOS "JET-SET":

Los aviones de retropropulsión que se trasladan a velocidades vertiginosas entre continentes, también contribuyen a propagar la resistencia bacteriana. Las bacterias no precisan pasaportes, y la aparición de una cepa resistente en una localidad puede causar problemas rápidamente en otra región distante. Un ejemplo destacado lo constituyen las cepas de *N. gonorrhoea* penicilinoresistentes que primero surgieron en el Sudeste de Asia en 1976, y que ahora se encuentran diseminadas por más de 40 países alrededor del mundo (1). Esto se debe a que los pacientes infectados viajan con facilidad de un continente a otro, transportando bacterias resistentes.

RESISTENCIA GENERALIZADA A LA AMPICILINA:

"Datos recientes sobre brotes de *H. influenzae* y *shigella* resistentes a ampicilina exigen que el médico ya no dé por sentado automáticamente que se puedan tratar todas las infecciones serias con ampicilina" (17).

Desde su introducción en 1965, se ha confiado en la ampicilina para tratar una amplia gama de infecciones. Sin embargo, en años recientes la resistencia a ampicilina de microorganismos como H. influenzae, H. parainfluenzae y otros patógenos comunes incluyendo Shigella, Salmonella, E. coli y P. mirabilis se ha vuelto cada vez más frecuente.

H. influenzae Resistente a la Ampicilina: H. influenzae es uno de los gérmenes causales más importantes de meningitis, neumonía, epiglotitis, bronquitis y otitis media, que afectan al 95% de los niños menores de 5 años por lo menos una vez (12,21). La ampicilinoresistencia de H. influenzae están volviendo cada vez más habituales y porque la resistencia está surgiendo a un ritmo alarmante (12).

El Dr. S.V. Falk reporta que "Desde 1975, ha existido un incremento anual del tres al seis por ciento de cepas de H. influenzae ampicilinoresistentes, y en ciertas áreas, ésta cifra alcanza un total de hasta un 38% de resistencia" (21). Los hallazgos de Falk concuerdan con los de Thorsberry y McDougal de U.S. Center of Disease Control (Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos de América). Estos autores calculan que la proporción global de cepas de H. influenzae ampicilinoresistentes es del 18% y nos informan que la resistencia a la ampicilina de H. influenzae causante de la otitis media en niños ha alcanzado hasta el 48% en algunos lugares (12).

En base a esta alta incidencia, Thorsberry y McDougal advierten: "Ya no podemos confiar en que la ampicilina actuará contra S. pneumoniae y H. influenzae". Se han de trazar otras estrategias terapéuticas para las situaciones en que se sospeche resistencia la ampicilina (22).

Para la meningitis, la American Academy of Pediatrics (Academia Estadounidense de Pediatría) ahora recomienda que se instituya una terapia inicial con cloranfenicol adicionado de ampicilina, para luego indicar la entidad apropiada según los resultados de la prueba de susceptibilidad (22). Desafortunadamente, cepas de H. influenzae resistentes tanto a cloranfenicol como a ampicilina han emergido en puntos tan diversos como Bangkok y Gran Bretaña. Varios investigadores sugieren que la cefuroxima ofrece una alternativa terapéutica satisfactoria ante la meningitis causada por cepas resistentes a cloranfenicol y ampicilina (23).

Thorsberry y McDougal recomiendan que para la otitis media: "se puede emplear trimetoprina-sulfametoxazol, eritromicina-sulfonamida, y cefaclor en lugar de la ampicilina" (22). Un estudio reciente reporta que "se trataron 31 de un total de 35 pacientes con otitis por H. influenzae resistente con una combinación de eritromicina/sulfisoxazol y se obtuvo una impresionante respuesta clínica. En veintiséis de estos 31 casos no se había podido erradicar el H. influenzae mediante un tratamiento de ampicilina oral a las dosis recomendadas durante un promedio de diez días" (24).

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

Otras Especies de Haemophilus Resistentes a la Ampicilina: La resistencia de *H. parainfluenzae* a la ampicilina surgió por primera vez en 1976 y hoy es aún más "prevalente" que la resistencia del *H. influenzae*. Una encuesta efectuada en el Canadá calculó que la proporción de cepas de *H. parainfluenzae* resistentes en niños ambulantes era del 86%, en comparación con el 12% de *H. influenzae*. Un reporte publicado en Nueva Zelanda en 1978 muestra que la frecuencia de cepas resistentes de *H. parainfluenzae* era casi 5 veces mayor que las de *H. influenzae*. En Inglaterra (1980), se observó que la frecuencia de insensibilidad de *H. parainfluenzae* era casi 3 veces mayor que en el caso de *H. influenzae* (25). Los investigadores ahora creen que *H. parainfluenzae* puede servir de vector para diseminar la resistencia de *H. influenzae* (25).

Se ha reportado el surgimiento de cepas de *Haemophilus ducreyi* (el patógeno causal de chancroides) resistentes a la ampicilina (2,26). Se ha postulado que la resistencia de este microorganismo se debe a intercambios de plasmidios y transposones entre *H. influenzae* y *H. ducreyi* (1).

Shigella Resistente a la Ampicilina: La droga de elección para shigelosis ha sido la ampicilina, pero ahora han surgido cepas de *Shigella* ampicilinoresistentes que están ocasionando trastornos a la salud pública en ciertas partes del mundo. El 6% de las cepas bacterianas de un brote de disentería shigelósica en Bangladesh eran resistentes a la ampicilina. Los reportes de los Estados Unidos son aún más alarmantes y muestran que el 17% de *S. flexneri* y el 45% de *S. sonnei* eran ampicilinoresistentes. Se puede utilizar trimetoprima-sulfametoxazol en lugar de ampicilina para infecciones por *Shigella* (27).

Salmonella Resistente a la Ampicilina: Un simposio auspiciado por la prestigiosa Clínica Mayo en 1983 señala que: "No se recomienda la ampicilina en enteritis por *Salmonella* no tifóidica, ya que se puede desarrollar resistencia y prolongar el estado de portador" (28).

