

**RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD MICROBIANA EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO CON BASE EN LOS
RESULTADOS DE HEMOCULTIVOS Y UROCULTIVOS DE ENERO DEL 2009 A
JUNIO DEL 2009**

**EDGARDO ANDRES CORTES
FERNANDO ANDRES LEITON
VICTOR MANUEL SALAZAR**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA, HUILA
2009**

**RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD MICROBIANA EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO CON BASE EN LOS
RESULTADOS DE HEMOCULTIVOS Y UROCULTIVOS DE ENERO DEL 2009 A
JUNIO DEL 2009**

**EDGARDO ANDRES CORTES
FERNANDO ANDRES LEITON
VICTOR MANUEL SALAZAR**

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar el titulo de Medico y
Cirujano**

**Asesor:
DOLLY CASTRO BETANCOURTH
Enfermera Jefe Magister en Epidemiologia**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA, HUILA
2009**

Nota de aceptación

Firma del presidente del Jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, 1 diciembre de 2009.

DEDICATORIA

Dedicamos este proyecto a nuestras familias y amistades las cuales nos ayudaron con su apoyo incondicional a ampliar nuestros conocimientos y estar más cerca de nuestras metas profesionales.

Queremos dedicarle este trabajo a Dios que nos ha dado la vida y fortaleza para terminar este proyecto de investigación, a nuestros padres por estar ahí cuando más los necesitamos; a nuestros profesores por asesorarnos y compartir sus conocimientos.

Fernando Andrés

Víctor Manuel

Edgardo Andrés

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

A Dios por otorgarnos la sabiduría y la salud para terminar nuestro proyecto. Nuestros padres, por el apoyo incondicional que nos dieron a lo largo de la carrera.

A todas las directivas de la Universidad Surcolombiana y el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, por su apoyo y colaboración para la realización de esta investigación.

A la Doctora Sandra Gualteros y a la docente Dolly Castro Betancourth por su asesoría y dirección en el trabajo de investigación.

Y a todas aquellas personas que de una u otra forma, colaboraron o participaron en la realización de esta investigación, hacemos extensivos nuestros más sinceros agradecimientos.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	14
1. ANTECEDENTES	16
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
2.1 FORMULACION DEL PROBLEMA	26
3. JUSTIFICACION	27
4. OBJETIVOS	29
4.1 OBJETIVO GENERAL	29
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	29
5. MARCO TEORICO	30
5.1 DESCRIPCIÓN DE LOS PATÓGENOS INTRA HOSPITALARIOS RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS	34
5.1.1 <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina (MRSA)	34
5.1.2 <i>Acinetobacter baumani</i>	36
5.1.3 <i>Enterococcus sp</i>	37
5.1.4 <i>Pseudomonas aureginosa</i>	39
5.1.5 <i>Candida albicans</i>	41
5.1.6 <i>Escherichia coli</i>	41
5.1.7 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	44

<i>Staphylococcus epidermidis</i>	46
6. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	49
7. DISEÑO METODOLOGICO	51
7.1 TIPO DE ESTUDIO	51
7.2 POBLACION Y MUESTRA	51
7.3 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	51
7.4 INSTRUMENTO PARA RECOLECCION DE DATOS	52
7.5 FUENTES DE INFORMACIÓN	52
7.6 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	52
7.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS	52
8. RESULTADOS	54
9. DISCUSION	67
10. CONCLUSIONES	69
11. RECOMENDACIONES	71
BIBLIOGRAFÍA	72
ANEXOS	78

LISTA DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1. Operacionalización de variables	49
Tabla 2. Resistencia y sensibilidad de <i>Pseudomona Aeruginosa</i> en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2009 a junio del 2009	55
Tabla 3. Resistencia y sensibilidad de <i>Klebsiella Pneumoniae</i> en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero del 2009 a junio del 2009	57
Tabla 4. Resistencia y sensibilidad de <i>Staphylococcus Epidermidis</i> en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero del 2009 a junio del 2009	59
Tabla 5. Resistencia y sensibilidad de <i>Staphylococcus Aereus</i> en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero 2009 a junio del 2009	61
Tabla 6. Resistencia y sensibilidad de <i>Escherichia Coli</i> en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero del 2009 a junio del 2009	63
Tabla 7. Resistencia y sensibilidad de <i>Acinetobacter Baumanii</i> en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero del 2009 a junio del 2009	65

LISTA DE GRAFICAS

	Pág.
Grafico 1. Perfil de resistencia y sensibilidad de <i>Pseudomona Aeruginosa</i> en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2009 a junio del 2009	54
Grafico 2. Perfil de resistencia y sensibilidad de <i>Klebsiella Pneumoniae</i> en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero del 2009 a junio del 2009	56
Grafico 3. Perfil de resistencia y sensibilidad de <i>Staphylococcus Epidermidis</i> en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero del 2009 a junio del 2009	58
Grafico 4. Perfil de resistencia y sensibilidad de <i>Staphylococcus Aereus</i> en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero 2009 a junio del 2009	60
Grafico 5. Perfil de resistencia y sensibilidad de <i>Escherichia Coli</i> en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero del 2009 a junio del 2009	62

Grafico 6. Perfil de resistencia y sensibilidad de *Acinetobacter Baumannii* en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero del 2009 a junio del 2009

64

ANEXOS

	Pag.
Anexo A. Instrumento para la recolección de datos de resistencia y sensibilidad microbiana en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.	79
Anexo B. Presupuesto.	81
Anexo C. Cronograma de actividades.	83

RESUMEN

El presente trabajo incluye los siguientes objetivos: determinar el perfil de gérmenes de alto impacto epidemiológico, describir los perfiles de resistencia antimicrobiana y describir los perfiles de sensibilidad microbiana. Es un estudio clínico retrospectivo, transversal, descriptivo, en la que se evaluará el estado actual de la resistencia y sensibilidad microbiana de los siguientes gérmenes: *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aureginosa*, *Staphylococcus S.P*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo con base en los resultados de hemocultivos y urocultivos en el periodo de enero del 2009 a junio del 2009.

De un total de 9 gérmenes que se recolectaron de la base de datos del servicio de microbiología, se encontro que las bacterias como *Pseudomonas aureginosa* y *Acinetobacter baumannii* presentan una mayor resistencia a los diferentes antibioticos establecidos para cada germen, para *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* evidencian una menor resistencia con los antibioticos utilizados para los respectivos gérmenes.

Palabras clave: resistencia bacteriana y sensibilidad bacteriana

ABSTRACT

The present work includes the following objectives: Determining germs's profile of high epidemiologic impact, describing the profiles of antimicrobial resistance and describing the profiles of microbial sensibility. It is a clinical retrospective, transverse, descriptive study, in the one that will evaluate the present condition of resistance and the following germs' microbial sensibility itself: *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aureginosa*, *Staphylococcus S.P*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* at the Teaching Hospital on the basis of the results of hemocultures and cultures of urine samples in the period understood of January of the 2009 to June of 2009. Of a total of 9 germ that were gathered of the data base of the service of microbiology, that met than the germs like *Pseudomonas aureginosa* and *Acinetobacter baumannii coli*, *Staphylococcus* present a bigger resistance to the different antibiotics established for each germ, to *Escherichia aureus* and *Staphylococcus epidermidis* it is demonstrated a minor resistance with the antibiotics used for the respective germs.

Key words: resistance and sensibility microbial

INTRODUCCION

La resistencia bacteriana es un fenómeno biológico natural, considerado un problema mundial de salud pública en los últimos 50 años, debido principalmente al uso inadecuado de los antibióticos: por que con esto se favorece la multiplicación de microorganismos resistentes y al mismo tiempo, la supresión de los susceptibles, haciendo más difícil el tratamiento de las infecciones. La vigilancia de la resistencia bacteriana es fundamental para proponer medidas sobre el uso racional de los antibacterianos y controlar así el desarrollo de la resistencia en todo el mundo.

Una cepa resistente se define como aquella que es capaz de multiplicarse en presencia de concentraciones mayores que las alcanzadas con dosis terapéuticas. En general, todos los mecanismos de resistencia pre-existen o se modifican en la naturaleza, ya sea por transferencia de genes de resistencia o por mutaciones, que pueden localizarse en el cromosoma bacteriano o en plasmidios. El fenómeno de la resistencia bacteriana es muy dinámico: tiene múltiples causas donde la más importante ha sido el uso y abuso de los agentes antimicrobianos; sin embargo, el relajamiento en la prácticas de control de infecciones, el aumento del uso de dispositivos y procedimientos médicos invasores y hospederos más susceptibles también han jugado un rol importante en el último tiempo. La consecuencia más importante de la resistencia bacteriana es el fracaso de la terapia antimicrobiana con el consiguiente aumento de la morbi-mortalidad y aumento en los costos. En los Estados Unidos de América se calcula un gasto anual como consecuencia de la resistencia bacteriana, de aproximadamente 4 billones de dólares.

En Colombia actualmente se organizo un grupo para el control de la resistencia bacteriana que se lleva a cabo desde el año 2002, El Grupo Para el Control de la Resistencia Antimicrobiana en Bogotá (GREBO) propone una estrategia global, que permite conocer el comportamiento de la resistencia antimicrobiana en el tercer nivel de atención de los hospitales incluidos y a partir de ello, generar acciones que permitan minimizar el impacto de la misma.

Estos hospitales están integrados en una red, con criterios unificados de selección de antimicrobianos, colección de información, análisis y diseminación de la misma. La factibilidad de estar involucrado en la red, implica el disponer de recursos propios al interior de los hospitales, para financiar la vigilancia epidemiológica, y por lo mismo, disponer de un comité de infecciones y de un laboratorio que realice procedimientos estándares con control de calidad, que garanticen la validez de sus resultados.

Así con este trabajo nuestro objetivo es analizar el patrón de resistencia y sensibilidad de los microorganismos aislados en urocultivos y hemocultivos de la base de datos del servicio de microbiología del Hospital Universitario Hernando Moncaleno Perdomo en el periodo comprendido de enero 2009 a junio del 2009. Para esto presentamos primero el patrón de resistencia de los microorganismos mas frecuentes: *Escherichia Coli*, *Staphylococcus Aereus*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomona Aeruginosa*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Acinetobacter Baumonii*. Luego el de las cepas de *Staphylococcus Aereus* resistente a oxacilina, *enterococcus* y *staphylococcus aereus* resistente a vancomicina; y tambien la resistencia de otros microorganismos frente a los antibióticos de reserva: imipenem, vancomicina y cefalosporinas de tercera y cuarta generación.

1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

La inducción de medicamentos que atacan las bacterias revolucionó la medicina en el siglo pasado, con el descubrimiento de la penicilina, por el doctor Alexander Fleming, quien en 1929 observó que un cultivo de *Penicillium Notatum* producía una sustancia que inhibía el crecimiento de estafilococo aureus, esta fue la primera arma para combatir las bacterias, desde ese entonces se inicia la constante lucha de la bacteria para escapar de estos agentes agresores, es por ello que desde aquel entonces, desde su invención y hasta el año de 1940 donde Abraham and Chain describieron la primera enzima capaz de hidrolizar la penicilina en la bacteria *E.coli*^{1,2} desde este primer reporte de resistencia, se han reportado en los siguientes años un alarmante ascenso en la resistencia de las bacterias a diferentes antibióticos, afectando en gran medida la morbilidad y mortalidad de diferentes patologías.

Después de este reporte se han reportado otros casos de resistencia a la penicilina en diferentes países, en Australia se reporto el primer caso en 1967, en Nueva Guinea en 1969, en Sur África en 1977^{3,4}.

La gran implicancia que ha tenido la resistencia de *Streptococcus Pneumoniae*; solo en Estados Unidos se han reportado alrededor de 3000 casos en meningitis por esta causa, 50.000 causas de bacteremia, 125.000 hospitalizados por neumonía, y alrededor de 7.000.000 casos de otitis media^{5,6} y a pesar de recibir un tratamiento adecuado la mortalidad puede llegar a un 40% para bacteremia, y un 55% para meningitis, debido a esto los costos en el manejo de las

¹ Abraham EP, Chain E. Enzyme from bacteria able to destroy penicillin. Nature 1940; 146:837.

² Tenover FC, Hughes JM. The challenges of emerging infectious diseases: development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. JAMA 1996; 275:300–304.

³ Caputo GM, Appelbaum PC, Liu HH. Infections due to penicillin-resistant pneumococci: clinical, epidemiologic, and microbiologic features. Arch Intern Med 1993;153:1301-7.

⁴ Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM, et al. Emergence of multiply resistant pneumococci. N Engl J Med 1978;299:735-40.

⁵ Defining the Public Health Impact of Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Report of a Working Group.

⁶ Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliott JA, Facklam RR. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. JAMA 1994;271:1831-5.

enfermedades solo causadas por *S. Pneumoniae* están en el orden de los \$100 millones a \$30 billones por año ⁷ este problema solo se presenta para este germen.

Si miramos la resistencia que tiene la neumonía adquirida en comunidad en Estados Unidos y analizamos cada grupo de antibióticos usados, encontramos que la resistencia para penicilina en los años 90's era alrededor de un 40%, teniendo un comportamiento estable después del 2000 hasta hoy, ^{8,9} encontrando una resistencia del 16% y una resistencia intermedia del 21%,¹⁰ se encuentra que la resistencia se presenta cuando probablemente la Concentración Mínima Inhibitoria es de (CMI) es $\geq 4 \mu\text{g}$ por mL.⁹

Para fluoroquinolonas (ofloxacina) para *S. Pneumoniae* el porcentaje de resistencia en los Estados Unidos es de alrededor de un 0,5%⁸

En Colombia la situación es parecida de 269 (99,6%) aislamientos de *S. pneumoniae* fueron susceptibles a gatifloxacino y moxifloxacino; y para levofloxacino y ofloxacino la resistencia del 1,5% y 8,9%, respectivamente. El 15,9% de *S. pneumoniae* tuvo una concentración inhibitoria mínima 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ frente a ciprofloxacino ¹¹

El *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, llamado SARM, tiene una gran importancia ya que desde su primer reporte en 1960¹², que luego siguió con el primer caso de SARM resistente a gentamicina¹³, y de hoy se extendió a varios

⁷ Phelps CE. Bug/drug resistance: sometimes less is more. *Med Care* 1989;27:194-20).

⁸ Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus Pneumoniae* 1998.

⁹ Rodvold KA. *J Manag Care Pharm.* 2009 Mar;15(2 Suppl):S5-11.

¹⁰ Critchley IA, Brown SD, Traczewski MM, Tillotson GS, Janjic N. National and regional assessment of antimicrobial resistance among community-acquired respiratory tract pathogens identified in a 2005-2006 U.S. Faropenem surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(12):4382-89.

¹¹ Marilyn Hidalgo, y col ;Perfiles de resistencia a fluoroquinolonas en aislamientos clínicos de cocos Gram positivos provenientes de hospitales colombianos, 1994-2004; *Biomédica* 2008;28:284-94.

¹² Stewart GT, Holt RJ. Evolution of natural resistance to the newer penicillins. *British Medical Journal*;1963;5326:308-11

¹³ Perceval AA, McLean J, Wellington CV. Emergence of gentamicin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Med J Aust.* 1976;2:74.

países entre los que se encuentran Estados Unidos¹⁴, seguido de publicaciones donde su incidencia ha ido creciendo notablemente, conociéndose que la resistencia en los Estados Unidos es del 59%¹⁵ en Canadá representa el 21.9%¹⁶.

En Colombia este porcentaje se haya alrededor de 26,8 %¹⁷ pero porque es importante esta bacteria, es debido a que el *Staphylococcus aureus* es la cepa más común en los aislamientos, y al ser un SARM quiere decir que es resistente a todos los beta lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenicos) y la única opción de tratamiento efectivo es la vancomicina^{18,19} esto genera un gran costo epidemiológico y económico²⁰ además del impacto sobre el uso de antibióticos en pacientes ambulatorio¹⁵ Los factores de riesgo que se asocian a la adquisición de esta cepa se atribuido a el uso de antibióticos, la estancia prolongada en el hospital, enfermedad subyacente, severidad de la enfermedad, y la alteración de las barrera físicas corporales cuando se usan los catéteres foley, tubos y líneas centrales^{21,22,23}, pero sin duda las dos causas de mayor riesgo son el uso de antibióticos y la transmisión paciente – paciente en la cual entra a jugar un papel importante el lavado de manos²⁴.