Resistencia a la Ampicilina en Enterobacteriaceae Infectantes del Tracto Urinario: Un reporte de 1982 procedente del estado de Nueva York sugiere que la ampicilinoresistencia se está elevando en infecciones por la familia Enterobacteriaceae adquiridas, ya sea en el hospital o en la comunidad. El reporte indica que el 43% de las enterobacteriaceae adquiridas en la comunidad mostraban resistencia a la ampicilina. La mayoría de los pacientes eran hombres ancianos con cuadros subyacentes, y el 90% de los aislamientos procedían del aparato urinario. Entre los organismos resistentes a la ampicilina hallados frecuentemente se contaron: *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* (29). Otro estudio parecido halló que el 40% de los gérmenes gramnegativos aislados, procedentes de la comunidad, eran resistentes a la ampicilina (30). Aproximadamente el 25% de las enterobacteriaceae ampicilinoresistentes también presentaban resistencia a la cefalotina (29). Por consiguiente "cuando se sospeche infección del aparato urinario por enterobacteriaceae de origen comunitario debe administrarse gentamicina como parte del tratamiento inicial, especialmente cuando el paciente esté gravemente enfermo" (29).

NUEVOS NIVELES DE RESISTENCIA NEUMOCOCICA A PENICILINA Y OTROS FARMACOS:

El grado de la penicilinoxresistencia entre los neumococos ha motivado a investigadores a observar que: "Ya no se justifica el uso a ciegas de penicilina sola en el manejo de infección neumocócica: siempre ha de verificarse la susceptibilidad del germen" (31).

Aunque desde 1965 se han reportado cepas neumocócicas resistentes a bajos niveles de penicilina alrededor del mundo, en 1977 se registraron ciertas entidades inmune a concentraciones mayores de 2 ug/ml. Desde entonces, se han identificado cepas con CIMs entre 2 a 10 um/ml cada vez con mayor frecuencia (31,32). Una encuesta recién efectuada en Oklahoma, Estados Unidos, por el Centro de Control de Enfermedades, reveló que el 16% de los aislamientos neumocócicos despliegan mayor resistencia a penicilina (32).

También han emergido cepas neumocócicas polirresistentes. La resistencia a drogas múltiples más común es la ausencia de susceptibilidad simultánea a penicilina y tetraciclina (32). Sin embargo, reportes recientes con ominosas conclusiones procedentes de Sudáfrica, han alarmado a muchos investigadores porque documentan cepas resistentes a todos los antimicrobianos betalactámicos, así como a tetraciclina, sulfonamidas, eritromicina, lincomicina, cloranfenicol, clindamicina, estreptomycin y rifampicina (32). Según este estudio, las infecciones ocasionadas por estas cepas se adquirieron en el hospital. La mayoría de los pacientes eran menores de dos años, habían pasado el sarampión y la neumonía, y habían recibido múltiples antimicrobianos (31-33). No se han encontrado Factores-R en los neumococos, y todavía se desconocen los mecanismos responsables de la propagación de resistencia a múltiples fármacos (33).

Puesto que ya no se puede dar por sentada automáticamente la conquista de infecciones neumocócicas con penicilina, se deben seguir otras estrategias. Las alternativas terapéuticas para meningitis neumocócicas incluyen cloranfenicol (32), y las alternativas para otras infecciones neumocócicas sistémicas incluyen eritromicina, tetraciclina, vancomicina y posiblemente rifampicina. A medida que surjan cepas polirresistentes, también se precisan datos sobre la susceptibilidad a estos agentes (31).

Ya que ofrece eficacia con mínima toxicidad, la eritromicina (I.V. en muchos casos) es a menudo la opción a la penicilina preferida para las infecciones neumocócicas sistémicas.

Organismos Gramnegativos Resistentes a los Aminoglucósidos: A menudo los aminoglucósidos constituyen la primera elección para el tratamiento de infecciones gramnegativas serias --pero están surgiendo microorganismos gramnegativos resistentes a los aminoglucósidos. Las epidemias de infecciones por cepas no susceptibles de Klebsiella, E. coli, Proteus, Serratia y P. aeruginosa ahora representan una seria amenaza a la salud en ciertos centros médicos (13,19).

Se han aplicado varias estrategias para combatir la resistencia a los aminoglucósidos. Sólo dos sistemas enzimáticos desactivan la amikacina, mientras que siete vuelven a la gentamicina y la tobramicina inservibles (34). Por este motivo, "la amikacina es claramente el aminoglucósido de elección cuando la resistencia a gentamicina sea prevalente" (34).

Además, las precauciones de tipo barrera han logrado limitar la propagación de infecciones por patógenos gramnegativos (aparte de *Pseudomonas*) resistentes a aminoglucósidos (Ver la Tabla 3). Weinstein y Kasin señalan que "En nuestra experiencia, las precauciones de tipo barrera han disminuido marcadamente la incidencia de cepas *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y probablemente...*Serratia* resistentes a aminoglucósidos" (13).

TABLA 3. PRECAUCIONES DE TIPO BARRERA CONTRA RESISTENCIA A DROGAS.

- . Habitación: Habitación de 1 ó 2 camas; ninguno de los pacientes ha de tener colocado tubos de drenaje o Foley.
- . Se han de lavar las manos al entrar y salir de la habitación.
- . Se han de usar guantes cuando se esté en contacto con todo paciente o secreción.
- . Artículos: el paciente ha de tener su propio recipiente para medir la producción de orina. Enjuáguese antes y después de usarse y colóquese Amphyl en el fondo cuando no se use. Descártense todas las secreciones en una bolsa de plástico.
- . No son necesarias batas y mascarillas.

(Adaptado de Weinstein RA, Kabins SA) (13)

Además de la resistencia frecuentemente observada, los aminoglucósidos presentan potencial para ototoxicidad y nefrotoxicidad. Por consiguiente, el papel terapéutico de los aminoglucósidos "está ahora seriamente amenazado por un estallido de nuevos antimicrobianos del tipo cefalosporina y cefamicina de muy amplio espectro, que a veces incluyen actividad contra organismos anaeróbicos y especies de *Pseudomonas*" (35). Tres de los nuevos antibióticos betalactámicos (moxalactam, cefoperazona y cefotaxima) son activos contra muchos de los organismos previamente resistentes a las drogas de esta clase, y pueden ser de utilidad en muchas infecciones causadas por patógenos gramnegativos no susceptibles a los aminoglucósidos (36).

Puesto que la infección por *Pseudomonas* está vinculada a un alto índice de mortalidad (37), la resistencia a los aminoglucósidos es de particular preocupación. Puesto que *Pseudomonas* frecuentemente exhibe amplia resistencia cruzada a

los aminoglucósidos, parece justificarse el tratamiento con Cefomonil (cefsulodin), una nueva y potente cefalosporina específica en su acción antipseudomónica. Además, Cefomonil es eficaz contra muchas cepas de Pseudomonas resistentes a gentamicina y carbenicilina.