Uno de las causante de resistencia, pero en bacterias gram negativas, es la resistencia a la fluoroquinolonas en la *Neisseria gonorrhoeae*, reportándose el primer caso de resistencia en 1992 en Australia²⁵, en el Reino Unido el primer

¹⁴ Barrett FF, McGehee RF, Finland M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital. Bacteriologic and epidemiologic observations. *N Engl J Med* 1968; 279:441–448.

¹⁵ Moran GJ, y col. Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. *N Engl J Med* 2006; 355: 666-74

¹⁶ Zhanel GG, y col :Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in intensive care units in Canada: Results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) study (2005-2006). *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008 May;19(3):243-9.

¹⁷ Jorge Alberto Cortes, y col: Implicaciones en Salud Pública de *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente Adquirido en la Comunidad en Bogotá, Colombia: *Rev. salud pública* vol.9 no.3 Bogotá Julio 2007.

¹⁸ Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992;257:1064–73.

¹⁹ Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science*1994;264:388–93.

²⁰ Chaix C, and col . Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost-benefit analysis in an intensive care unit. *JAMA* 1999;282:1745–51.

²¹ Solberg CO. Spread of *Staphylococcus aureus* in hospitals: causes and prevention. *Scand J Infect Dis* 2000;32:587–95.

²² Graffunder EM, and col. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother*2002;49:999–1005.

²³ Herwaldt LA. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital setting. *Am J Med* 1999;106:11S–18S, 48S–52S.

²⁴ Pittet D, and col .Effectiveness of a hospital-wide program to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Program.* *Lancet* 2000;356: 1307–12.

²⁵ Tapsall JW, Shultz TR, Lovett R, Munro R. Failure of 500 mg ciprofloxacin therapy in male urethral gonorrhoea. *Med J Aust.*1992;156(2):143.

caso fue reportado en 1994²⁶ y en Estados Unidos en 1995²⁷, desde entonces ha tenido un aumento en el reporte de casos a nivel mundial de aumento de la resistencia a la fluoroquinolonas lo cual ha hecho cambiar su tratamiento de primera línea²⁸, un estudio hecho en Francia muestra que la resistencia en el 2004 para la fluoroquinolonas es del 30%²⁹, en Alemania llega a estar en un 48%³⁰, y la situación es más preocupante en Austria donde la resistencia alcanza un 59%³¹, en América según los reportes de la CDC en Estados Unidos la resistencia ha tenido un ascenso en la resistencia en los últimos años siendo en el 1990 del menos del 1%, en el 2002 del 2,2%, en el 2003 del 4,1%, en el 2004 del 6,8%, en el 2005 el fue del 9,4%, y en el 2006 hasta junio eran del 13,3%^{32,33,34}.

Otra situación que preocupa en el medio es la creciente resistencia a algunas enterobacterias, como la *E. coli* y la *Klebsiella pneumoniae*, ya que estos organismos son responsables de un número importante de infecciones intrahospitalarias como la neumonía nosocomial, infecciones urinarias, infecciones en el sitio operatorio, y bacteremias, entre otras patologías, ya que han adquirido betalactamasas de espectro extendido conocido como (ESBL)^{35,36}, desde la primera notificación de resistencia en 1983³⁷, se han reportado cerca de 1,300 artículos, de los cuales se reportan resistencia en más de 30 países, lo cual refleja la importancia y su gran distribución a nivel mundial; en Europa los primeros reportes fueron en Alemania³⁸, e Inglaterra³⁹, en Francia el primer reporte fue en

²⁶ Birley H, and col. High level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Genitourin Med.* Aug 1994;70(4):292–3.

²⁷ Fluoroquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae* – Colorado and Washington, 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1995;44(41):761–4.

²⁸ David Farhi, and col. The rise of fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: *Swiss Med Wkly.* 2008 Apr 19;138(15-16):223-4.

²⁹ Farhi D, and col. Increasing rates of quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Paris, France. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(6):818–21.

³⁰ Enders M, and col. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from the Stuttgart and Heidelberg areas of southern Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(5):318–22

³¹ Uthman A and col. High-frequency of quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Austria with a common pattern of triple mutations in *GyrA* and *ParC* genes. *Sex Transm Dis.* 2004;31(10):616–8.

³². Increases in Fluoroquinolone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Among Men Who Have Sex with Men United States, 2003, and Revised Recommendations for Gonorrhea Treatment, 2004: April 30, 2004 / 53(16):335-338.

³³ CDC. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2002 Supplement: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Annual Report 2002. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 2003.

³⁴ Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006: Fluoroquinolones No Longer Recommended for Treatment of Gonococcal Infections: April 13, 2007 / 56(14):332-336

³⁵ Harada S, and col. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy: *Korean J Lab Med.* 2008 Dec;28(6):401-12

³⁶ Paterson and col. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update: *Clin Microbiol Rev.* 2005 Oct;18(4):657-86.

³⁷ David L. and col. Extended-Spectrum-Lactamases: a Clinical Update; *clinical microbiology reviews*, Oct. 2005, p. 657–686

³⁸ Knothe, H, and col. Transferable resistance to cefotaxime, ceftaxime, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 11:315–317.

³⁹ Du Bois, and col. Derived extended-spectrum beta-lactamases: relationship between selection, structure and function. *J. Antimicrob. Chemother.* 35:7–22.

1986, y su aumento ha sido dramático ya que en 1990 el 25 al 35% de la *Klebsiella pneumoniae* eran productoras de ESBL⁴⁰, un adecuado control de esta bacteria a permitido una reducción al 19,7% en 1996, y de un 7,9% en el 2000⁴¹.

En Estados Unidos el primer reporte fue en 1988⁴², y desde entonces estudios reportan una resistencia del 6,1% entre los años 1998 al 2002.

En Sur África hay reportes de una resistencia del 36.1% a *Klebsiella pneumoniae*⁴³. En Australia desde su primer reporte entre 1986 y 1988⁴⁴, se ha detectado una resistencia ESBL del 5% en *Klebsiella pneumoniae*⁴⁵. En Asia desde su primer reporte en China en 1988⁴⁶, se reporta actualmente una resistencia ESBL del 38,3 para *Klebsiella pneumoniae*⁴⁷. En América Latina diferentes estudios muestran una resistencia que puede ir del 30 al 60% en los países de Colombia, Brasil, Venezuela^{48,49,50,51,52}.

El *Acinetobacter baumannii* resistente a los carbapenem, es otra complicación de la creciente resistencia a los antibióticos, el *Acinetobacter baumannii* es un bacilo gram negativo, que tiene grandes posibilidades para sobrevivir en ambientes

⁴⁰ Marty, L., and col. Surveillance of multiresistant bacteria: justification, role of the laboratory, indicators, and recent French data. *Pathol. Biol. (Paris)* 46:217–226.

⁴¹ Albertini, and col. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLE) in Northern France: a five-year multicentre incidence study. *J. Hosp. Infect.* 2002. 52:107–113

⁴² Jacoby, G. A., A. A. Medeiros, T. F. O'Brien, M. E. Pinto, and H. Jiang. 1988. Broad-spectrum, transmissible beta-lactamases. *N. Engl. J. Med.* 319: 723–724

⁴³ Bermudes, and col. Molecular epidemiology of an outbreak due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria in a French hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 16:523–529.

⁴⁴ Mulgrave, L. 1990. Extended broad-spectrum beta-lactamases in Australia. *Med. J. Aust.* 152:444–445.

⁴⁵ Bell, J. M. and col. Prevalence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: regional results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–99). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2002. 42:193–198.

⁴⁶ Jacoby, and col. Broad-spectrum, transmissible beta-lactamases. *N. Engl. J. Med.* 1988;319:723–724.

⁴⁷ Yu Y, and col. Epidemiological and antibiotic resistant study on extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Zhejiang Province. *Chin Med. J. (Engl.)* 2002; 115:1479–1482.

⁴⁸ Mendes, and col. Evaluation of the in vitro activity of 9 antimicrobials against bacterial strains isolated from patients in intensive care units in Brazil: MYSTIC Antimicrobial Surveillance Program. *Braz. J. Infect. Dis.* 2000; 4:236–244.

⁴⁹ Otman, and col. An outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* species in a neonatal intensive care unit in Brazil. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2002;23:8–9.

⁵⁰ Pfaller, and col. Multicenter evaluation of the antimicrobial activity for six broad-spectrum beta-lactams in Venezuela: comparison of data from 1997 and 1998 using the Etest method. Venezuelan Antimicrobial Resistance Study Group. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1999;35:153–158.

⁵¹ Sader, and col. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates in Latin America: results from SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–98). *Braz. J. Infect. Dis.* 2002; 4:245–254.

⁵² Sader, and col. Antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from patients in Latin American medical centers with a diagnosis of pneumonia: analysis of results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997). SENTRY Latin America Study Group. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1998; 32:289–301

difíciles y es capaz de persistir en ambientes hospitalarios, una de las características de esta bacteria es que son comunes en pacientes en estado crítico y en aquellos pacientes con exposición extensa a los antibióticos^{53, 54}, el *Acinetobacter baumannii* multiresistente, desde su primer brote reportado en Estado Unido en septiembre de 1991⁵⁵, ha emergido y a sido causante en Estados Unido de infecciones del torrente sanguíneo de cerca del 2% del total de infecciones adquiridas en hospitales y del 6% de las neumonías asociadas a ventilador mecánico entre 1992 y 1997 en Estado Unidos⁵⁶, en América Latina alcanza el 5,3% de todos los casos de bacteremias nosocomiales^{57, 58}, más recientemente reportes hechos en Europa y América Latina, la resistencia del *Acinetobacter* a carbapenem es de 30%, y en Estados Unidos es de 5 -10%⁵⁹.

En Colombia la situación es preocupante debido a creciente número de casos de resistencia a *Acinetobacter baumannii* en unidad de cuidados intensivos en Bogotá, ya que ha ido aumentando paulatinamente la resistencia a diferentes fármacos, como el imipenem, el pasó de 10,5% en 2001 a 54,3% en 2005⁶⁰.

El *Enterococcus* es otra bacteria gram negativa causante de gran número de patologías, esta forman parte de la flora normal del tracto gastrointestinal humano y del tracto genital de la mujer⁶¹, pero es el *Enterococcus faecium* el que tiene importancia clínica ya que esta cepa se volvió resistente a vancomicina debido al uso masivo de está droga en el tratamiento de infecciones nosocomiales por *S aureus* multiresistentes⁶², el primer caso fue reportando en 1986 en pacientes de

⁵³ Giamarellou H, and col. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? Intern J Antimicrob Agents. 2008;32(2):106-19.

⁵⁴ Falagas ME, Karveli EA. The changing global epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections: a development with major public health implications. Clin Microbiol Infect 2007;13:117-9.

⁵⁵ Abbo A, and col . Multidrugresistant *Acinetobacter baumannii*. Emerg Infect Dis 2005; 11: 22-9.

⁵⁶ Richards M J, and col . Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med 1999; 27: 887- 92.

⁵⁷ Fluit A C, Jones M E, Schmitz F J, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998. Clin Infect Dis 2000; 30: 454-60

⁵⁸ Gales A C, and col. Emerging importance of multidrugresistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY. Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). Clin Infect Dis 2001; 32 (Suppl 2): S104 -S13.

⁵⁹ Unal S, and col . Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 53(4): 265-71.

⁶⁰ Pinzón J, y col .Caracterización molecular de aislamientos de *acinetobacter baumannii* provenientes de la unidad de quemados de un hospital de tercer nivel de bogotá. Infectio 2006;10(2):78-85.

⁶¹ Blaimont B, and col . Comparative distribution of *Enterococcus* species in faeces and clinical samples. Microb. Ecol. Health Dis. 1995; 8: 87 - 92.

⁶² Morris jr, and col. *Enterococci* resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Ann intern med 1995; 123: 250-9

Francia e Inglaterra^{63, 64}, desde entonces los hallazgos han ido en aumento según los reportes en Estados Unidos en 1989 a 1993 la resistencia subió de un 0.3% a 7.9% en pacientes no UCI, y de 0.4% a 13.6% en pacientes UCI⁶⁵, alcanzando hoy en día una proporción de resistencia en Estados Unidos de 29%-33% en pacientes UCI⁶⁶, comparando esta situación con la encontrada en Latino América donde la resistencia puede llegar a un 44.3%, pero este porcentaje varía de país a país, pudiendo encontrar resistencia entre 25% a 33% en Argentina, o del 41% a 58.6% en Chile para el 2003^{67, 68}. En Colombia los marcadores de resistencia en el 2001 fueron del 14.2%, en el 2002 del 9.3%, y en el 2003 del 2.9%⁶⁹, y en el 2008 presentó un ligero aumento de la resistencia a vancomicina tanto en pacientes UCI y no UCI⁷⁰.

Otro germen de vital importancia dentro de los nombrados en la lista negra por la Infectious Diseases Society of America (IDSA)⁷¹, es la *Pseudomonas aeruginosa*, un bacilo Gram negativo, no fermentador, que se comporta básicamente como un patógeno nosocomial oportunista⁷² este es responsable de infecciones intrahospitalarias entre las que se cuentan neumonías asociadas a ventilados, bacteriemias, infecciones en pacientes neutropénicos, entre otras⁷³ y neumonía nosocomial⁷⁴. De 1997 a 1999 la resistencia era en Europa del 1.6%, en Asia de 1.2%, Canadá de 0.9% y Estados Unidos de 1,2%⁷⁵. Estudios más recientes reportan un incremento de la resistencia en Estados Unidos de un 5.5% a 7.0% en

⁶³ Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med 1988;319:157-61.

⁶⁴ Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. Lancet 1988;1:57-8.

⁶⁵ CDC. Nosocomial Enterococci Resistant to Vancomycin -- United States, 1989-1993. August 06,1993/42(30);597-599.

⁶⁶ Alicia I. and col. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. Infection control and hospital epidemiology november 2008, vol. 29, no. 11.

⁶⁷ Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2003. Organización Panamericana de la Salud, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud (OPS/DPC/CD/332/05).

⁶⁸ Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, 2004 (Brasilia, Brasil 27 al 29 de julio, 2005). Organización Panamericana de la Salud, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud (OPS/HDM/CD/A/408/06).

⁶⁹ Aura Lucia leal, y col. Canales endémicos y marcadores de resistencia bacteriana, en instituciones de tercer nivel de bogota, Colombia. Revista de salud pública • volumen 8 sup.1; mayo 2006

⁷⁰ GREBO. Análisis de la información de resistencia bacteriana 2001 – primer semestre 2008.

⁷¹ Talbot Gh, and col. An update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the Infectious Disease Society of America. Clin Inf Dis 2006;42:657-668.

⁷² Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. En: Mandell, Douglas, Bennet eds. Enfermedades Infecciosas: Principios y Prácticas. 5ª Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA 2002;2802-2834.

⁷³ Rossolini GM. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Microbiol Infect. 2005;11(Suppl 4):17-32.

⁷⁴ Defez, C. and col. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. J. Hosp. Infect. 2004; 57:209–216.

⁷⁵ Gales AC, and col. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. Clin Infect Dis 2001;32:S146-55

pacientes no UCI, y de 7.4% a 9.1% en pacientes UCI⁷⁶. Otro estudios hablan de un aumento de la resistencia de 4% en 1993 a 14% en el 2002⁷⁷. En América Latina se hablaba de una resistencia del 8.2% en 1999⁷⁴, y actualmente el porcentaje es aun mayor⁷⁸. En Colombia los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistentes fue de 23 % en el 2001, 24 % en el 2002 y de 16 % en el 2003⁷⁹, y para el 2008, la resistencia para carbapenem tiene un ligero aumento, en paciente no UCI, y en paciente UCI se ve una disminución para carbapenem⁶⁹.

⁷⁶ Karlowsky JA, and col. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1681-8.