Estafilococo aureo Resistente a la Meticilina: Se desarrolló la metilicina para detener "la plaga dorada" de infecciones por cepas de S. aureus resistentes. Escasamente un año tras la introducción de metilicina, había emergido S. aureus resistente a la metilicina (SARM). Al principio, los reportes eran esporádicos, pero la incidencia actual de SARM es suficientemente alta en el mundo entero para presentar "una amenaza significativa a la salud pública" (4).

En Europa, la proporción de SARM es del 30-50% de la población de S. aureus de algunos hospitales (38). El estudio Nacional de Infecciones Nosocomiales efectuado en los Estados Unidos reveló que la proporción de SARM se duplicó del 2.4% en 1975 al 5% en 1981 (38,39). Además, se han reportado 16 epidemias hospitalarias por SARMS en los EEUU desde 1976. La investigación de 62 epidemiólogos de hospital arrojó que el 37% de los mismos habían aislado SARM de bacteremias durante 1979 (38,30).

Los SARMS han sido responsables no sólo de infecciones de nosocomio, sino también han causado enfermedad en la comunidad. El análisis de una epidemia de SARM en Michigan, EEUU, demostró que por regla las víctimas de la infección padecían de un cuadro subyacente severo, o tenían antecedentes de adicción u hospitalización previa (39).

La resistencia a polifármacos es la norma con SARMS, aunque todas las cepas de SARM son universalmente susceptibles a la vancomicina. Por ende, muchos investigadores creen que la vancomicina "es el único agente antimicrobiano de los actualmente disponibles que se puede recomendar para tratar infecciones por SARMS serias" (38).

Sin embargo, esta droga es nefrotóxica en aproximadamente el 5% de los casos y provoca marcada neutropenia en otro 1 al 2%. Puesto que la mayoría de las cepas de SARM también son sensibles a la rifampicina, algunas autoridades sugieren terapia concomitante con vancomicina y rifampicina para tratar infecciones serias por SARMS (39,40).

MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUESPED:

Las condiciones del huésped tienen importancia clave en la lucha contra cualquier infección. El debilitamiento de los mecanismos de defensa pueden volver a un individuo particularmente susceptible a enfermedades causadas por microorganismos patógenos resistentes.

Los pacientes que corren mayor riesgo de infección caen bajo dos grupos principales: Los que tienen deficiente defensa humoral o celular y los que manifiestan alteración de las

barreras físicas contra organismos invasores (41,42). La Tabla 4 presenta algunas situaciones que pueden predisponer al individuo a infección.

TABLA 4.

FACTORES PREDISPONENTES	MOTIVO PARA MAYOR SUSCEPTIBILIDAD	TIPOS COMUNES DE INFECCION
Catéteres o implantes	Cuerpo extraño	Absceso; bacteremia
Recipientes de riñones, corazón o médula ósea	Disminución de la inmunidad celular	Neumonía, infección del tracto urinario, bacteremia
Quemaduras cutáneas extensas	Disminución de la inmunidad celular. Producción deficiente de anticuerpos	Bacteremia por <i>Pseudomonas</i> (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
Ausencia o trastorno del bazo (esplenectomía, anemia drepanocítica)	Síntesis deficiente de anticuerpos IgM.	Bacteremia y meningitis meningocócica (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)
Fallo de la médula ósea	Agranulocitosis, neutropenia	Bacteremia; neumonía, infecciones del tracto urinario.
Desórdenes malignos	Inmunidad celular reducida o ausente; neutropenia; síntesis inadecuada de anticuerpos	Bacteremia, neumonía, infección del tracto urinario

(Adaptado de Patterson PY (42))

El Dr. W. Stamm señala que los "avances médicos" pueden terminar deprimiendo las defensas del huésped: "El uso extensivo de antimicrobianos de amplio espectro a menudo elimina las bacterias comensales normales y favorece la colonización e infección por bacterias resistentes. Los esteroides, drogas citotóxicas y terapia radiactiva proporcionan un nicho para los patógenos oportunistas al debilitar los mecanismos de defensa del huésped" (43).

Los hallazgos de Stamm concuerdan con los de Feingold, quien nos advierte que la conquista de muchas enfermedades previamente fatales ahora arriesga a una población cada vez mayor. El cáncer debilita la inmunidad celular de cada vez más pacientes: el uso de drogas inmunodepresoras y citotóxicas se extiende; los procedimientos médicos invasores y la cirugía prolongada son cada vez más corrientes (41). La población con mayor riesgo incluye "...los recién nacidos y ancianos, diabéticos, pacientes con enfermedad hepática, insuficiencia renal crónica, afección cutánea crónica o cáncer y pacientes cuya enfermedad o tratamiento perturben la inmunidad" (42).

Así, deberán tomarse en cuenta no sólo el tipo de patógeno y antimicrobiano, sino también los factores imperantes en el huésped, para tratar infecciones por microorganismos resistentes a drogas. El conocimiento de los factores de riesgo descritos anteriormente ayuda a enfocar la atención sobre los pacientes más vulnerables, y por ende contribuye a controlar algunos de los peligros de la resistencia.

VI METODOLOGIATIPO DE ESTUDIO:

Ensayo Clínico.

SELECCION DEL OBJETO DE ESTUDIO:

El estudio se realizó en el Laboratorio Clínico del Hospital Infantil Juan Pablo II, donde se tomarán los resultados de los libros de los cultivos realizados.

TAMANO DE LA MUESTRA:

La muestra incluye todos los cultivos positivos según criterios standard para la interpretación clínica ampliamente conocidos, realizados e interpretados en el Laboratorio Clínico del Hospital Infantil Juan Pablo II, en el período de Julio de 1993 a Febrero de 1995.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION:

Unicamente se incluyeron todos los cultivos realizados y analizados siendo su valor clínico positivo.

VARIABLES A ESTUDIAR:

Todos los cultivos positivos según criterios standard para la interpretación clínica ampliamente conocidos:

Urocultivos: Conteos > 100,000 UFC y no más de 2 tipos de bacterias. Aunque en el caso de pacientes inmunocomprometidos se considero como criterio > 70,000 de acuerdo a la clínica.