⁷⁷ Obritsch MD, and col. National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48: 4606-10

⁷⁸ Paramythiotou E, and col. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 670-7

⁷⁹ Carlos Alvarez, Jorge Cortes, Álvaro Arango, Constanza Correa, Aura Leal y Grebo. Resistencia Antimicrobiana en Unidades de Cuidado Intensivo de Bogotá, Colombia, 2001–2003. *Revista de salud pública* • 2002 Volumen 8 Sup. (1),

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia antimicrobiana, ha ido creciendo a través de los años, llegando a nosotros como un gran problema que necesita tomar medidas que ayuden a reducir este , para ello se necesitan crear estrategias que ayuden a controlar dicho crecimiento de resistencia, estimular la prevención y control de infecciones, retardar la emergencia de resistencia y reducir la diseminación de microorganismos resistente, para así poder controlar aquellas patologías que son importantes y que causan muertes en nuestro medio.

Para entender este problema es necesario entender que la resistencia bacteriana es la capacidad de un organismo para crecer en presencia de un determinado antibiótico utilizando diferente mecanismo que le permiten sobrevivir y continuar causando la enfermedad y generar consecuencias que llegan a ser severas. Las infecciones causadas por estos microorganismos resistentes pueden ser de difícil manejo e incluso no responder al manejo antimicrobiano. Este hecho lleva a un aumento en la estancia hospitalaria y a un aumento en la morbilidad y la mortalidad⁸⁰. Cuando las infecciones se hacen resistentes a los agentes de primera línea se requerirán antimicrobianos más costosos o incluso más tóxicos.

La aparición y diseminación de la resistencia es el resultado de múltiples factores que incluyen las mutaciones en genes de resistencia e intercambio de información genética entre microorganismos, la destrucción o inactivación enzimática, cambios en la permeabilidad de la membrana interna, alteraciones de los precursores de la pared celular, de la membrana y de los ribosomas entre otros⁸¹, el desarrollo de condiciones ambientales en los hospitales y la comunidad que facilitan la diseminación de los organismos resistentes, la diseminación global de clones de bacterias y la incapacidad de algunas pruebas de laboratorio para detectar perfiles nuevos de resistencia.

⁸⁰ Acar JF. Consequences of bacterial resistance to antibiotic in medical practice. Clin Infect Dis 1997;24(Suppl. 1):S17-8.

⁸¹ Rubio Calvo C, Gil Tomás J, Gómez-Lus Centelles R. Significado clínico de las resistencias bacterianas. En: Gómez J, Gobernado M, editores. Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos. Madrid: Ergón, 2006; p. 27-38.

Hay tres factores que intervienen en la generación de la resistencia uno de ellas es la que se da en los pacientes y en la comunidad en general. Los factores que influyen es la presencia de percepciones erradas sobre la utilidad y uso de los antimicrobianos. Otros factores importantes son la automedicación, la mala propaganda y la promoción indiscriminada que lleva a estimular la demanda y el incumplimiento en el tiempo y en las dosis prescritas.

Otro factor que contribuye a la generación de resistencia son los encargados de prescribir los antimicrobianos la falta de conocimiento sobre diagnóstico diferencial, la microbiología y el tratamiento adecuado favorecen la prescripción inadecuada de fármacos. La falta de acceso a la información sobre perfiles de resistencia, dificulta la toma de decisiones adecuadas. Además, la carencia de medios diagnósticos exactos que guíen la terapia conduce a manejos empíricos que no siempre son fáciles de realizar en infecciones sin presentaciones clínicas definidas. El temor por un mal resultado clínico, la influencia de las preferencias y demandas del paciente, los incentivos económicos pueden influenciar las prácticas de prescripción.

Otro nivel en el que se genera resistencia microbiana es en el ámbito hospitalario. Los hospitales y especialmente las unidades de cuidado intensivo, son focos importantes para el desarrollo y diseminación de resistencia bacteriana. Esto es consecuencia de la alta densidad de pacientes, la exposición prolongada e intensa a varios antibióticos, y el frecuente contacto entre pacientes y el personal de salud que facilita la infección cruzada. La resistencia puede ser causada por aislamientos nuevos que son introducidos al ambiente del hospital vía pacientes de otras instituciones, trabajadores de salud de otras instituciones, o productos comerciales contaminados.

La vigilancia de la resistencia antimicrobiana es el paso inicial para el desarrollo de los procesos de control de este problema. La vigilancia de la resistencia es por tanto esencial para proveer información sobre la magnitud y las tendencias de la resistencia y para monitorear el efecto de las medidas de intervención. Es aquí donde el laboratorio juega un papel fundamental en el proceso de vigilancia y control de la resistencia bacteriana. Un laboratorio debe proveer una información precisa, utilizando metodologías vigentes, y oportuna. La información que genera debe

permitir la detección de nuevos perfiles o inusuales perfiles de resistencia, conocer las tendencias de los marcadores y apoyar la toma de decisiones en cuanto a la selección y manejo antimicrobiano.

2.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la sensibilidad y resistencia bacteriana en hemocultivos y urocultivos el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo entre enero del 2009 a junio del 2009?

3. JUSTIFICACION

La emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana, es considerada actualmente como un fenómeno creciente alrededor del mundo y de gran complejidad según lo declaró la OMS, la cual se ha venido trabajando en la creación de una estrategia global para el control de este problema.

Actualmente a nivel nacional el grupo GREBO (Grupo Para el Control de la Resistencia Antimicrobiana en Bogotá), ha desarrollado una estrategia , que permite conocer el comportamiento de la resistencia antimicrobiana en centros de atención de tercer nivel , y a partir de ello, generar acciones que permitan minimizar el impacto de la misma, para ser integrante de este grupo implica el disponer de recursos propios al interior de los hospitales, para financiar la vigilancia epidemiológica, y por lo mismo, disponer de un comité de infecciones y de un laboratorio que realice procedimientos estándares con control de calidad, que garanticen la validez de sus resultados.

Actualmente el grupo cuenta con 33 instituciones de Bogotá y 7 ciudades fuera de Bogotá, entre las cuales se encuentra el hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, la cual realiza informes sobre los resultados obtenidos en dicha institución, lo cual permite unificar criterios con las otras instituciones para la identificación de gérmenes de alto impacto epidemiológico.

El interés de esta investigación es identificar el comportamiento de prevalencia microbiana y la incidencia de resistencia antimicrobiana de bacterias como el *Acinetobacter baumannii*, *candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aureginosa*, *Staphylococcus S.P*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva.

Se hace indispensable conocer los germen con sus respectivos perfiles de sensibilidad y resistencia que proporcionen información sobre el uso adecuado

de los diferentes regímenes de tratamiento antibiótico, que permitan optimizar los recursos disponibles, reducir la morbilidad, mortalidad y disminuir el tiempo de estancia hospitalaria en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva.

4. OBJETIVOS

4.1 GENERALES

Describir el comportamiento de la resistencia y sensibilidad microbiana para optimizar el manejo adecuado de los antibioticos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo entre enero del 2009 a junio del 2009.

4.2 ESPECIFICOS

- Determinar el perfil de gérmenes de alto impacto epidemiológico.
- Describir los perfiles de resistencia antimicrobiana.
- Describir los perfiles de sensibilidad microbiana.

5. MARCO TEORICO

Desde el descubrimiento de la penicilina hacia el año de 1928, se inició una revolución en el tratamiento contra las enfermedades infecciosas; Con esta sustancia se han evitado muchas muertes desde la segunda guerra mundial, se han prevenido gran cantidad de decesos, secundarios a la gangrena y a la miositis por heridas de guerra y se han tratado satisfactoriamente muchas de las enfermedades infecciosas que afectaban sin remedio a la humanidad ,desde ese entonces se han desarrollado diversos y novedosos inventos que llevaron a describir otro fármacos que combaten estas y otras enfermedades, pero a partir de los años 80's aproximadamente en 1983, las investigaciones orientadas al desarrollo de nuevas moléculas para el desarrollo de nuevos fármacos han disminuido, este problema se agrava aún más debido al creciente número de casos de bacterias resistentes a los viejos y nuevos fármacos.

La resistencia bacteriana, definida como la estrategia natural de los microorganismos de desarrollar cambios genéticos y mutaciones que disminuyan la eficacia y contundencia de los antibióticos⁸², este fenómeno de la resistencia antimicrobiana es común en casi la totalidad de las especies bacterianas, pero solo en algunas cuantas ha logrado desarrollarse de una magnitud tal, que se ha convertido en un problema de salud pública, estos patógenos de alta prioridad debido a su resistencia y a no contar con nuevas moléculas en desarrollo para su tratamiento son: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, seguido de *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Aspergillus spp.*, *Enterococcus faecium* y *Pseudomonas aeruginosa*⁸³.

Para entender su mecanismo de patogenicidad hay que entender los mecanismos por los cuales de una bacteria llega a ser resistente a una gran cantidad de fármaco.

⁸² Sandra I. Valderramaa, Carlos H. Gómez, Johanna V. Osorio y Otto Sussmann; De la unidad de infectología del hospital militar central de Bogotá :rev.fac.med vol.16 no.1 Bogotá jan./june 2008.

⁸³ Boucher H, Talbot G, Bradley J, Edwards J, Gilbert D, Rice L, et al. Bad bugs, no drugs: No ESCAPE! An Update from de Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48: 1-12

La resistencia puede llegar a ser de dos tipos, **la resistencia natural y la adquirida**. La natural se refiere a que esta codificada en el material genético, y no está determinada por la presencia de antibióticos, como por ejemplo la resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa*, las bencilpenicilinas y al trimetoprin sulfametoxazol; y la *resistencia adquirida* aparece por cambios puntuales en el DNA (mutación) o por la adquisición de éste (plásmidos, trasposones, integrones)⁸⁴. Otras definiciones como **resistencia relativa o intermedia**, que es debido a un incremento gradual de la MIC (concentración inhibitoria mínima) a través del tiempo y para obtener un efecto terapéutico es necesario alcanzar niveles séricos y tisulares adecuados en este caso la susceptibilidad o resistencia del germen no dependen de mecanismos naturales, ni de mecanismos de adquisición de resistencia solo es dependiente de la concentración⁸⁵.

La **Seudoresistencia** que es una resistencia que se da *in vitro* pero *in vivo* tiene una gran efectividad. Otro tipo de resistencia es la **Tolerancia antibiótica** fenómeno en el cual la diferencia entre la MBC (concentración bactericida mínima) y la MIC es muy grande mayor de 8 lo que permite la persistencia del microorganismo. Y la **Resistencia absoluta** que es el incremento súbito en la MIC de un cultivo durante o después de la terapia.⁸⁶

La resistencia adquirida puede se puede ver como mecanismos genéticos y mecanismos bioquímicos de resistencia. En el mecanismo de resistencia genética, una bacteria es capaz de pasar material genético responsable de la resistencia a otra bacteria, esta forma puede darse por **vía cromosómica, por plásmidos, o por transposones conjugados**.

Por **vía cromosómica** es el que ocurre durante la división celular, este mecanismo empieza en un sitio específico del cromosoma llamado *locus ori*, una región del ADN que se plantea está unida a la membrana celular y procede bidireccionalmente desde el punto de origen hasta que el proceso se completa. Cuando la bacteria se divide por fisión binaria después de completada la

⁸⁴ Martínez J.;Baquero F.;2000 Mutation frequencies and antibiotic resistance. Antimicrob. Agents Chemother. 44, 1771–1777. doi:10.1128/AAC.44.7.1771-1777.2000.

⁸⁵ E. Jawetz, Janet B. Gunnison, and Virginia R. Coleman; Observations on the Mode of Action of Antibiotic Synergism and Antagonism; *Department of Microbiology, University of California School of Medicine. (1954). J. gen. Microbiol. 10,191-198.*

⁸⁶ Ramiro Salazar Irigoyen; RESISTENCIA BACTERIANA: MITO O REALIDAD?; Organo Oficial de Difusión Científica H.C.A.M. Volumen II N° 4 Julio - Diciembre del 2003.

replicación del ADN, los cromosomas replicados se dividen en cada una de las células hijas⁸⁷.

Por **plásmidos**, que son segmentos de DNA de doble cadena circular, extracromosómico de distintos genes que codifican características de virulencia, metabólicas, y de resistencia. Los plásmidos que determinan resistencia a los antibióticos son a menudo llamados plásmidos R (o factores R)⁸⁸. Ejemplo de ello son las enterotoxinas termolábiles y termoestables de *E. coli*, la toxina exfoliativa de *Staphylococcus aureus* y la toxina tetánica de *Clostridium tetani*. Estos pueden ser transferidos a las misma o a otras bacterias mediante **transducción** (bacteriófago que transfiere material genético con resistencia codificada), por **transformación** (incorporación de material genético que lleva genes resistentes desde el ambiente hacia la célula bacteriana) o por **conjugación** (transferencia de ADN con resistencia antimicrobiana codificada de un organismo a otro durante el acoplamiento bacteriano)⁸⁹.

Por **transposones**, que son segmentos de ADN que pueden moverse de un sitio a otro en una molécula de ADN o a una molécula diferente de ADN. La mayoría de los transposones en las bacterias pueden ser separados dentro de tres clases principales. Secuencias de inserción y transposones afines relacionados comprenden la primera clase, la segunda clase de transposón comprende de la gran familia homóloga TnA, y la tercera clase de transposón consiste del bacteriófago Mu y fagos moderados relacionados. Una cuarta clase de transposones, descubiertos en bacterias grampositivas y representados por Tn917⁹⁰, consta de transposones conjugativos y que son completamente diferentes de los anteriormente descritos. Estos transposones no generan una duplicación de la secuencia blanco en la cual se insertan, y en las bacterias grampositivas, la cepa hospedero que porta el transposón puede actuar como un donante conjugante. La bacteria receptora no necesita estar estrechamente relacionada con la bacteria donadora. El transposón es extraído desde el

⁸⁷ Llop, Valdés-Dapena y Zuazo (2001). Microbiología y Parasitología Médicas (pag 59) ; Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas.

⁸⁸ Samson L, Cairns J. A new pathway for DNA repair in *Escherichia coli*. Nature 1977; 267:281–283.

⁸⁹ Kim Lewis, and col..(2002); Bacterial Resistance to Antimicrobials (pag 28); New York; Marcel Dekker

⁹⁰ PHILIP J. YOUNGMAN, JOHN B. PERKINS, AND RICHARD LOSICK; Genetic transposition and insertional mutagenesis in *Bacillus subtilis* with *Streptococcus faecalis* transposon Tn917; Vol. 80, pp. 2305-2309, April 1983.

cromosoma del donante y transmitido por conjugación al receptor, mientras se integra fortuitamente en el cromosoma⁹¹.

Los mecanismo de resistencia por medios químicos encontramos, los que producen enzimas que inactiven los antibióticos, los que modifican el sitio diana, el que disminuye la permeabilidad de la membrana celular, la remoción del antibiótico de la célula bacteriana (mecanismo de reflujo), y disminución del transporte a través de la membrana citoplasmática.

Las enzimas que inactivan los antibióticos, ejemplo es la síntesis de β -lactamasas, enzimas modificadoras de aminoglucosidos, cloranfenicol, lincosaminas y streptograminas (enzimas inactivadoras).

Modifican el sitio diana, este puede ser de dos tipos intracelular como por ejemplo, resistencia ribosomal a la estreptomycin mediante la modificación de la proteína S12 y RpsL^{92, 93} y el extracelular el que tiene que ver con la síntesis de proteínas ligando de Penicilina PBP2a en *S. Aureus* metilino resistente⁹⁴.

Disminución de la permeabilidad de la membrana celular ejemplo es la resistencia al Imipenem en *P. Aeruginosa*, quinolonas (porina OMPf)⁹⁵.

Remoción del antibiótico de la célula bacteriana (mecanismo de reflujo), ejemplo de ello es la resistencia de las quinolonas en la *Pseudomonas*

⁹¹ Llop, Valdés-Dapena y Zuazo (2001). Microbiología y Parasitología Médicas (pag 60) ; Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas.

⁹² Finken, M., Kirschner, P., Meier, A., Wrede, A., and Bottger, E. C., Molecular basis of streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: alterations of the ribosomal protein S12 gene and point mutations within a functional 16S ribosomal RNA pseudoknot, *Mol. Microbiol.* 9 (6), 1239–1246, 1993.

⁹³ Nair, J., Rouse, D. A., Bai, G. H., and Morris, S. L., The *rpsL* gene and streptomycin resistance in single and multiple drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*, *Mol. Microbiol.* 10 (3), 521–527, 1993.

⁹⁴ Smith AM, Feldman C, Massidda O, McCarthy K, Ndiweni D, and Klugman KP. Altered PBP 2A and its role in the development of penicillin, cefotaxime, and ceftriaxone resistance in a clinical isolate of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2002–7.

⁹⁵ Cohen SP, and cols. Cross-resistance to fluoroquinolones in multiple-antibiotic-resistant (Mar) *Escherichia coli* selected by tetracycline or chloramphenicol: decreased drug accumulation associated with membrane changes in addition to OmpF reduction. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1318–1325.

aeruginosa, por medio de las MexXY-OprM⁹⁶ y las MexAB-OprM⁹⁷ entre muchas otros.

Disminución del transporte a través de la membrana citoplasmática como la proteína MarA⁹⁸, la cual reduce el transporte de algunos antibióticos al interior de la célula.

5.1 DESCRIPCIÓN DE LOS PATÓGENOS INTRA HOSPITALARIOS RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS.

5.1.1 Staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA). Los estafilococos son células esféricas grampositivas con un diámetro de 0,5 a 1,5 µm, que se agrupan irregularmente en forma de racimos de uva. Ogston es quien introduce el nombre de *Staphylococcus* (*Staphylé*, que significa racimos de uva)⁹⁹. Rosenbach, sobre una base taxonómica, es quien describe por primera vez este género¹⁰⁰. El género *Staphylococcus* tiene, por lo menos, 30 especies; siete subespecies han sido descritas, las tres especies principales de importancia clínica son: *S. aureus*, *S. epidermidis* y *S. saprophyticus*. Las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a Meticilina son llamadas MRSA, estas cepas tienen la capacidad de crecer en presencia de metilpenicilinas y sus derivadas, incluidas la meticilina, oxacilina y nafcillin. Estas cepas resistentes a meticilina es mediado por la adquisición y expresión de una proteína ligada a penicilina conocida como PBP2_a (PBP2'), esto hace que tenga una menor afinidad por los antibióticos β-lactámicos^{101, 102}. Estas proteínas son esenciales en la catalización del peptidoglicano en la pared celular de la bacteria, y es donde actúan los antibióticos meticilinos, en cepas sensibles de *S. aureus*, por eso la inhibición de esta acción con fármacos meticilino, resulta en la inhibición de la síntesis de pared

⁹⁶ Mine, T., Morita, Y., Kataoka, A., Mizushima, T., and Tsuchiya, T., Expression in *Escherichia coli* of a new multidrug efflux pump, MexXY, from *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 43 (2), 415–417, 1999.

⁹⁷ Aires, J. R., Kohler, T., Nikaido, H., and Plesiat, P., Involvement of an active efflux system in the natural resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides, *Antimicrob. Agents Chemother.* 43, 2624–2628, 1999.

⁹⁸ Cohen SP, Hächler H, Levy SB. Genetic and functional analysis of the multiple antibiotic resistance (*mar*) locus in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1993; 175:1484–1492.

⁹⁹ Ogston A. Report upon micro-organisms in surgical diseases. *Brit Med J* 1881; 1:369-375.

¹⁰⁰ Rosenbach, A.J. Mikro-Organismen bei den Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen. Wiesbaden, J.F. Bergmann, 1884. p. 18.

¹⁰¹ Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with β-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1984; 158:513–516.

¹⁰² Reynolds PE, Fuller C. Methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*; presence of identical additional penicillin-binding protein in all strains examined. *FEMS Microbiol Lett* 1986; 33:251–254.

celular en la bacteria, lo que provoca la muerte de la bacteria, a través de la inducción de la respuesta autocatalítica¹⁰³. Es por eso que los MRSA poseen una secuencia de DNA de aproximadamente 21 a 67kb (kilodaltons), que es la responsable de codificar las proteínas PBP_{2a}, y otros genes que regulan su expresión, esta pequeña cadena de DNA, hacen que las MRSA crezcan en medios cuya concentración de meticilina pueden llegar de 16 µg/mL a 2000 µg/mL , diferente a las cepas sensibles que se inhiben con concentraciones de solo 4 µg/mL a 8 µg/mL . Es por eso que el Staphylococci causa un gran número de infecciones que pueden ir desde infecciones de piel, tejidos blandos, sanguíneos, y la endocarditis entre otras^{104,105}. Pero para adquirir esta resistencia es necesario que se tenga el cassette mec (SCCmec)¹⁰⁶, que contiene el gen mecA que codifica a la proteína PBP_{2a}, esto se traduce que todas las PBP de *S. aureus* están inhibidas, a excepción de la PBP_{2a}, la cual sería responsable de seguir adelante con la síntesis de la pared celular bacteriana. Este cassette SCCmec tiene aproximadamente 21 a 67Kb, y estaría en una zona del cromosoma de *S. aureus* donde se inicia la replicación¹⁰⁷, este se a clasificado en cinco tipos, los primeros tres (I, II, III) se encuentran en la mayoría de cepas nosocomiales, mientras los tipos IV y V son encontrados en los MRSA adquiridos en la comunidad¹⁰⁸. Es así que el *S. aureus* es el principal causante de neumonía nosocomial , infecciones de tejidos blandos y piel¹⁰⁹, infecciones tracto genitourinario, infecciones oseas, bacteremias y endocarditis, otras enfermedades respiratorias, infecciones oculares entre otras¹¹⁰, se debe tener en cuenta en que medio es adquirida la enfermedad si es intra-hospitalaria o adquirida en la comunidad ya que las etiologías varían de uno a otro¹¹¹ y que las patologías que principalmente se ven en cepas adquiridas en el hospital son; infecciones de tejidos blandos y piel en un 36%, del tracto respiratorio 22%, tracto urinario 20%, bacteremias 9% otras 13%, mientras que las infecciones que se encuentran en cepas adquiridas en la comunidad son;

¹⁰³ Wise EM, Park JT. Penicillin: its basic site of action as an inhibitor of a peptide crosslinking reaction in cell wall mucopeptide synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1965;54:75–81.

¹⁰⁴ Berger-Bächi B. Resistance not mediated by β-lactamase (methicillin resistance). In: Crossley KB, Archer GL, eds. *The Staphylococci in Human Disease*. New York: Churchill Livingstone, 1997:158–167.

¹⁰⁵ Bamberger DM, Boyd SE. Management of *Staphylococcus aureus* infections. *Am Fam Phys* 2005; 72:2474–2481.

¹⁰⁶ Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1549–1555.

¹⁰⁷ Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 2001; 9:486–493

¹⁰⁸ Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2637–2651.

¹⁰⁹ Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med*. 2006;355:666-674.

¹¹⁰ Curtis G, Gemmell, David I, Edwards, Adam P, Fraise, F, Kate Gould, Geoff L, Ridgway; Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK; *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2006) 57, 589–608.

¹¹¹ Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352:1436–1444.

infecciones de tejidos blandos y piel es de un 74%, otitis media 7%, del tracto respiratorio 6%, bacteremias 4%, otras 9%¹¹².

5.1.2 Acinetobacter baumannii. *Acinetobacter sp* engloba cocobacilos gran negativos, oxidasa negativos, no fermentadores, no esporulados y aerobios estrictos. Se encuentra ampliamente dispersos en la naturaleza, mayoritariamente en agua y suelo. Se ha aislado en personas sanas a partir de la piel, faringe y varias otras localizaciones¹¹³.

Las especies de *Acinetobacter* se consideran generalmente microorganismos de baja virulencia, salvo en pacientes críticamente enfermos o inmunocomprometidos¹¹⁴. Estos microorganismos se asocian más a menudo con infecciones nosocomiales que comunitarias. En regiones tropicales se han reportado, con alguna frecuencia, neumonías adquiridas en la comunidad, que comúnmente se presentan en meses húmedos y cálidos¹¹⁵.

La identificación de factores de riesgo es importante para el desarrollo de medidas de prevención de colonización e infección. Los múltiples factores identificados para la adquisición de infecciones por *Acinetobacter* incluyen enfermedad grave, infección o sepsis previa, ventilación mecánica prolongada, antibioterapia previa, colonización previa por *Acinetobacter* y estadía prolongada en unidad de cuidado intensivo¹¹⁶ ¹¹⁷. Se ha asociado el uso previo de antimicrobianos con la colonización e infección por *Acinetobacter*, situación que refuerza la necesidad de un uso prudente de los antimicrobianos¹¹⁶. Otros factores de riesgo, como la ventilación prolongada y la estadía en UCI, no serían específicos para *Acinetobacter sp*, sino que más bien estarían relacionados a la enfermedad

¹¹² Thomas M. Filer Jr : Impact of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital setting; Cleveland Clinic Journal of Medicine volume 74, supplement 4 august 2007.

¹¹³ Gerner-Smidt P. *Acinetobacter*: epidemiological and taxonomic aspects. APMIS Suppl 1994; 47: 1-41.

¹¹⁴ Go E S, Urban C, Burns J, Kreiswirth B, Eisner W, Mariano N, et al. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. Lancet 1994; 344: 1329-32.

¹¹⁵ Allen D M, Hartman B J. *Acinetobacter* Species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia. 2005: 2632-5.

¹¹⁶ García Garmendia J L, Ortiz Leyba C, Garnacho Montero J, Jiménez Jiménez F J, Pérez Paredes C, Barrero Almodóvar A E, et al. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. Clin Infect Dis 2001; 33: 939-46.

¹¹⁷ Wisplinghof F H, Edmond M B, Pfaller M A, Jones R N, Wenzel R P, Seifert H. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. Clin Infect Dis 2000; 31: 690-7.

subyacente del paciente. Por ejemplo, diversos factores de riesgo para infecciones del torrente sanguíneo por *Acinetobacter* son indistinguibles de los asociados con bacteriemias debidas a otros bacilos gramnegativos. Cuando se comparan otros factores de riesgo para bacteriemias por bacilos gramnegativos y *Acinetobacter* sp, tales como presencia de dispositivos intravasculares, nutrición parenteral o neutropenia, no se encuentran diferencias significativas¹¹⁸.

La resistencia a múltiples antibióticos es habitual en este microorganismo. Este hecho lleva consigo dificultades para realizar un tratamiento adecuado, lo cual contribuye a aumentar la potencial gravedad de la infección. *A. baumannii* es, de manera significativa, la especie de *Acinetobacter* más resistente a los antibióticos. Cada vez es más frecuente encontrar una resistencia combinada a todos los b-lactámicos, a todos los aminoglucósidos y a las quinolonas. La resistencia a los b-lactámicos es debida a la presencia de diferentes b-lactamasas: TEM-1, TEM-2, CARB-5, cefalosporinasas de pl 8,5 y ceftazidimasas. El principal mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos obedece a la producción de enzimas inactivantes, siendo la más frecuentemente hallada la amoniglucósido-3' fosfotransferasa VI, que inactiva la amikacina. Recientemente, se ha comprobado que la resistencia a las quinolonas es debida a mutaciones en los genes *gyrA* y *parC*¹¹⁸. En los últimos brotes epidémicos no es raro encontrar cepas resistentes al imipenem; dicha resistencia viene dada por una disminución de la permeabilidad de la membrana externa, una alteración de las PBPs y por la producción de una carbapenemasa¹¹⁹.

5.1.3 Enterococcus sp. El término “enterococo” fue utilizado por Thiercelin en 1899 para referirse a unos diplococos grampositivos, catalasa negativos y anaerobios facultativos. El nombre se propuso para destacar su origen intestinal; sin embargo, hasta 1984 no se creó el género *Enterococcus*, y hasta entonces se incluían dentro de los *Streptococcus*¹²⁰. Con la denominación *Enterococcus* se conocen casi una veintena de especies, pero la mayoría de las enfermedades las causan dos de ellas: principalmente *Enterococcus faecalis*, y mucho menos, en

¹¹⁸ Vila J, Marcos MA, Jiménez DE Anta MT. A comparative study of different PCR-based DNA fingerprinting techniques for typing of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex. J Med Microbiol 1996; 44:482-489.

¹¹⁹ Sato K, Nakae T. Outer membrane permeability of *Acinetobacter calcoaceticus* and its implementation in antibiotic resistance. J Clin Microbiol 1991; 28:35-45.

¹²⁰ Murray, B.E. *The life and times of the enterococcus*. Clinical Microbiology Reviews 1990; 3: 40-65.

una proporción de 9:1, *Enterococcus faecium*¹²¹. Entre ambas especies hay grandes diferencias, no tanto en las infecciones que puedan causar sino en su patrón de resistencias y en el ámbito en que se aíslan.

Los enterococos presentan resistencia intrínseca a las cefalosporinas, la clindamicina y el cotrimoxazol¹²². La resistencia adquirida a los betalactámicos está causada por la modificación de las proteínas fijadoras de penicilina (especialmente la PBP-5) y por la producción de betalactamasas¹²², siendo el primer mecanismo excepcional en *E. faecalis*¹²³. La resistencia intrínseca a los aminoglucósidos es de bajo grado, mientras que la adquirida se debe a la producción de enzimas modificadoras de aminoglucósidos^{123 124}. Pero la mayor preocupación desde el año 1986 es la cada vez más frecuente aparición de cepas resistentes a los glucopéptidos (vancomicina)¹²², relacionada con el uso en Europa de avoparcina a dosis subterapéuticas en alimentos, como promotor del crecimiento de animales¹²⁴. En 2006 la EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) reportó tasas de resistencia a vancomicina por enterococos desde ninguno en Islandia, Noruega, Rumania, Bulgaria, Dinamarca y Hungría, a el 42% de *Enterococcus* cepas *faecium* en Grecia¹²⁵.

Un estudio conducido por hospitales de Estados Unidos desde 1995 a 2002 mostro el 9% de las bacteremias nosocomiales eran causadas por enterococos y que de estas el 60% de los *E. faecium* eran resistentes a vancomicina¹²⁶. Estos enterococos resistentes a los glucopéptidos han sido el origen, por transferencia

¹²¹ Oliver, A. *Control Calidad SEIMC: Resistencia a los glucopéptidos en Enterococcus*.

http://www.seimc.org/control/revi_Bacte/Vre.htm.

¹²² Sánchez-Molina, M.I., Martín, D., Valladares, C. y cols. *Sensibilidad del género Enterococcus a nuevos antimicrobianos*. *Rev Esp Quimioterap* 2004; 17: 184-188.

¹²³ Cercenado, E., García-Leoni, M.E., Rodeño, P., Rodríguez-Creixems, M. *Ampicillin-resistance enterococci*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 28: 829.

¹²⁴ McDonald, L.C., Kuehnert, M.J., Tenover, F.C., Jarvis, W.R. *Vancomycin-resistant enterococci outside the health-care setting: Prevalence, sources, and public health implications*. *Emerg Infect Dis* 1997;3: 311-317

¹²⁵ European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Susceptibility results for *E. faecium* isolates in 2006. Available at: <http://www.rivm.nl/earss/database/> [accessed 29 May 2007].

¹²⁶ Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24 179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-17.

horizontal, de cepas de *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina (122).

Aunque los modelos exactos de transmisión nosocomial son difíciles de probar, la evidencia epidemiológica, microbiológica y molecular sugiere fuertemente la propagación entre pacientes sin diferenciar esta de colonización de infección.

La transmisión puede ocurrir a través de contacto directo con pacientes infectados o colonizados, o a través de contacto indirecto de manos de los trabajadores de la salud o bien por vía de las superficies de equipos contaminados. Otros factores de transmisión son: la hospitalización prolongada, el uso de antimicrobianos de amplio espectro, esteroides, antiácidos, severidad de enfermedades de base, cirugía previa y bajos niveles de albumina.

Los enterococos resistentes a vancomicina frecuentemente colonizan el tracto gastrointestinal y la piel. La duración de la colonización puede ser extramadamente prolongada y puede variar desde 7 semanas a 3 años¹²⁷.

E. faecalis es un microorganismo que se aísla fundamentalmente en ambiente extrahospitalario, asociado en la mayoría de las ocasiones a infecciones del tracto urinario. En general se ha dado poca importancia al papel patógeno de los enterococos, y sin embargo son capaces de provocar bacteriemias graves con gran mortalidad, que se acompañan en algunas ocasiones de endocarditis. También producen afecciones intraabdominales, tales como peritonitis y abscesos, e infecciones de partes blandas, como las de heridas quirúrgicas, úlceras y otras.