Coprocultivos: Identificación de enteropatógenos conocidos como Shigella y Salmonella (no incluye V. Cholerae que se maneja por Dirección General de Servicios de Salud, orden ministerial por considerarse epidemia) aunque sea una colonia, otros como E. coli, Pseudomonas Sp, Klebsiella, solamente si aparece en más de 90%.

Orocultivos: > del 90 % y;

Secreciones Varias: Descartando microbiota o identificando el microorganismo que aparece en más del 90%.

RECURSOS:

- | | |
|--------------------|---|
| MATERIALES: | <ol style="list-style-type: none"> 1. Libros de resultados 2. Boleta de recolección de datos y comparación. 3. Material bibliográfico 4. Equipo de oficina. |
| FISICOS: | <ol style="list-style-type: none"> 1. Hospital Infantil Juan Pablo II. 2. Laboratorio Clínico. 3. Oficina Personal. |
| HUMANOS: | <ol style="list-style-type: none"> 1. Médicos que tomaron o indicaron los análisis microbiológicos (cultivos). 2. Químico Biólogo que realiza los análisis. |

3. Asesor y Revisor.
4. Investigador

PLAN DE TRABAJO:

Se utilizarón boletas (VER ANEXO 1) para registro de resultados con descripción del tipo de bacteria y su Sensibilidad/Antibiótica (S/A), diferenciando a los pacientes hospitalizados y de Consulta Externa. Luego se pasarón a cuadros comparativos de porcentajes (%) para su análisis.

METODO DE ANALISIS:

Se hicieron los cálculos porcentuales para luego establecer las comparaciones de S-sensibilidad y R-resistencia, para considerar las conclusiones y recomendaciones, no se utilizó ningún diseño estadístico para la comparación, ya que el análisis porcentual es la descripción directa de la capacidad de determinado antibiótico de conseguir cumplir con su propósito de utilización.

EJECUCION DE LA INVESTIGACION:

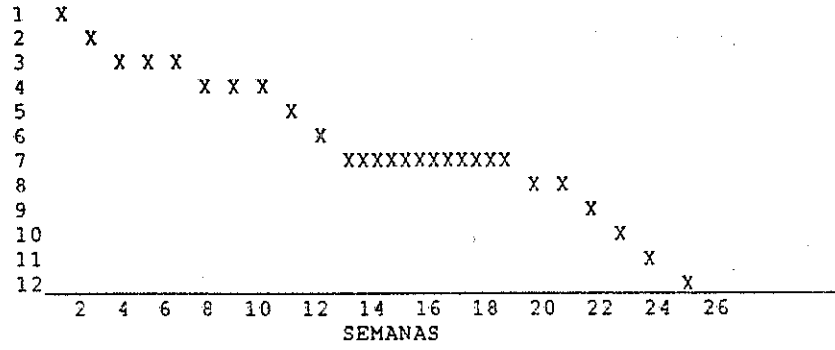
Se efectuó en base a la siguiente distribución de actividades:

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<u>ACTIVIDAD</u>	<u>TIEMPO SEMANAS</u>
1. Selección del tema	2 semanas Dic.94
2. Elección del Asesor y revisor	1 semana
3. Recopilación del material bibliográfica	3 semanas
4. Elaboración del proyecto	3 semanas En.95
5. Diseño del instrumento de recolección de datos	1 semana
6. Presentación y Aprobación del proyecto	1 semana Mar.95
7. Ejecución del trabajo de campo	8 semanas Mar-Mayo
8. Procesamiento de datos y elaboración de cuadros	2 semanas
9. Análisis de resultados	1 semana
10. Elaboración de conclusiones, recomendaciones y resumen.	1 semana
11. Presentación de resultados	1 semana
12. Aprobación de informe final	1 semana Mayo 95
TOTAL	25 Semanas

GRAFICA DE GANTT

ACTIVIDADES



VII PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS**TABLA 1**

BACTERIOLOGIA CLINICA	
HOSPITALIZADOS CONSULTA EXTERNA	
JUNIO/93-FEBRERO/95	

CULTIVOS			
NEGATIVOS		POSITIVOS	
No.	%	No.	%
1742	65.88	902	34.12
TOTAL		2,644 cultivos	

ENTE: Registro de libros de Bacteriología del Laboratorio
único del Hospital Juan Pablo II, Guatemala.

TABLA 2.

BACTERIAS AISLADAS

<u>GRAMNEGATIVO</u>	<u>CE</u>	<u>H</u>	<u>TOTAL</u>	<u>%</u>
1. E. Coli	131	37	168	18.9
2. Klebsiella	57	60	117	13.2
3. Proteus	54	26	80	9.0
4. Pseudomonas	20	26	46	5.2
5. Enterobacter	11	11	22	2.5
6. Gardnerella	12	-	12	1.3
7. Salmonella	1	9	10	1.1
8. Haemophyllus	8	2	10	1.1
9. Alcaligenes	7	3	10	1.1
10. Shigella	2	7	9	1.0
11. Acinetobacter	5	3	8	0.9
12. Citrobacter	5	2	7	0.8
13. Aeromonas	-	1	1	0.1
14. Flavobacterium	-	1	1	0.1
TOTAL			501	56.2
<u>GRAMPOSITIVO</u>	<u>CE</u>	<u>H</u>	<u>TOTAL</u>	<u>%</u>
1. S. Pyogenes	211	7	218	24.5
2. S. Aureus	37	32	69	7.7
3. S. Agalactiae	36	3	39	4.4
4. Candida A.	8	15	23	2.6
5. S. Saprophyticus	4	9	13	1.5
6. S. Pneumoniae	5	7	12	1.3
7. S. Epidermidis	5	5	10	1.1
8. Enterococo	1	1	2	0.2
9. <i>Wisseria Gonorrhoeae</i>	2	-	2	0.2
10. S. Viridans	1	1	2	0.2
11. Listeria M.	-	1	1	0.1
TOTAL			391	43.8