5.1.4 Pseudomonas aureginosa. La membrana externa de las bacterias gram-negativas es una membrana semipermeable, formada principalmente por el lipopolisacárido, que permite la difusión de solutos hidrofílicos pequeños y tiene

¹²⁷ Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, Farr BM. Duration of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:207–11.

muy baja permeabilidad para los compuestos hidrofóbicos¹²⁸. La permeabilidad de la membrana externa depende principalmente de las porinas, que son proteínas formadoras de poros con una baja especificidad, y de los sistemas de transporte específicos¹²⁹. La baja permeabilidad de las porinas de la membrana externa de *P. aeruginosa* tiene un papel importante en el alto nivel de resistencia natural a los antibióticos de esta bacteria¹³⁰.

Sin embargo, es claro que en *P. aeruginosa*, tanto la resistencia a antibióticos intrínseca como la adquirida, dependen principalmente de la presencia de un gran número de transportadores que secretan estos compuestos al exterior de la célula. El mayor número de estos transportadores se agrupan en dos familias, según su parecido estructural, una de ellas está formada por los sistemas llamados eflujo¹³¹, y la otra se denomina MFS, por sus siglas en inglés (major facilitator superfamily)¹³². Es notorio la gran abundancia de estos dos tipos de transportadores en el genoma de la cepa PAO1 comparado con el número encontrado en otras bacterias como *E. coli*. Los sistemas eflujo están formados por tres proteínas, un intercambiador farmaco-protón, presente en la membrana interna, una proteína de membrana externa que parece formar un canal y una proteína periplásmica que une a las dos proteínas membranales. El sistema eflujo que más contribuye a la resistencia intrínseca de *P. aeruginosa* es el sistema AcrAB/MexAB que es capaz de transportar una amplia variedad de antibióticos como: quinolonas, macrólidos, cloranfenicol, tetraciclina, trimetoprima y beta-lactámicos. Además de los antibióticos, el sistema AcrAB/MexAB también puede translocar solventes orgánicos¹³³.

¹²⁸ Yoshimura, F. and H. Nikaido. 1982. Permeability of *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane to hydrophilic solutes. *J. Bacteriol.* 152: 636-642.

¹²⁹ Silver, A. M. Chakrabarty, B. Iglewski, and S. Kaplan (ed) Trias., Diffusion of antibiotics via specific pathways across the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa*. J.&H. Nikaido. 1990 p. 319-327.

¹³⁰ Hancock, R. E. W., & W. A. Woodruff. 1988. Roles of porin and beta-lactamase in intrinsic antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev. Infect. Dis.* 10: 770-775.

¹³¹ Nikaido, H. 1998. Multiple antibiotic resistance and efflux. *Curr. Opin. Microbiol.* 1: 516-523

¹³² Stover, C. K., X. Q. Pham, A. L. Erwin, S. D. Miizoguchi, P. Warrenner, M. J. Hickey, f. S. L. Brinkman, W, O. Hufnagle, D. J. Kowalik, M. Lagrou, R. L. Garber, L. Goltry, E. Tolentino, S. Westbrook-Wadman,, Y. Yuan, I. L. Brody, S. N. Coulter, K. R. Folger, A. Kas, K. Larbig, R. Lim, K. Smith, D. Spencer, G. K.-S. Wong, Z. Wu, I. T. Paulsen, J. Reizer, M. H. Saier, R. E. W. Hancock, S. Lory, & M. V. Olson. 2000. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen. *Nature*, 406: 959-964.

¹³³ Poole, K, K. Tetro, Q. Zhao, S. Noshat, D. E. heindrichs and N. Bianco. Expression of multicellular drug resistance operon *mexA-mexB-oprM*. *Pseudomonas aeruginosa mexR* encodes a regulator of operon expression. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996. 40: 2701-2828.

Una mayor resistencia de *P. aeruginosa* se ha observado al encontrar una pérdida en la expresión de una proteína de membrana llamada oprD. La pérdida de la expresión de oprD se asocia con una sobreexpresión de los múltiples sistemas de eflujo MexE-MexF-OprN, estas, contando para la resistencia a carbapenems¹³⁴. En las bacterias deficientes de oprD, la producción cromosómica disminuida de beta-lactamasas contribuye significativamente a la resistencia a imipenem, pero la gran preocupación es el incremento en los reportes de carbapenemasas, que son enzimas capaces de hidrolizar carbapenems con una gran rapidez cinética¹³⁵.

5.1.5 Candida albicans. El amplio uso de agentes triazólicos como el fluconazol ha generado un surgimiento de microorganismos resistentes y que por tanto, se aprecien más fracasos terapéuticos en la terapia antimicótica. El desarrollo de resistencia al fluconazol es un proceso complejo en el cual intervienen diversos factores, tanto del huésped como del microorganismo. Entre los factores dependientes del microorganismo se encuentran mecanismos celulares y moleculares como son alteraciones en la enzima diana (14- α -desmetilasa de lanosterol) y aumento de la expresión de los transportadores activos de membrana que disminuyen la concentración intracelular de los azoles^{136 137}. Otros factores están representados por la sustitución de la población sensible de *C. albicans* por otra especie, como *C. krusei*, *C. glabrata*, o aislamientos de *C. albicans* inicialmente sensibles que se vuelven resistentes por alteraciones genéticas. Debe considerarse, igualmente, la expresión genética transitoria que origina una cepa temporalmente resistente en presencia del antimicótico y, por último, las alteraciones que ocurren en la misma población fúngica (microevolución)¹³⁸.

5.1.6 Escherichia Coli. Es un bacilo Gram negativo, móvil, facultativo, oxidasa negativo, reductor de nitritos, no esporulado, fermenta la glucosa con producción

¹³⁴ Kohler T, Michéa-Hamzehpour M, Henze U, Gotoh N, Kocjancic Curty L, Peche´re J-C. Characterization of MexE-MexF-OprN, a positively regulated multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. Mol Microbiol **1997**; 23:345–54.

¹³⁵ Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother **1997**; 41:223–32.

¹³⁶ Stringaro A, Molinari A, Calabrini A, Arancia G, Ceddia PG, Cianfriglia M, Poloni F, Mondello F, Angiolella L, DE Bernardis F, Cassone A. Detection of human P-glycoproteinlike molecule in azole-resistant *Candida albicans* from HIV+ patients. Microb Drug Resist. 2002;8:235-44.

¹³⁷ Larissa M, Podust T, Poulos L, Waterman MR. Crystal structure of cytochrome P450 14 α -sterol demethylase (CYP51) from *Mycobacterium tuberculosis* in complex with azole inhibitors. PNAS. 2001;98:3068-73.

¹³⁸ Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for future of antifungal susceptibility testing. Clin Microbiol Rev. 2006;19:435-47.

de ácido y gas y presenta 3 antígenos: antígeno O (somático), antígeno H (flagelar) y antígeno K (de superficie)^{139, 140}.

E. coli es uno de los microorganismos vinculado en la transmisión de resistencia a los antibióticos tanto en la comunidad como en los hospitales, generando así grandes problemas, en su mayoría económicos. Generalmente se encuentra el mecanismo de resistencia AmpC (natural en *E. coli*), el cual hace que la bacteria sea resistente a algunas penicilinas, pero en la actualidad *E. coli* presenta no solo resistencia por AmpC sino que también por Betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) (natural en *Klebsiella*) y Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), por lo que la bacteria se ha hecho resistente a todas las cefalosporinas, dependiendo el tipo de mecanismo que posea¹⁴¹.

En Colombia, según lo reportado por CIDEIM, se encontró entre 8 y 11% en *E. coli* y 20 a 30% en *K. pneumoniae* con fenotipos sugestivos de BLEE6 y se describió la primera BLEE tipo cefotaximasa (CTX-M-12) en el país.

Existen 4 tipos de Topoisomerasas en la *Escherichia coli*, donde según su mecanismo de acción se clasifican en 2 grandes grupos. El primero conformado por las topoisomerasas tipo I y la tipo III, caracterizadas por remover la torsión helicoidal mediante el corte de un sola hebra de DNA; por otro lado, el segundo grupo esta conformado por las topoisomerasa II y la topoisomerasa IV, estas a diferencia de las dos anteriores realizan un corte coordinado sobre las 2 hebras de DNA para posteriormente religarla¹⁴².

Las topoisomerasas I y III son codificadas por los genes *TopA* y *TopB* respectivamente, y su función básica es la remoción del sobreenrollamiento negativo, y el desencadenamiento del DNA interligado. Por otra parte la

¹³⁹ Escherichia coli como causa de diarrea infantil a los antibióticos. 2003.

¹⁴⁰ De la Roca M. Escherichia coli Verotoxigénica. Madrid, España. Abril, 2003. <http://www.ciencia.hoy.retina.ar/hoy55/escherichia.htm>

¹⁴¹ Libros: Características Generales. E. coli. 2003 19 Hooper D C. Bacterial topoisomerases, Antitopoisomerases, and Anti-topoisomerase resistance. Clinical infectious diseases 1998; 27 (suppl1): S54

¹⁴² Hooper D C. Bacterial topoisomerases, Antitopoisomerases, and Anti-topoisomerase resistance. Clinical infectious diseases 1998; 27 (suppl1): S54.

Topoisomerasa II o DNA girasa, es la única de estas enzimas con capacidad de introducir un sobreenrollamiento negativo, además se encarga de remover el enrollamiento positivo, y la actividad de desencadenamiento del DNA interligado¹⁴³

En la *Escherichia coli* los antibióticos principalmente las quinolonas tienen como blanco directo la ADN girasa, mientras en otros microorganismos, mas aun en Gram positivos, la acción se establece sobre la topoisomerasa IV¹⁴⁴.

En la *Escherichia coli* aunque se han encontrado mutaciones en los dos genes, la resistencia bacteriana esta mas dirigida frente a las mutaciones específicas del gen *gyrA*¹⁴⁵; esta alteración está encerrada en los aminoácidos 67 y 106 de la proteína A, cerca del sitio activo de la enzima, tirosina-122; también hay cambios en la serina-83 que es reemplazada por leucina o triptófano que se convierte en la causa mas común de mayor resistencia. Estas mutaciones generan alteraciones en el denominado QRDR (Quinolone Resistance Determining Region) compuesto por los residuos 67 a 107, de la GyrA, lugar donde se debe producir la unión del ADN con la enzima, mediada por fosfotirosina^{146,147,148}.

Las mutaciones en los genes codificadores de las proteínas de membrana (porinas) tendrán como resultado alteraciones en la permeabilidad de las membranas del microorganismo imposibilitando el paso del antimicrobiano y de esta forma el arribo a su blanco, convirtiéndose en uno los factores determinantes en la génesis de la resistencia a los antibióticos, cuya acción se ejerce sobre

¹⁴³ Drlica K and Zhao X. DNA Gyrase, Topoisomerase IV, and the 4-Quinolones. Microbiol and Mol Biol Revs 1997;61(3) : 377-92.

¹⁴⁴ Hooper DC. Quinolone mode of action. Drugs 1995; 49 (Suppl 2):10-5.

¹⁴⁵ Gruger T, Nitiss J L, Maxwell A, Zechiedrich L, Heisig P, et al. A mutation in *Escherichia coli* DNA Gyrase Conferring Quinolone Resistance Results in Sensivity to Drugs Targeting Eukariotic Topoisomerasa II. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(12): 4495-4504.

¹⁴⁶ Friedman. S M,* Lu T and Drlica K. Mutation in the DNA Gyrase A Gene of *Escherichia coli* That Expands the Quinolone Resistance-Determining Region. Antimicrob agents chemother 2001; 2378– 80.

¹⁴⁷ Hawkey, Peter M. Mechanism of quinolone action and microbial response. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2003; 51(Suppl S1): 29-35

¹⁴⁸ Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmidmediated quinolone resistance. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99(8):5638-42.

estructuras enzimáticas indispensables en procesos de replicación y transcripción del DNA bacteriano, generando la muerte celular^{149,150,151}.

En la *Escherichia coli* existen tres porinas denominadas OmpC, OmpF y PhoE. La OmpC permite el paso de sustancias de menos de 500 dalton, mientras que OmpF permite el tránsito de moléculas de hasta 600 dalton. La proporción de ambas porinas está regulada un mecanismo genético que responde a las condiciones de concentración de solutos en el medio; en medios de baja osmolaridad aumenta la proporción de OmpF (la porina más permeable, de poro más grueso), lo que facilita la entrada de nutrientes en medios oligotróficos, como las aguas residuales (con pocos nutrientes disueltos); en medios de alta osmolaridad, aumenta la proporción de la OmpC, lo cual supone que sólo entren moléculas más pequeñas, impidiendo la entrada de moléculas mayores. El PhoE sólo se induce en condiciones de necesidad de fosfatos y permite el paso de moléculas cargadas negativamente^{152,153}.

El sistema de bombas de expulsión de la membrana de la bacteria, en la *Escherichia coli* recibe el nombre de AcrAB, que es una bomba de flujo multifarmaco. Este sistema AcrAB está compuesto por el transportador AcrB y la proteína periplasmática accesoria AcrA. El AcrA aproxima las membranas externa e interna, formando un trímero que interacciona con el monómero AcrB, expulsando así las sustancias, a través de un canal TolC de la membrana externa. Este sistema es codificado por los genes *acrAB*, y su función básica es proteger a la bacteria de tóxicos del entorno como ácidos grasos y ácidos biliares¹⁵⁴.

5.1.7 Klebsiella Pneumoniae. Son bacilos rectos, de 0.3-1.0 µm de diámetro y 0.6-6.0 µm de longitud. Las células se disponen individualmente, en parejas o en

¹⁴⁹ Hawkey, Peter M. Mechanism of quinolone action and microbial response. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003; 51(Suppl S1): 29-35.

¹⁵⁰ Tavio. M. Mechanism involved in the development of resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* isolates. *Antimicrob agents chemother* 1999; 44: 735-42.

¹⁵¹ Cullen ME, Wyke AW, Kuroda R, Fisher LM. Cloning and characterization of a DNA gyrase A gene from *Escherichia coli* that confers clinical resistance to 4-quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(6): 886-94.

¹⁵² Moreau B, Bouzard N, Essiz M. Relationship among antibacterial activity, inhibition of DNA gyrase, and intracellular accumulation of fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2622-7.

¹⁵³ Cohen SP, Hooper DC, Wolfson J S, Souza K S, McMurry, et al. Endogenous active efflux of norfloxacin in susceptible *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1187-1191.

¹⁵⁴ Chen F J, Mc Donald L C and Ho M. Identification of reduced fluoroquinolone susceptibility in *Escherichia coli*: a herald for emerging resistance. *J Antimicrob Chemoter* 1996; 48: 938.

cadenas cortas¹⁵⁵. Son inmóviles, Gram negativo y la mayor parte capsuladas. Estructuralmente al ser Gram negativas, presentan el citoplasma envuelto por una membrana citoplasmática o interna, el peptidoglicano, el espacio periplásmico, y una membrana externa.

La membrana citoplasmática actúa de barrera osmótica siguiendo el modelo de bicapa fosfolipídica. El peptidoglicano es un heteropolímero de aminoazúcares (N-acetil-glycosamina y N-acetilmurámico), y aminoácidos (D-glutámico, meso-diaminopimérico, L- y D-alanina).

El peptidoglicano está involucrado en el mantenimiento de la forma y la ósmosis celular. El *periplasma* queda circunscrito entre la membrana celular y la externa. Está formado por una matriz polipeptídica y polisacárida. Su función estaría centrada en la captación de solutos, la transformación de ciertos compuestos, como los antibióticos, y el control de la presión osmótica¹⁵⁶. La *membrana externa* recubre la delgada estructura del peptidoglicano en las bacterias Gram negativas. La importancia fisiológica estriba en que: delimita externamente al periplasma; su superficie externa cargada negativamente le permite evitar la fagocitosis y la acción del complemento; y actúa a modo de barrera de permeabilidad frente a varios agentes tóxicos.

La *K. pneumoniae* se caracteriza por presentar una frecuencia extremadamente elevada de una Betalactamasa denominada SHV-1, reconocida como de codificación plasmídica en la mayoría de especies donde se ha detectado. La presencia de esta enzima las puede hacer resistentes a ureidopenicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación¹⁵⁷.

En los últimos años están apareciendo cepas con sensibilidad disminuida o resistente a las cefalosporinas de tercera generación y a los monobactamos. Esta resistencia viene determinada por la presencia de Betalactamasas plasmídicas, mutantes de las Betalactamasas clásicas, que han extendido su espectro de

¹⁵⁵ Ed. Trad.: Fernández, M. Et. Al. España Prentice-Hall Pearson. Educación S.A., 2004. (190-195)

¹⁵⁶ Volk W. Microbiología Básica. 7 ed. Trad.: A. Castilleja, México Harla S.A. 1996. (200-210).

¹⁵⁷ Programas Educativos Especiales, Ildiba. (1999). Enfoque Actual de la terapia antibiótica. En Presencia de UPR en la reforma Salud y Educación Continua para el Médico Primario. N°5 de 1999

acción a estos preparados y que se han diseminado de manera horizontal por numerosas especies de enterobacteriáceas¹⁵⁸.

Las Betalactamasas de espectro ampliado (BLEA), naturales en *Klebsiella*, son un grupo de enzimas de codificación plasmídica, derivadas de las Betalactamasas clásicas (TEM-1, TEM-2 y SHV-1). Confieren resistencia a amino y ureidopenicilinas, amplían el espectro hidrolítico a cefalosporinas de segunda generación y monobactames. En 1983, se detectaron en Alemania los primeros aislamientos clínicos de *K. pneumoniae* y *E. coli* resistentes a cefalosporinas de tercera generación y sensibles a cefoxitina. El análisis de estas cepas, demostró con posterioridad que la resistencia era debida a la producción de una Betalactamasa plasmídica transferible derivada de SHV-1 que se denominó SHV-2.¹⁵⁹ Un estudio multicéntrico realizado en Unidades de Cuidados Intensivos de 10 países europeos, demostró que el 22.8% de aislamientos de *Klebsiella* spp. eran productoras de BLEA, siendo *K. pneumoniae* la especie más importante¹⁶⁰. Los datos de resistencia antibiótica proporcionados por el proyecto SENTRY, procedentes de aislamientos en pacientes hospitalizados desde 1997 hasta 1999, han demostrado que los BGN con BLEE tienen una amplia distribución mundial, aunque con grandes diferencias según las áreas geográficas. El mayor porcentaje corresponde a América Latina, con el 45% de las cepas de *K. pneumoniae*-BLEE, seguido de la región del Pacífico Este y de Europa, con el 25 y el 20%, respectivamente, siendo la incidencia mucho menor en Estados Unidos y Canadá con cifras del 8 y 5%. Aunque en términos absolutos el número de aislamientos de *E. coli* fue muy superior al de *K. pneumoniae*, el porcentaje de *E. coli*-BLEE fue mucho menor, de alrededor del 8% en América latina y Pacífico este, del 5% en Europa y entre el 3 y el 4% en Estados Unidos y Canadá¹⁶¹.

5.1.8 Staphylococcus epidermidis. Los estafilococos plasmocoagulasa-negativos (ECN) constituyen una parte esencial de la flora comensal cutánea y mucosa del ser humano. Son los clásicos oportunistas que sólo poseen un escaso potencial patógeno en las personas inmunocompetentes. El *Staphylococcus epidermidis* es responsable del 70 – 80 % de las infecciones por ECN.

¹⁵⁸ Antimicrobianos. Diciembre. 2004. <http://www.microbiologia.com.ar/antimicrobianos/proteinas.php>

¹⁵⁹ Betalactamasas plasmídicas de espectro ampliado, Agosto, 2003 http://www.seimc.org/control/revi_Bacte/pdf/bleas.pdf

¹⁶⁰ Quimioterapia Antimicrobiana. Noviembre, 2003. <http://www.canal-h.net/webs/sgonzalez002/farmaco/antimicrobiana.htm>

¹⁶¹ Emery CL, Weymouth LA. Detection and clinical significance of extended-spectrum Betalactamases in a tertiary medical center. J Clin Microbiol 1997;35:2061-7.

Se ha encontrado un incremento de la resistencia a aminoglucósidos y β -lactámicos, en parte, como consecuencia de la presión selectiva a la que son sometidas por la exposición prolongada a antibióticos¹⁶², que puede llegar a estimular la incorporación de elementos genéticos móviles, como los integrones, nuevo mecanismo de resistencia bacteriana descrito recientemente, el cual favorece la propagación y la diseminación de genes en las especies bacterianas y entre ellas^{163, 164}. Existen, por lo menos, tres clases de integrones relacionados con la resistencia bacteriana que difieren en la secuencia de aminoácidos de sus integrasas. El integrón clase 1 ha sido el más estudiado y mejor caracterizado por su importancia clínica en la diseminación de resistencia a antibióticos en ambientes hospitalarios. En su estructura básica, los extremos 5' y 3' son secuencias conservadas y entre éstas se encuentra una región muy variable en la que se pueden insertar casetes genéticos.

El extremo 5' conservado es un segmento de ADN formado por el gen *intI1* que codifica para la integrasa encargada de catalizar la recombinación específica de sitio y la integración y escisión de genes casete. La integrasa reconoce la secuencia *attI1* y participa en la incorporación del casete de resistencia, dándole direccionalidad^{165, 166}. Los dos promotores de orientación opuesta *Pc*, dirigen la transcripción de los casetes genéticos y el promotor *PI* controla la transcripción del gen de la integrasa¹⁶⁷.

Se pueden localizar desde 1 hasta 4 casetes genéticos separados por pequeñas regiones entre genes de, aproximadamente, 10 pb, las cuales facilitan la formación de una unidad de transcripción controlada por *Pc*. Su expresión depende de la ubicación con respecto al promotor, es decir, entre más cerca se encuentre del promotor la expresión será mayor, lo cual se relaciona con la expresión fenotípica

¹⁶² Pallecchi L, Lucchetti CH, Bartoloni A, Bartalesi F, Mantella A, Gamboa H, et al. Population structure and resistance genes in antibiotic-resistant bacteria from a remote community with minimal antibiotic exposure. *J Antimicrob Chemother.* 2007;51:1179-84.

¹⁶³ Mazel D. Integrons: agents of bacterial evolution. *Nat Rev Microbiol.* 2006;4:608-20.

¹⁶⁴ Pan J-C, Ye R, Meng D-M, Zhang W, Wang H-Q, Liu K-Z. Molecular characteristics of class 1 and class 2 integrons and their relationships to antibiotic resistance in clinical isolates of *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri*. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:288-96.

¹⁶⁵ González G, Mella S, Zemelman R, et al. Integrones y cassettes genéticos de resistencia: estructura y rol frente a los antibacterianos. *Rev Méd Chile.* 2004;132:619-26

¹⁶⁶ García J. Estructura, funcionamiento y significado de los integrones bacterianos. *Actualidad SEM.* 1999;28:18-22.

¹⁶⁷ Stokes HW, Holmes AJ, Nield BS, Holley MP, Nevalainen KM, Mabbutt BC, et al. Gene cassette PCR: sequence-independent recovery of entire genes from environmental DNA. *Appl Environ Microbiol.*

de la bacteria¹⁶⁸. Estos elementos móviles se han asociado a resistencia a aminoglucósidos, β lactámicos, macrólidos, sulfonamidas y quinolonas, entre otros¹⁶⁹.

¹⁶⁸ Fluit AC, Schmitz FJ. Resistance integrons and super-integrons. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:272-88.

¹⁶⁹ Mendes R, Castanheira M, Toleman M, Sader H, Jones R, Walsh T. Characterization of an integron carrying blaIMP-1 and a new aminoglycoside resistance gene, aac(6')-31, and its dissemination among genetically unrelated clinical isolates in a Brazilian Hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2611-4.

6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 1. Operacionalización de variables.

VARIABLE	SUBVARIABLE	CONCEPTO	CATEGORIA	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICION
RESISTENCIA ANTIMICROBIANA		Oposición a la acción de los fármacos antimicrobianos.	Porcentaje de resistencia	Cuantitativo	Nominal
SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA		Proceso de responder o ser sensible a la acción de los fármacos antimicrobianos.	Porcentaje de sensibilidad	Cuantitativo	Nominal
BACTERIA	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus S.P</i> <i>Pseudomonas aureginosa</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Enterococcus ssp</i>	Resistente o sensible a los fármacos antimicrobianos	Porcentaje de resistencia, porcentaje de resistencia intermedia y porcentaje de sensibilidad	Cuantitativo	Nominal
ANTIBIOTICO	<i>Amikacina</i>	Medicamento que inhibe el crecimiento	Porcentaje de efectividad de inhibición del	Cuantitativo	Nominal

	<i>Clindamicina</i>	bacteriano	crecimiento bacteriano		
	<i>Imipenem</i>				
	<i>Ampicilina</i>				
	<i>Levofloxacina</i>				
	<i>Amp/Sul</i>				
	<i>Meropenem</i>				
	<i>Aztreonam</i>				
	<i>Ofloxacina</i>				
	<i>Cefazolina</i>				
	<i>Oxacilina</i>				
	<i>Cefepima</i>				
	<i>Penicilina</i>				
	<i>Cefotaxima</i>				
	<i>Piperacilina</i>				
	<i>PIP/TAZ</i>				
	<i>Ceftazidima</i>				
	<i>Ceftriaxona</i>				
	<i>Rifampicina</i>				
	<i>Cefuroxima</i>				
	<i>Tetraciclina</i>				
	<i>Cloranfenicol</i>				
	<i>TMP/Sulfa</i>				
	<i>Ciprofloxacina</i>				
	<i>Tobramicina</i>				
	<i>Vancomicina</i>				
	<i>Eritromicina</i>				
	<i>Gentamicina</i>				

Fuente: propia.

7. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realiza un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, en la que se evaluará el estado actual de la resistencia y sensibilidad microbiana de los siguientes germen: *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aureginosa*, *Staphylococcus S.P*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo con base en los resultados de hemocultivos y urocultivos en el periodo comprendido de enero del 2009 a junio del 2009.

7.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

El estudio incluirá todos los hemocultivos positivos y urocultivos con recuento de colonias mayores a 100000 unidades formadoras de colonia de todas las aéreas del Hospital Universitario de Neiva durante el periodo enero 2009 a junio 2009.

7.3 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Para la recolección de datos se tomaron los hemocultivos y urocultivos positivos de la base de datos del laboratorio de microbiología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo anotado, esta será entregada por el laboratorio en medio impreso de la base de datos de Copernico. La información será recogida por los estudiantes de X semestre, Víctor Manuel Salazar Cortes, Edgardo Cortes y Fernando Andrés Leiton el día acordado por la coordinadora del laboratorio.

7.4 INSTRUMENTO PARA RECOLECCION DE DATOS

El instrumento utilizado para la recolección de datos será un formato prediseñado, donde se registrarán la sensibilidad y resistencia antibiotica de resultados de hemocultivos y urocultivos para las cepas de bacterias aisladas. Ver Anexo A

7.5 FUENTES DE INFORMACIÓN

Es una fuente de información indirecta de la base de datos del servicio de microbiología, la cual será aportada, por la Dra. Esperanza García coordinadora del servicio.

7.6 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

Posterior a la recolección de datos, mediante el instrumento de trabajo, se procederá a ingresar cada una de las variables en un formato con las mismas características, diseñado en el programa Excel 2009. Con el objetivo de transferir los datos obtenidos a estadísticas epidemiológicas, gráficos y tablas.

7.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se incluyen todas las consideraciones éticas que se deben tener en cuenta al ejecutar un proyecto de investigación como el principio de beneficencia, respeto a la dignidad humana y justicia.

Se garantiza que la información recolectada no será divulgada para otros fines diferentes al académico-científico sin su previo consentimiento y se mantendrá en total confidencialidad. Queda expresamente la idea de que la presente investigación no generó beneficio monetario, ni algún incentivo más que el poder aportar a un mayor conocimiento en el área de microbiología.

Se solicitó permiso verbal a la doctora Sandra Gualteros jefe del comité de infectología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Posterior al visto bueno de la doctora, se solicitó por medio de un permiso escrito, la revisión de la base de datos del servicio de microbiología a la Dra. Esperanza García, coordinadora del servicio.

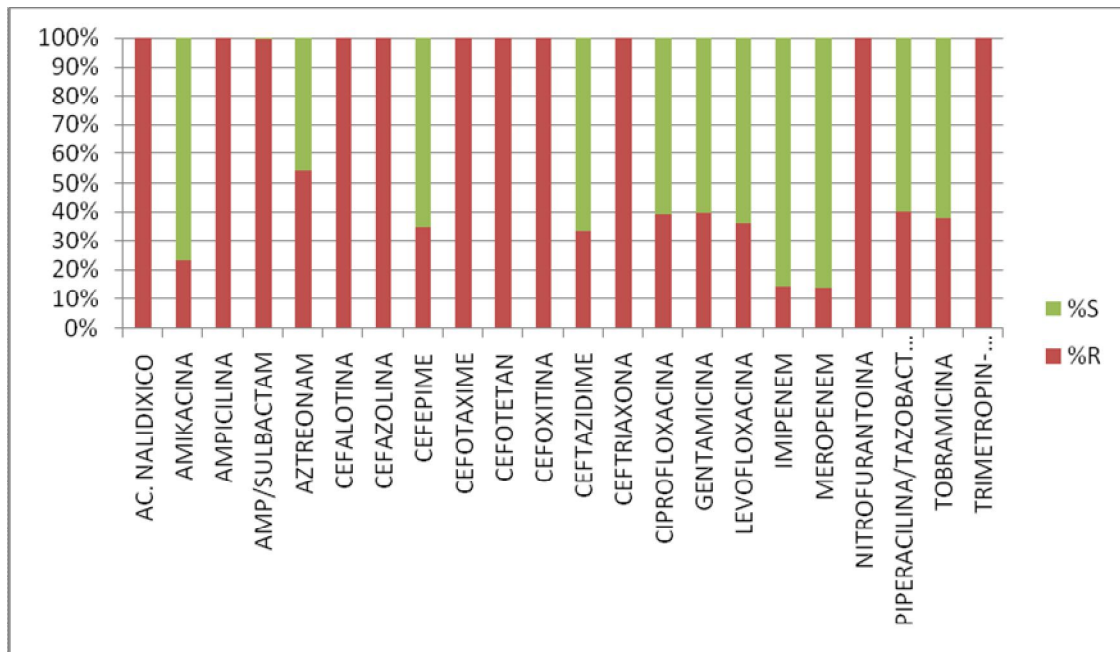
Posteriormente se solicitó permisos a las encargadas de las diferentes dependencias encargadas del registro y almacenamiento en la base de datos.

8.

9. RESULTADOS

De la base de datos del servicio del microbiología se recolecto 9 gérmenes de los cuales se excluyeron 2 bacterias (*enterococcus faecalis* y *enterococcus faecium*) por aislamientos insuficientes. *Candida albicans* no se aísla en el laboratorio del Hospital. Los resultados se obtuvieron de 1332 urocultivos y hemocultivos.