BACTERIAS AISLADAS
TOTAL: 892/100%

TABLA 5

TIPO DE CULTIVO - LUGAR DE AISLAMIENTO

PROORGANISMOS BACTERIAS	TIPO DE CULTIVO	ORO	URO	HEMO	COPRO	SECRECIONES VARIAS	ABSCESOS	ASPIRADO TRAQUEAL	OTROS
AM NEGATIVAS									
Sherrichia coli		141			23	4			
Shsiella		63	7	1		25		20	6
Steus		67	1	2		9			1
Sudomonas		3	4	3		32			4
terobacter		18				4			
rdnerella						12			
Smophyllus						10			
lmonella					10				
Saligenes			7			3			
iqella					9				
inetobacter		1	4			1		2	
trobacter			5	1					1
romonas						1			
svobacterium								1	1
AM POSITIVOS									
reptococcus pyogenes		216		1		1			
aphylococcus aureus		15	1	2		28	12	9	2
reptococcus agalactiae		38						1	
adida albicans			7	1	1	9	1	2	2
aphylococcus saprophyticus						8		5	
reptococcus pneumoniae		3		1		5		3	
aphylococcus epidermidis			2	1		4		1	2
terococo				1		1			
isseria Gonorrhoeae						2			
reptococcus Viridans						1		1	
steria Monocytoqueas						1			

La Tabla 1, resume la relación que hay entre cultivos positivos y negativos, donde se evidencia un 34.12% de cultivos positivos y un 65.88% de cultivos negativos según la aplicación de los criterios antes mencionados.

Como podemos observar en la Tabla 2, aparecen las bacterias aisladas separadas en dos grupos, mismos que microbiológicamente los distinguen: predominando, en los Gram negativos en pacientes de consulta externa: E. coli (131 casos), Klebsiella (57 casos) y Proteus (54 casos) y en pacientes hospitalizados: Klebsiella (60 casos), E. coli (37 casos) y Pseudomonas y Proteus (26 casos cada uno), cabe mencionar que los casos de Pseudomonas parecen sugerir un brote intrahospitalario, lo que había sido ya identificado por el Químico Biólogo y reportado en el Hospital Infantil.

En los Gram positivos, de pacientes de consulta externa predomina: S. pyogenes (Beta hemolítico del Grupo "A" de Lancefield) - (211 casos), S. aureus (37 casos) y S. agalactiae (Beta hemolítico del grupo "2" de Lancefield) - (36 casos), mientras que en pacientes hospitalizados: S. aureus (32 casos), Candida albicans (15 casos) y S. saprophyticus (9 casos), los que llaman grandemente la atención y sugieren nuevamente la necesidad de estudiar la transmisión intrahospitalaria ya que estos últimos generalmente se relacionan a ellas.

Debe además mencionarse que aunque no predominan, se aislaron bacterias como Aeromonas, Flavobacterium, Listeria y S. Viridans que son poco comunes y demuestran la calidad del trabajo microbiológico con que se procesaron las muestras.

Respecto a la Tabla 3: Susceptibilidad/Antibiótica-bacterias Gram Negativo; se hizo el análisis de sensibilidad antibiótica para estudiar la respuesta de las bacterias frente a los antibióticos usados en el tratamiento de pacientes infectados con ellas y aunque la principal utilidad y aplicación se la dará el médico tratante de los pacientes, quisiera, basada en lo usualmente observado, hacer los siguientes comentarios:

Antes que nada sugiero considerar los resultados obtenidos estableciendo prioridades según tipo de infección y edad de los pacientes para hacer el mejor uso de los antibióticos.

En caso de las Pseudomonas es usual observar el tratamiento con Amikacina y Gentamicina, y en estos resultados se observa un % mayor de resistencia (Amikacina 36% y Gentamicina 45% en caso de pacientes hospitalizados), en comparación de antibióticos como Imipenem y Ciprofloxacina que tanto en pacientes de consulta externa como hospitalizados no mostraron resistencia.

Salmonella y Shigella no parece mostrar datos contradictorios al tratamiento usual.

La mayoría de los casos de Proteus, E. coli y Enterobacter se presentaron en infecciones urinarias donde se ve usualmente tratamiento con Trimetoprim-Sulfametoxazole, Ampicilina cuya resistencia es marcadamente alta, quizá aumentada precisamente por dosis y usos inadecuados por lo que sugiero revisar la conducta habitual de tratamiento.

En el caso de Klebsiella llama la atención en el caso de pacientes hospitalizados la alta frecuencia de su aislamiento en Aspirado Traqueal y catéteres cuya sensibilidad antibiótica es preocupante ya que la sensibilidad mayor es dada en antibióticos de amplio espectro por lo que debe de tenerse cuidado en el manejo de dicha cepa pues es potencialmente patógena y con capacidad de ocasionar severos problemas intrahospitalarios.

Alcaligenes, Acinetobacter, Aeromonas, Flavobacterium, Garnereella, Citrobacter, muestran sensibilidad antibiótica y conductas esperadas según sus características naturales.

Para Haemophyllus se ha observado tratamiento con Ampicilina-Cloranfenicol y Penicilina-Gentamicina, donde cabe mencionar que la primera asociación muestra resistencia alta, mientras que en caso de Gentamicina la sensibilidad es del 100%, lamentablemente no se incluye Penicilina en ninguna de las sensibilidad antibiótica.

Como podemos observar en la Tabla 4 (susceptibilidad/antibiótica-bacterias Gram positivo); y habiendo sugerido en el comentario de la tabla 3, la consideración minuciosa de estos cuadros resta mencionar:

Quando se tratan casos de Streptococcus es usual pensar en las penicilinas, como primera elección demostrándose aquí que es importante el estudio de la sensibilidad antibiótica para cada caso pues en discrepancia con lo esperado se observan algunos casos de resistencia, sobre todo en caso de S. agalactiae (21%) y S. pneumoniae en pacientes hospitalizados (29%), debiendo mencionarse que las guías de antibioticoterapia actuales sugieren el uso de Cefadroxil que aquí se presenta mayormente sensible, pero debe cuidarse no caer en su uso más que cuando sea necesario pero no aumentar la resistencia.

Listeria Monocitogenes mostró sensibilidad en la mayoría de los antibióticos probados, así como Neisseria Gonorrhoeae.

S. epidermidis y S. saprophyticus que se esperaría sensible en la mayoría de antibióticos asociándolos a parte de la microbiota mostraron resistencia a los antibióticos usuales como Ampicilina, Tetraciclina, Eritromicina, Penicilina incluso a Amoxicilina.

S. aureus usualmente se ve tratado con Meticilina, Eritromicina, Clindamicina ó Dicloxacilina siendo la resistencia en todos los casos de 1/3 aproximado.

Candida albicans no se considero en las susceptibilidades antibióticos, por no tratarse de una bacteria.