Gráfico 1. Perfil de resistencia y sensibilidad de *Pseudomona Aeruginosa* en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva de enero de 2009 a junio del 2009



Fuente: Propia

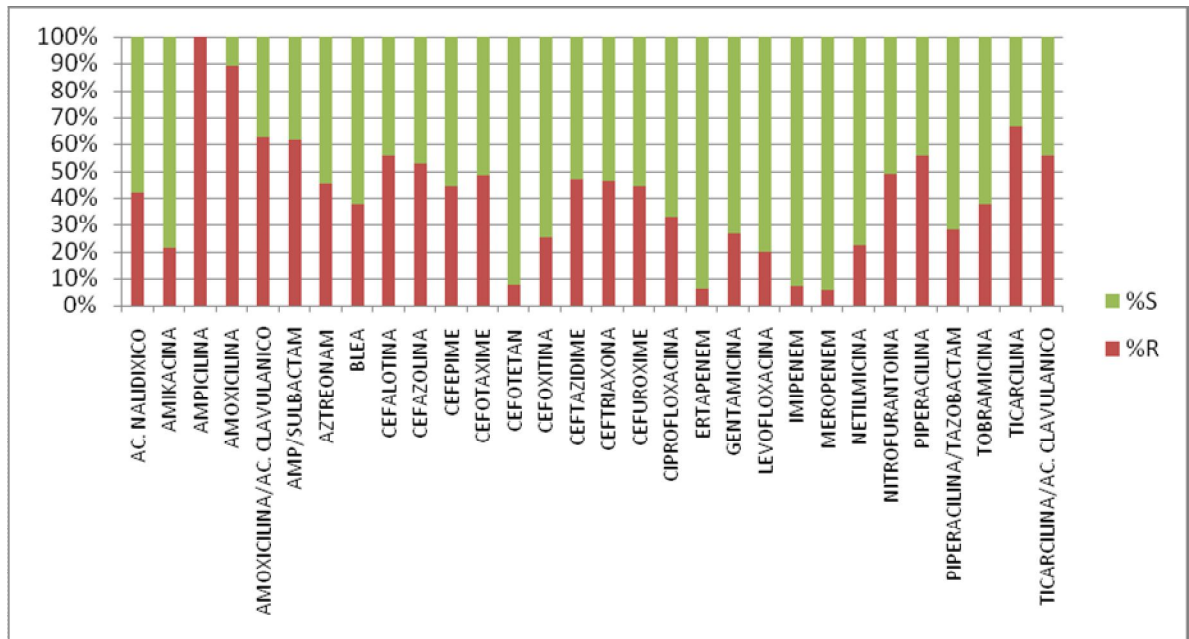
Representa los perfiles de resistencia y de sensibilidad de *Pseudomona aeruginosa* en el periodo enero-junio del 2009. Se observa una completa resistencia del 100% para ácido nalidixico, ampicilina, ampicilina/sulbactam, a cefalosporinas de primera generación como cefalotina y cefazolina, de segunda generación cefotetan y cefoxitina, de tercera generación a cefotaxime y ceftriaxona, a nitrofurantoina y trimetropin sulfametozaxol. La menor resistencia se encontró para amikacina y los carbapenems

Tabla 2. Resistencia y sensibilidad de *Pseudomona Aeruginosa* en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva de enero de 2009 a junio del 2009.

ANTIBIOTICO	N	%R	%S
AC. NALIDIXICO	42	100	0
AMIKACINA	172	23,3	76,7
AMPICILINA	172	100	0
AMP/SULBACTAM	172	99,4	0,6
AZTREONAM	129	54,3	45,7
CEFALOTINA	42	100	0
CEFAZOLINA	130	100	0
CEFEPIME	172	34,9	65,1
CEFOTAXIME	42	100	0
CEFOTETAN	130	100	0
CEFOXITINA	42	100	0
CEFTAZIDIME	172	33,7	66,3
CIPROFLOXACINA	172	39	61
GENTAMICINA	172	39,5	60,5
CEFTRIAXONA	130	100	0
LEVOFLOXACINA	130	36,2	63,8
IMIPENEM	172	14,5	85,5
MEROPENEM	42	14,3	85,7
NITROFURANTOIN	172	100	0
PIPERACILINA/TBM	172	40,1	59,9
TOBRAMICINA	130	37,7	62,3
TMP/SMX	170	100	0

Fuente: Propia.

Gráfico 2. Perfil de resistencia y sensibilidad de *Klebsiella Pneumoniae* en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva de enero del 2009 a junio del 2009.



Fuente: Propia

Representa los perfiles de resistencia y sensibilidad de *klebsiella pneumoniae* en el periodo enero-junio de 2009. Se evidencia un ligero aumento de la resistencia para amoxicilina y un 100% para ampicilina. Una disminución en la resistencia se encontró en carbapenems y para una sola cefalosporina de segunda generación ceftotetan

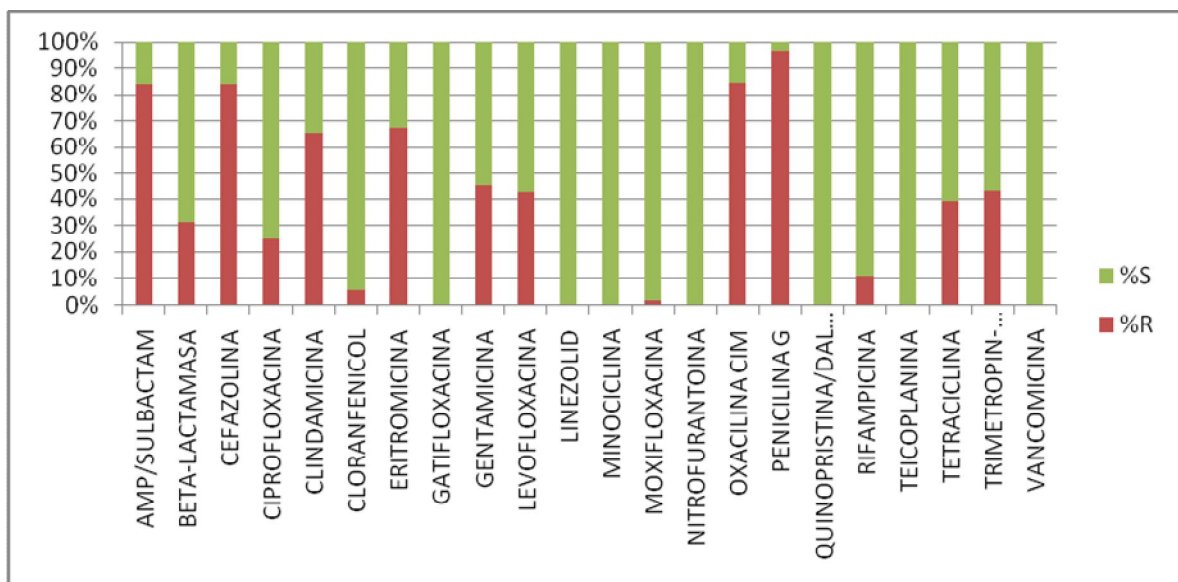
Tabla 3. Resistencia y sensibilidad de *Klebsiella Pneumoniae* en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero del 2009 a junio del 2009

ANTIBIOTICO	N	%R	%S
AC. NALIDIXICO	117	41,9	58,1
AMIKACINA	411	21,4	78,6
AMPICILINA	402	100	0
AMOXICILINA	9	88,9	11,1
AMOXICILINA/AC. CLAVULANICO	8	62,5	37,5
AMP/SULBACTAM	402	61,4	38,6
AZTREONAM	285	45,3	54,7
BLEA	400	37,7	62,3
CEFALOTINA	117	55,6	44,4
CEFAZOLINA	285	53	47
CEFEPIME	411	44,5	55,5
CEFOTAXIME	125	48,8	51,2
CEFOTETAN	285	7,7	92,3
CEFOXITINA	126	25,4	74,6
CEFTAZIDIME	410	47,1	52,9
CEFTRIAXONA	285	46	54
GENTAMICINA	410	26,6	73,4
ERTAPENEM	162	6,2	93,8
CIPROFLOXACINA	411	32,8	67,2
CEFUROXIME	9	44,4	55,6
LEVOFLOXACINA	285	20	80
IMIPENEM	411	7,1	92,9
MEROPENEM	282	5,7	94,3
NETILMICINA	9	22,2	77,8
NITROFURANTOIN	402	49	51
PIPERACILINA	9	55,6	44,4

PIPERACILINA/TBM	411	28,2	71,8
TOBRAMICINA	293	37,5	62,5
TICARCILINA	9	66,7	33,3
TICARCILINA/AC. CLA	9	55,6	44,4

Fuente: Propia.

Gráfico 3. Perfil de resistencia y sensibilidad de *Staphylococcus Epidermidis* en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva de enero del 2009 a junio del 2009



Fuente: Propia

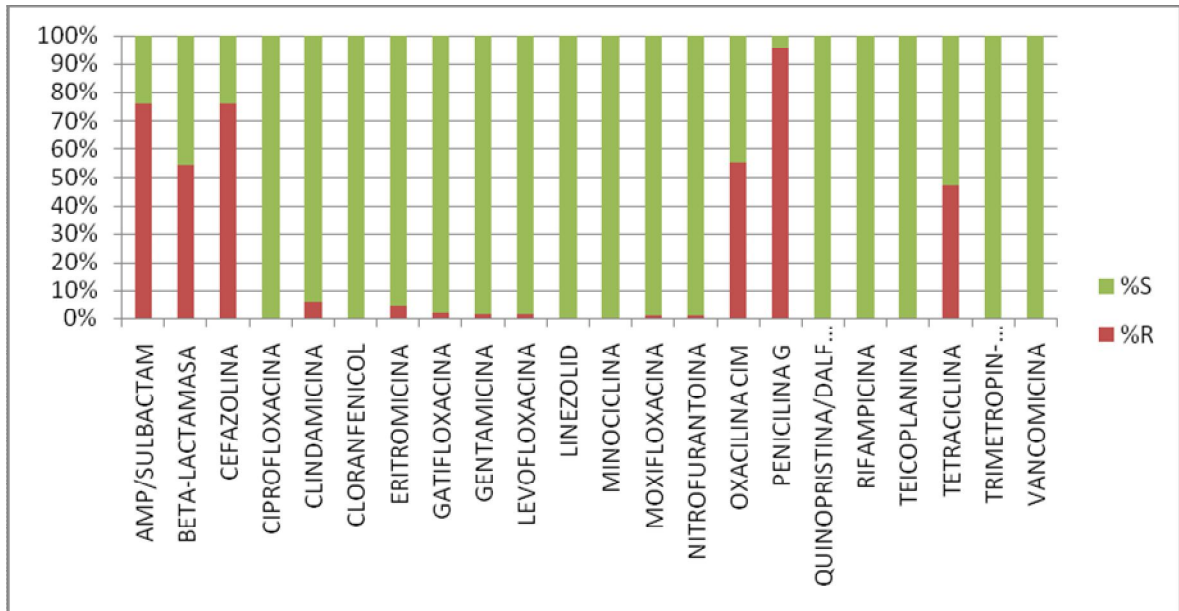
Representa los perfiles de resistencia de *Staphylococcus epidermidis* en el periodo enero-junio de 2009. Se observa que la mayor resistencia fue ampicilina/sulbactam, cafazolina, oxacilina, y para penicilina G casi un 100%. La menor resistencia se encontró para como gatifloxacina, linezolid, minociclina, nitrofurantoina, quinopristina, teicoplanina, y vancomicina.

Tabla 4. Resistencia y sensibilidad de *Staphylococcus Epidermidis* en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero del 2009 a junio del 2009

ANTIBIOTICO	n	%R	%S
AMP/SULBACTAM	56	83,9	16,1
BETA-LACTAMASA	42	31	69
CEFAZOLINA	56	83,9	16,1
CIPROFLOXACINA	8	25	75
CLINDAMICINA	64	65,6	34,4
CLORANFENICOL	56	5,4	94,6
ERITROMICINA	64	67,2	32,8
GATIFLOXACINA	56	0	100
GENTAMICINA	64	45,3	54,7
LEVOFLOXACINA	64	42,2	57,8
LINEZOLID	64	0	100
MINOCICLINA	8	0	100
MOXIFLOXACINA	64	1,6	98,4
NITROFURANTOINA	64	0	100
OXACILINA CIM	64	84,4	15,6
QUINOPRISTINA/DALFOPRISTIN	64	0	100
RIFAMPICINA	64	10,9	89,1
TEICOPLANINA	8	0	100
TETRACICLINA	64	39,1	60,9
TRIMETROPIN-SULFAMETOZAXOL	14	42,9	57,1
VANCOMICINA	64	0	100

Fuente: Propia

Gráfico 4. Perfil de resistencia y sensibilidad de *Staphylococcus Aereus* en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva de enero 2009 a junio del 2009



Fuente: Propia

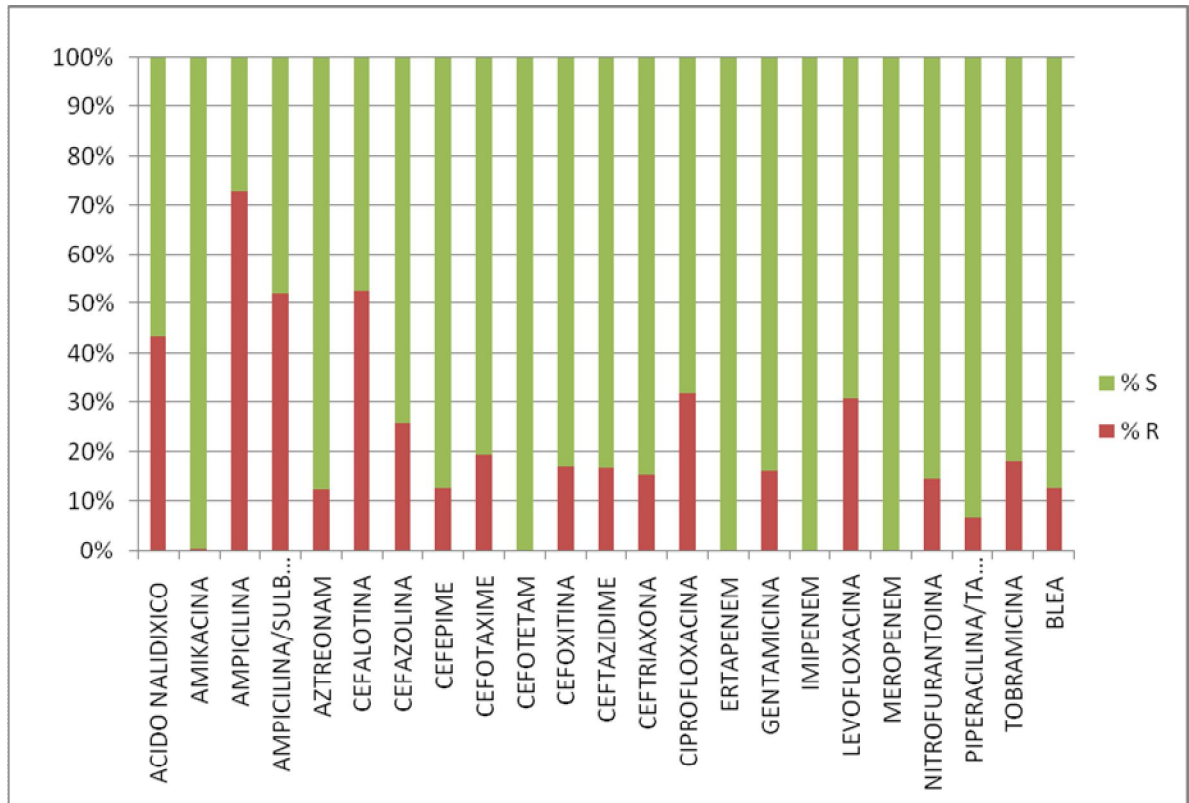
Representa los perfiles de resistencia y sensibilidad de *staphylococcus aureus* en el periodo enero-junio de 2009. Se evidencia una marcada resistencia para ampicilina/sulbactam, beta-lactamasa, cefazolina, oxacilina tetraciclina y para penicilina G una resistencia cercana al 100%. Los menores niveles de resistencia están para las quinolonas gatifloxacina y levofloxacina. El germen es sensible a ciprofloxacina, moxifloxacina, cloranfenicol, linezolid, nitrofurantoina, quinopristin/dalfopristin, rifampicina y vancomicina.

Tabla 5. Resistencia y sensibilidad de *Staphylococcus Aereus* en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva de enero 2009 a junio del 2009

ANTIBIOTICO	N	%R	%S
AMP/SULBACTAM	117	76,1	23,9
BETA-LACTAMASA	81	54,3	45,7
CEFAZOLINA	117	76,1	23,9
CIPROFLOXACINA	19	0	100
CLINDAMICINA	136	5,9	94,1
CLORANFENICOL	117	0	100
ERITROMICINA	136	4,4	95,6
GATIFLOXACINA	117	1,7	98,3
GENTAMICINA	136	1,5	98,5
LEVOFLOXACINA	136	1,5	98,5
LINEZOLID	136	0	100
MINOCICLINA	19	0	100
MOXIFLOXACINA	136	0,7	99,3
NITROFURANTOINA	136	0,7	99,3
OXACILINA CIM	136	55,1	44,9
PENICILINA G	117	95,7	4,3
QUINOPRISTINA/DALFOPRISTIN	136	0	100
RIFAMPICINA	136	0	100
TEICOPLANINA	19	0	100
TETRACICLINA	136	47,1	52,9
TRIMETROPIN/SULFAMETOZAXOL	33	0	100
VANCOMICINA	136	0	100

Fuente: Propia.