En algunos de estos casos se incluyo discos de Trimetoprin-Sulfametoxazole por indicación del médico tratante pero en todos (Gram positivo) demostró resistencia, por lo que no se menciona, ya que tampoco es indicado para estos.

VIII CONCLUSIONES

Es importante hacer estudios de susceptibilidad antibiótica a los microorganismos, antes de iniciar los tratamientos en todos los casos que así lo permitan o para confirmar en aquellos en que es necesaria una terapia preventiva inicial.

La manera de controlar la resistencia de las bacterias a los antibióticos estriba en el uso racional y medido de los mismos.

Los patrones recomendados para tratamiento son útiles como referencia, pero siempre debe considerarse que cada ambiente, población y grupo tendrá sus características propias por lo que deberán considerarse de acuerdo a su propia experiencia y realidad para lograr efectividad.

En el caso de los microorganismos nada es rígido, puede esperarse cualquier cosa o cambio conductual así que la observación deberá ser permanente e implementar planes y sistemas de vigilancia epidemiológica.

Las bacterias aisladas más frecuentes y siendo las que predominaron en consulta externa fueron: Gram negativos - E. Coli (131 casos), Klebsiella (57 casos) y Proteus (54 casos); Gram positivos - S. Pyogenes (211 casos), S. Aureus (37 casos) y S. agalactie (36 casos). Mientras que en pacientes hospitalizados se encontraron: Gram negativas - Klebsiella (60 casos), E. Coli (37 casos) y Pseudomonas y Proteus (26 casos cada uno). Cabe mencionar que los casos de Pseudomonas como lo mencione en el análisis de los cuadros sugirieron un brote intrahospitalario el que habia sido reportado por el Químico Biólogo en el Hospital Infantil; Gram positivos - S. Aureus (32 casos) y S. Saprophyticus (9 casos).

En el análisis no se hace mención de la tabla 5 ya que esta es muy clara en mostrar el tipo de cultivo y el lugar de aislamiento, siendo los Urocultivos más frecuentes para aislar los Gram negativos y los Orocultivos para aislar los Gram positivos.

IX RECOMENDACIONES

A continuación se describen algunas tácticas propuestas por autoridades médicas:

- * Puesto que la terapia "de cobertura amplia" no sólo es ineficaz, sino que por añadidura contribuye a diseminar resistencia, ya no se pueden administrar antimicrobianos en base al "escopetazo". El clínico debe "...cultivar al agente causal, efectuar un antibiograma e instituir tratamiento con una droga a la que el microorganismo no se resiste; ésta es la única manera de combatir las cepas multiresistentes" (44).
- * La superinfección y colonización por organismos resistente muy a menudo se deben a agentes de espectro amplio. "Por consiguiente, es preferible utilizar un antimicrobiano eficaz con un espectro de actividad más limitado en lugar de una entidad de mayor espectro, siempre y cuando los factores como toxicidad y propiedades farmacológicas sea similares" (17).
- * Sería beneficioso diseñar un método de enfocar la resistencia basado en epidemiología. Thornsberry MacDougal, del Centro de Control de Enfermedades, US Disease Control, subrayan que "Los médicos que están conscientes de la morbilidad de las cepas resistentes en su comunidad, tienen mayor tendencia a tomar en cuenta la posibilidad de cepas resistentes cuando tratan a sus pacientes. Esto es particularmente importante cuando se utilice una terapia empírica" (12).

El Grupo Científico sobre Resistencia Antimicrobiana de la Organización Mundial de la Salud publicó recientemente las siguientes normas que sirven para apoyar aún más las recomendaciones anteriormente citadas: La selección del antimicrobiano debe basarse sobre pruebas o sospecha de susceptibilidad, utilizando el agente con el más limitado espectro posible, y eligiendo las dosis y rutas apropiadas para éste, por el más breve periodo de tiempo posible (45).

Agentes Antimicrobianos Establecidos vs Nuevos

Ante el aumento de la resistencia, se ha suscitado una "fiebre de oro" para introducir nuevos fármacos diseñados para eliminar organismos resistentes. Sin embargo, los expertos reconocen que las drogas nuevas no siempre constituyen la mejor elección terapéutica, y que inclusive pueden llegar a agudizar los problemas de resistencia referidos con anterioridad. Como advirtiera el Dr. L. Weinstein, Escuela de Medicina de Harvard "No hay duda que el problema de resistencia medicamentosa de los microorganismos... continuará agravándose, independientemente de cuántos compuestos antimicrobianos se produzcan" (46).

Como ilustración, el cloranfenicol, inicialmente sintetizado en 1947, ha demostrado mayor valía que muchos de los agentes más nuevos para tratar meningitis por *H. influenzae* ampicilinoresistente. La vancomicina, que se remonta a 1956, se ha convertido en una "nueva" droga de primera línea contra *S. aureus* meticilinoresistente, y la eritromicina, otro agente bien establecido, ha probado su eficacia en infecciones sistémicas por neumococos penicilinoresistentes y, en combinación con una sulfonamida; en otitis media ocasionada por *H. influenzae* ampicilinoresistente.

Una advertencia de la Clínica Mayo.

"Es importante desarrollar un escepticismo sólido contra la proliferación de agentes antimicrobianos y los muchos reclamos y contrareclamos planteados en conexión con la supuesta superioridad de los agentes nuevos... En general, es mejor familiarizarse íntimamente con unos pocos agentes antimicrobianos bien establecidos con los que se pueden combatir adecuadamente varias infecciones que tratar de emplear cada uno de los nuevos agentes que se lancen al mercado" (47).

Se hace necesaria la implementación rápida de un sistema de vigilancia epidemiológica que incluya no solo los patrones y seguimiento, si no también el control de Infecciones Intrahospitalarias.

COMENTARIOS

No aparecen los libros que corresponden a las siguientes fechas:

04/12/93 - 27/01/94
20/04/94 - 16/05/94
13/06/94 - 11/07/94

El número de cepas estudiadas no corresponde al número de cultivos positivos ya que con propósito de estudiar la sensibilidad antibiótica si dos o más cultivos del mismo paciente presentaron la misma cepa con la misma sensibilidad antibiótica se considero solamente una vez, asumiendo que es la misma y solo se aisló de diferente parte.

Se tiene información del lugar que infectaban las cepas, pero siendo este estudio sobre sensibilidad antibiótica no se menciona.

Se cuenta además con información de la sensibilidad de las bacterias a algunos antibióticos como Piperacilina, Sulfactanampicilina, Carbecilina, Kanamicina, que no aparecían en cantidad suficiente de casos para compararlos (<5%) o que no pertenecían a los standares de estudio para el tipo de bacteria sugeridos, por lo que se omitió la información (por ejemplo: Kanamicina, Imipeném, Cloranfenicol en bacterias Gram positivo) de igual manera de algunos que según criterio del Director Médico no eran utilizados en pacientes pediátricos.

En el caso de las bacterias Gram negativos se agruparon por especies ya que con fines clínico práctico es en ellos como basan el tratamiento de antibióticos.

Neisseria es un microorganismo Gram negativo y aparece entre los Gram positivo, la razón es que por ser un "coco" el tratamiento usual se asemeja más a estos por eso se coloco aquí.

Cuando hubo solo un caso solo se marco sensibilidad antibiótica, no se calculo porcentaje por no haber comparación.

X RESUMEN

En el estudio realizado sobre la sensibilidad antibiótica en bacterias más frecuentemente aisladas en el Hospital Juan Pablo II, en el período comprendido de Julio de 1993 a Febrero de 1995, se denota la manera de controlar la resistencia de las bacterias estriba en el uso racional y medido de los antibióticos.

Se investigo los patrones de Sensibilidad Antibiótica (S/A), que presentan las bacterias que se aislaron más frecuentemente en el Laboratorio Clínico Biológico del Hospital Infantil, aunque limitado el estudio (solo este hospital), se tomaron solamente los resultados con significación clínica, según patrones standard, Urocultivo 70,000 UFC; Coprocultivo si es enteropatógeno reconocido, Orocultivo 90% y secreciones varias, separando los resultados de pacientes hospitalizados y los de consulta externa, no tomando en cuenta los cultivos contaminados y los datos dudosos que no se entendían por su redacción en los libros de bacteriología del Laboratorio.

Determinando los patrones de S/A para cada una de las bacterias identificadas como las más frecuentes, incluyendo como muestra únicamente los cultivos realizados y analizados como positivos, clasificando las bacterias en Gram positivas y Gram negativas.

Notando el predominio en los cultivos los Gram negativos en pacientes de consulta externa, E. Coli, Klebsiella y Proteus y en los pacientes Hospitalizados Klebsiella, E. Coli, Pseudomona y Proteus, de estos los casos de Pseudomona fue debido a un brote intrahospitalario que se reporto en su momento.

En el caso de los Gram positivos, el reporte de consulta externa fueron; S. Pyogenes (Beta Hemolítico del Grupo "A" Lancefield), S. Aureus y S. Agalactiae (Beta Hemolítico del Grupo "B" de Lancefield), mientras que en los hospitalizados predominaron S. Aureus, Cándida Albicans y S. Saprophyticus, los que llama la atención para estudiar su modo de transmisión hospitalaria ya que estos últimos se relacionan a ellos.

Aunque no predominan, se aislaron bacterias como Aeromonas, Flavobacterium, Listerias y S. Viridans, aunque son poco comunes.

En el caso de Pseudomonas se observa una resistencia del 36% a la Amikacina y 45% a la Gentamicina en los pacientes hospitalizados en comparación con Ciprofloxacina y Imipenem no mostraron resistencia intrahospitalaria ni el consulta externa.

Salmonella y Shigella no muestran datos contradictorios al tratamiento usual. En los casos de infecciones urinarias por Proteus, E. Coli y Enterobacter tratadas con Trimetropin-Sulfametoxazole y Ampicilina la resistencia es marcadamente alta. En el caso de Klebsiella en pacientes hospitalizados es alta la frecuencia de su aislamiento en aspirado traqueal y catéteres. Para Haemophyllus el tratamiento con Ampicilina-Cloranfenicol la resistencia es alta, mientras que se observo la sensibilidad de 100% con Gentamicina.

En caso de Streptococcus siempre se piensa en Penicilinas como primera elección, observándose un 29% de resistencia en S. Pneumoniae y el 21% en S. Agalactiae, y para los casos de Listeria Monocitogenes y Neisseria Gonorrhoeae mostró sensibilidad a la mayoría de antibióticos probados.

S. Epidermidis y S. Saprophyticus mostraron resistencia a los antibióticos usuales como Ampicilina, Tetraciclina, en menor porcentaje a Eritromicina, Penicilina e incluso a Amoxicilina. S. Aureus es tratado con Meticilina, Dicloxacilina, Eritromicina, Clindamicina, siendo la resistencia en todos los casos de 1/3 aproximadamente. Cándida Albicans no se consideró por no ser bacteria.

Notando que la terapia de cobertura es amplia no solo es ineficaz, sino que contribuye a aumentar la resistencia, por lo que no debe de administrarse antibióticos en base a experiencias (escopetazo), se debe seguir con las normas adecuadas las de cultivar el agente causal, hacer un antibiograma e iniciar tratamiento con el antibiótico al que el microorganismo no sea resistente, siendo esta la manera de combatir las cepas sin que estas lleguen a crear resistencia, además se hace necesario la implementación de programas de vigilancia epidemiológica que debe incluir los patrones así como también el control de las infecciones intrahospitalarias.

XI BIBLIOGRAFIA

1. Levy SB: Microbial Resistance to antibiotics. An evolving and persistent problem. Lancet 2:83, July 10, 1982.
2. Koch AL: Evolution of antibiotic resistance gene function. Microbiol Rev 45: 355, 1981.
3. Neu HC: Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents, with particular reference to cefotaxime and other beta-lactam compounds. Rev Infec Dis 4(Suppl): S288, 1982.
4. Reynard AM: Chapter 4. Resistance to antibiotics. In: Drug Resistance & Selectivity, Mihich E(ed), Academic Press, New York, NY, 1973, p. 127.
5. Siegel MS, Perine PL: Recognizing and treating penicillin-resistant gonorrhea. Drug Ther 8: 107, 1978.
6. Benes S, McCormack WM: Recognizing and treating chlamydial infections. Drug Ther 10:55, 1980.
7. Holmes KK, Stamm WE: Chlamydial genital infections: A growing problem. Hosp Pract 14: 105, 1979.
8. Paterson PY: Chapter 1. Introduction to infectious diseases. In: The Biological and Clinical Basis of Infectious Diseases, Youmans GP et al, W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA, 1975, p.1.
9. Corcoran J: Chapter 44. Molecular biology of sensitivity and resistance to antimicrobial agents. In: The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases, Youmans GP et al, W.B. Saunders, Co., Philadelphia PA 1975, p.721.
10. Davies J, Smith DI: Plasmid-determined resistance to antimicrobial agents. Ann Rev Microbiol 32: 469, 1978.
11. Cunha BA et al: The tetracyclines. Med Clin North Am 66: 293, 1982.
12. Thornsberry C, McDougal LK: Ampicillin-resistant Haemophilus influenzae. 1. Incidence, mechanism, and detection. Postgrad Med 71: 133, 1982.
13. Weinstein RA, Kabins SA: Strategies for prevention and control of multiple drug-resistant nosocomial infection. Am J Med 70: 449, 1981.
14. Datta N: Chapter 3 Transmissible antibiotic resistance. In: Current Antibiotic Therapy, Geddes AM, Williams JD (eds), Churchill Livingstone, Edinburgh, England, 1973, p. 31.
15. Grieco MH: Antibiotic resistance. Med Clin North Am 66: 25, 1981.

16. Willetts N: Sites and systems for conjugal DNA transfer in bacteria. In: Molecular Biology, Pathogenicity and Ecology of Bacterial Plasmids, Levy et al (ed), Plenum Press, New York, NY, 1981, p. 207
17. Gardner P: Antimicrobial drug therapy in pediatric practice. Ped Clin North Am 21: 617, 1974.
18. Henehan J: Penicillin gets some help against resistant pathogens. JAMA 248: 2427, 1982.
- 18A. Gramajo, Annabella B. de, Gramajo, J. M. Resistencia Antimicrobiana. Informe de Investigación, presentada en Instituto de Investigación y Mejoramiento Educativo (IIME), USAC, Guatemala, Enero de 1995.
19. Ristuccia AM, Cunha BA: The aminoglycosides. MED CLIN NORTH AM 66: 303 1982.
20. Bartlett JG: Chloramphenicol. Med Clin North Am 66: 91, 1982.
21. Falk VS: Ampicillin-resistant H. flu. Wis Med J 79: 10, 1980.
22. Thornsberry C, McDougal LK: Ampicillin-resistant Haemophilus influenzae.2. Therapeutic considerations. Postgrad Med 71: 149, 1982.
23. Macmahon P et al: Haemophilus influenzae type b resistant to both chloramphenicol and ampicillin in Britain. Br Med J 284: 1229, 1982.
24. Schwartz R et al: The increasing incidence of ampicillin-resistant Haemophilus influenzae. JAMA 239: 320, 1978.
25. Scheifele DW et al: Characterization of ampicillin-resistant Haemophilus parainfluenzae. Antimicrob Agents Chemoter 21: 734, 1982.
26. Brunton JL et al: Plasmid-mediated ampicillin resistance in Haemophilus ducreyi. Antimicrob Agents Chemoter 15: 294, 1979.
27. Yunus M et al: Clinical trial of ampicillin v. Trimethoprim-sulphamethoxazole in the treatment of Shigella dysentery. J. Trop Med Hyg 85: 195, 1982.
28. Wright AJ, Wilkowske CJ: The penicillins. Mayo Clin Proc 58: 21, 1983.
29. Klingman K, Mylotte JM: Ampicillin and cephalothin susceptibility of community-acquired enterobacteriaceae. NY State J Med 82: 1801, 1982.
30. Lynch JM et al: Gram-negative bacteremias. Analysis of factors for clinical assessment of gentamicin resistance. Arch Inter Med 141: 582, 1981.

31. Jacobs MR: Emergence of multiply resistant pneumococci. N Engl J Med 299: 735m 1978.
32. Ward J: Antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae: Clinical and epidemiologic aspects. Rev Infect Dis 3: 254, 1981.
33. Zigelboim S, Tomasz A: Multiple antibiotic resistance in South African strains of Streptococcus pneumoniae: Mechanism of resistance to beta-lactam antibiotics. Rev Infect Dis 3: 267, 1981.
34. Edson RS, Keys TF: The aminoglycosides. Mayo Clin Proc 58: 99, 1983.
35. Bailey RR: The aminoglycosides. Drugs 22: 321, 1981.
36. Preston DA: Differences Among moxalactam, cefoperazone, and cefotaxime in activity against multiple-antibiotic-resistant gram negative bacteria. Rev Infect Dis 4 (Suppl) 3516, 1982.
37. Gillett AP: Antibiotics against pseudomonas. J Antimicrob Chemother 9 (Suppl): 41, 1982.
38. Thompson RL et al: In vitro activity of N-formidoyl thienamycin and other beta-lactam antibiotics against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 21: 341, 1982.
39. Antibiotic-resistant staphylococci. Inf Dis Alert 1: 7, Oct, 15, 1982.
40. Locksley RM et al: Multiply antibiotic-resistant Staphylococcus aureus: Introduction, transmission, and evolution of nosocomial infection. Ann Int Med 97: 317, 1982.
41. Feingold DS: Hospital Acquired changes, infections.
42. Paterson PY: Chapter 43. Infection in the compromised host. In: The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases, Youmans GP et al, W.B.Saunders Co., Philadelphia, PA, 1975, p. 701.
43. Stamm WE: Nosocomial Infections: Etiologic N Engl J Med 283: 1384, 1970, challenges. Hosp Pract 16: 75, 1981.
44. Watanabe T: Infectious drug resistance. Sci Am 217: 19, 1967.
45. World Health Organization Scientific Working Group on Antimicrobial Resistance: Control of antibiotic-resistant bacteria: Memorandum from a WHO meeting. Am J Hosp Pharm 41: 1329, 1984.

46. Weinstein L: Infectious disease, 1982. State of the art Clin Ther 4: 340, 1982.
47. Wilkowske CJ, Hermans PE: General principles of antimicrobial therapy. Mayo Clin Proc 58:6, 1983.
48. J.P. Sanford, MD et. al. Guide to Antimicrobial Therapy Edit. The Sanford (Smith Kline Beechan), 1994.
49. Nicoletti, V.M. Nicolosi. Diccionario de bacteriología Humana. Centro de Documentación Científica Menarini, 1990
50. J.M. Flores Osorio. Construcción y Apropiación de Problemas. Instituto de Investigaciones y Mejoramiento Educativo -IIME-, USAC, 1992.
51. L. Weinstein, MD. "La resistencia a los antimicrobianos define nuevamente su empleo". Publicación Científica ABBOTT, 1982