Gráfico 5. Perfil de resistencia y sensibilidad de *Escherichia Coli* en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva de enero del 2009 a junio del 2009



Fuente: Propia

Representa los perfiles de resistencia y sensibilidad de *escherichia coli* en el periodo enero-junio de 2009. Se observa un marcado nivel de resistencia para acido nalidixico, ampicilina/sulbactam, cefalotina, ciprofloxacina y levofloxacina y posee el menor porcentaje de resistencia para amikacina. Se observa que el germen es completamente sensible a los carbapenems.

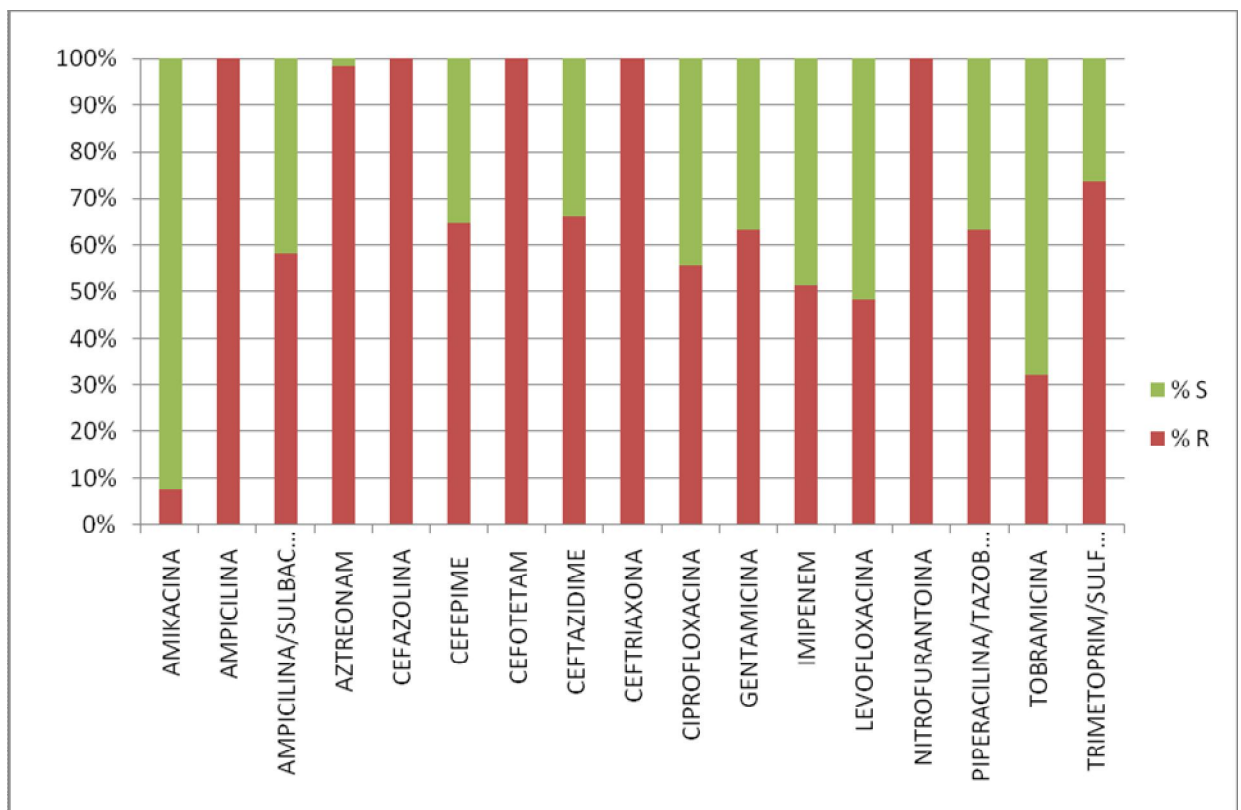
Tabla 6. Resistencia y sensibilidad de *Escherichia Coli* en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero del 2009 a junio del 2009

ANTIBIOTICO	n	%R	%S
ACIDO NALIDIXICO	112	43,7	56,3
AMIKACINA	483	0,6	99,4
AMOXICILINA	11	72,7	27,3
AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO	11	72,7	27,3
AMPICILINA	472	72,9	27,1
AMPICILINA/SULBACTAM	472	52,3	47,7
AZTREONAM	360	12,5	87,5
CEFALOTINA	112	52,7	47,3
CEFAZOLINA	360	26,1	73,9
CEFEPIME	483	12,8	87,2
CEFODIZIME	1	0	100
CEFOTAXIME	123	19,5	80,5
CEFOTETAM	360	0	100
CEFOXITINA	123	17,1	82,9
CEFTAZIDIME	482	16,8	83,2
CEFTRIAXONA	360	15,3	84,7
CEFUROXIME	11	72,7	27,3
CIPROFLOXACINA	483	31,9	68,1
IMIPENEM	483	0	100
LEVOFLOXACINA	360	30,8	69,2
MEROPENEM	319	0	100
NETILMICINA	11	36,4	63,6
NITROFURANTOINA	472	14,6	85,4
PIPERACILINA	11	72,7	27,3
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	481	6,7	93,3
TICARCILINA	11	72,7	27,3
TICARCILINA/ACIDO CALVULANICO	11	36,4	63,6

TOBRAMICINA	371	18,3	81,7
BLEA	466	12,7	87,3

Fuente: Propia.

Gráfico 6: Perfil de resistencia y sensibilidad de *Acinetobacter Baumanii* en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva de enero del 2009 a junio del 2009



Fuente: Propia

Representa los perfiles de resistencia y sensibilidad de *acinetobacter baumanii* en el periodo enero-junio de 2009. Se evidencia resistencia para todos los antibióticos y se observa resistencia absoluta para ampicilina, cefazolina, cefotetam, ceftriaxona y nitrofurantoina. La mayor sensibilidad antibiótica es para los aminoglucosidos amikacina y tobramicina.

Tabla 7. Resistencia y sensibilidad de *Acinetobacter Baumanii* en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva de enero del 2009 a junio del 2009

ANTIBIOTICO	n	%R	%S
ACIDO NALIDIXICO	9	77,8	22,2
AMIKACINA	68	7,4	92,6
AMOXICILINA	1	100	0
AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO	1	100	0
AMPICILINA	67	100	0
AMPICILINA/SULBACTAM	67	58,2	41,8
AZTREONAM	58	98,3	1,7
CEFALOTINA	9	100	0
CEFAZOLINA	58	100	0
CEFEPIME	68	64,7	35,3
CEFOTAXIME	10	90	10
CEFOTETAM	58	100	0
CEFOXITINA	10	100	0
CEFTAZIDIME	68	66,2	33,8
CEFTRIAXONA	58	100	0
CEFUROXIME	1	100	0
CIPROFLOXACINA	68	55,9	44,1
GENTAMICINA	68	63,2	36,8
IMIPENEM	68	51,5	48,5
LEVOFLOXACINA	58	48,3	51,7
MEROPENEM	10	70	30
NETILMICINA	1	100	0
NITROFURANTOINA	67	100	0
PIPERACILINA	1	100	0
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	68	63,2	36,8
TICARCILINA	1	100	0
TICARCILINA/ACIDO CALVULANICO	1	100	0
TOBRAMICINA	59	32,2	67,8

TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOLE	68	73,5	26,5
-----------------------------	----	------	------

Fuente: Propia.

10. DISCUSION

En los resultados obtenidos para *Pseudomona Aeruginosa* se destaca la amplia resistencia a los antibióticos beta-lactámicos de amplio espectro, considerando que son una opción de terapia empírica junto a otros grupos de antimicrobianos¹⁷⁰. Por tanto, es necesario rotar el tratamiento antimicrobiano con antibióticos de menor resistencia como los carbapenems, quinolonas o aminoglicosidos que fueron los grupos de menor resistencia.

Klebsiella Pneumoniae registra en este estudio niveles altos de resistencia a las cefalosporinas y a las BLEA (beta-lactamasas de amplio espectro), teniendo en cuenta que la resistencia a ceftazidime por sí misma, está asociada a la producción de beta-lactamasas de espectro extendido haciéndola resistente a las mismas cefalosporinas y resistente a aztreonam. También este estudio muestra resistencia a las quinolonas como ciprofoloxacina que está asociada al producción de BLEA, también evidenciada en una experiencia multicéntrica internacional¹⁷¹.

La resistencia a oxacilina y penicilina G por parte de *Staphylococcus Epidermidis* es elevada (84.4% y 96.4% respectivamente) como ya se esperaba. Sin embargo fue más alto que en otros estudios que reportan cifras que varían entre 44%¹⁷² y 47%¹⁷³. En cuanto a *Staphylococcus Aereus*, la resistencia a oxacilina de igual forma fue del 55.1% más alto que las cifras reportadas en el GREBO (Grupo para el Control de la Resistencia bacteriana de Bogotá) que registra cifras cercanas al 40% tanto en aislamientos de servicio UCI y servicios no UCI. Cabe anotar la gran resistencia a BLEA y a ampicilina/sulbactam que va a limitar el uso y las opciones de tratamiento antimicrobiano. Por último, la plena sensibilidad hacia vancomicina

¹⁷⁰ Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1379-1382.

¹⁷¹ Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, García R, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:455-8.

¹⁷² Kato-Maeda M, Bautista-Alavez A, Montes de Oca-Rolón AL, Ramos-Hinojosa A, Ponce de León A, Bobadilla del Valle M *et al*. Tendencia en el incremento de la resistencia antimicrobiana en organismos causantes de bacteremia en un hospital de tercer nivel: 1995-2000. *Rev Invest Clin* 2003; 55: 600-605.

¹⁷³ Calderón-Jaimes E, Espinosa de los Monteros LE, Avila-Beltrán R. Epidemiology of drug resistance: The case of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci infections. *Salud Publica Mex* 2002; 44:108-112.

mostrada por este estudio, es también evidenciada en el boletín del 2008 del GREBO.

Escherichia coli evidencio resistencia para ciprofloxacina fue superior al 30%, probablemente por el uso indiscriminado de este antibiotico, lo que hace considerar otras opciones de antibioterapia. Este estudio ya muestra 0.6% de resistencia a amikacina, si bien no es una cifra importante, el GREBO no reporta resistencia a este fármaco. Es importante tener en cuenta la resistencia para las cefalosporinas en todas sus generaciones y para ampicilina/sulbactam (R: 52.3%) son superiores a las vistas en el GREBO¹⁷⁴.

Acinetobacter baumannii fue multiresistente. No mostro suceptibilidad plena a ningún antibiótico. No obstante, la resistencia antibiótica a imipenem fue del 51.5% y para amikacina del 7.4%, cifras más bajas que las registradas por el GREBO que casi alcanza el 60% y el 20% respectivamente. Sin embargo, la resistencia para aztreonam y piperacilina/tazobactam fue superior a la resistencia registrada por el GREBO.

¹⁷⁴ Grupo para el control de la resistencia bacteriana GREBO. Boletín N°1, Bogotá, 2008, ISSN No. 2027-0860

11. CONCLUSIONES

- *Pseudomona aeruginosa* es resistente a todos los antibióticos en estudio, encontrándose mayor resistencia para el grupo de los betalctamicos de amplio espectro y cefalosporinas con resistencia total para los dos antibióticos de primera generación (cafalotina y cefazolina), y con alto nivel de resistencia para los antibióticos de segunda y tercera generación. En cuanto a sensibilidad, los carbapenems hacen este germen más susceptible.
- En cuanto a *Klebsiella Pneumoniae*, se encuentra también un alto nivel de resistencia y ningún antibiótico con sensibilidad del 100%. La mayor resistencia se presenta para los antibióticos ampicilina y amoxicilina, la mayor sensibilidad antibiótica se da para los carbapenems.
- Para *Staphylococcus Epidermidis* es sensible para los antibióticos gatifloxacina, linezolid, minociclina, nitrofurantoina, quinopristin/ dalfopristin y el antibiótico vancomicina. *Staphylococcus Epidermidis* es resistente a betalactamicos de amplio uso como oxacilina, penicilina G, ampicilina/sulbactam y cefazolina.
- En cuanto al perfil de *Staphylococcus Aereus*, este germen es ampliamente resistente para oxacilina, ampicilina/sulbactam, cefazolina, penicilina G, tetraciclina y beta-lactamasa y es completamente sensible para el antibiótico de gran interés epidemiológico vancomicina.
- *Escherichia Coli* presenta resistencia importante a las quinolonas, que son antibióticos utilizados frecuentemente para infecciones causadas por esta bacteria. Igualmente, evidencia un alto nivel de resistencia para todas las cefalosporinas utilizadas excepto para cefotetam. *Escherichia Coli* es sensible a los carbapenems.

- *Acinetobacter Baumannii* es el germen nosocomial multiresistente. Presenta preocupantes niveles de resistencia para todos los antibióticos utilizados y dentro del grupo de los betalactámicos, las cefalosporinas presentan los mayores porcentajes de resistencia. Los aminoglucosidos como amikacina presentan los menores niveles de resistencia.

12. RECOMENDACIONES

Para el estudio y seguimiento de las bacterias *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* es indispensable muestras más grandes que se podrían obtener a partir de estudios transversales o longitudinales de más tiempo para recoger mayor información, debido probablemente a la baja incidencia de estos germen en los aislamientos del HOSPITAL UNIVERSITARIO “HERNANDO MONCALEANO” DE NEIVA.

Es necesario conocer la incidencia o prevalencia de las infecciones por *candida albicans* en el HOSPITAL UNIVERSITARIO “HERNANDO MONCALEANO” DE NEIVA que proporcione información, a partir de la cual, se determine la resistencia y sensibilidad de este germen.

La realización o continuación de más estudios sobre resistencia y sensibilidad antibiótica es indispensable, debido al aumento continuo de la resistencia que se reporta en la literatura y la que se evidencia en la vigilancia que realiza el HOSPITAL UNIVERSITARIO “HERNANDO MONCALEANO” DE NEIVA, para disponer de mas información que contribuya al manejo adecuado de las infecciones intrahospitalarias.

Estos estudios y la vigilancia hospitalaria de los patrones de resistencia y sensibilidad antimicrobiana son indispensables para optimizar el manejo adecuado de las terapias de enfermedades infecciosas intrahospitalarias, debido al aumento de la resistencia que se da en todo el mundo y que implica el uso de antibióticos de mayor espectro, aumentando la estancia intrahospitalaria de los pacientes y los costos de tratamiento. Disponer de este tipo de información contribuirá al descenso de la morbilidad y mortalidad, a la disminución de los días estancia intrahospitalaria, contrarrestar los riesgos mayores de resistencia antimicrobiana y a la reducción de los costos para tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

AFZAL-SHAH, M., Villar, H.E. and Livermore, D.M., Biochemical Characteristics of a Carbapenemase from an *Acinetobacter Baumannii* Isolate Collected in Buenos Aires, Argentina. *J Antimicrob Chemother*, 2003; 43, 127–131.

ALBERTÍ S. RODRÍGUEZ-QUIÑONES F. Schirmer, T., Rummel, G., Tomás, J. M., Rosenbusch, J. P., and Benedí, V. J. A porin from *Klebsiella Pneumoniae*: Sequence Homology, Three-Dimensional Structure, and Complement Binding. *Infect. Immun.*2005; 63, 903–910

ANDERSSON DI, Bjorkman J, Hughes D. [Antibiotic resistance here to stay? Compensatory Mutations Restore Virulence of Resistant Bacteria]. *Lakartidningen* 2001; 95:3940, 3943–3944

ANDERSSON DI, Levin BR. The Biological Cost of Antibiotic Resistance. *Curr Opin Microbiol* 1999; 2:489–493.

ARTHUR M, Depardieu F, Snaith HA, Reynolds PE, Courvalin P. Contribution of VanY D,D-Carboxypeptidase to Glycopeptide Resistance in *Enterococcus Faecalis* by Hydrolysis of Peptidoglycan Precursors. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1899–1903.

ARTHUR M, Depardieu F, Molinas C, Reynolds P, Courvalin P. The vanZ Gene of Tn1546 from *Enterococcus Faecium* BM4147 Confers Resistance to Teicoplanin. *Gene* 1995; 154:87–92.

BRYAN LE, Godfrey AJ, Schollardt T. Virulence of *Pseudomonas Aeruginosa* Strains With Mechanisms of Microbial Persistence for Beta-lactam and Aminoglycoside Antibiotics in a Mouse Infection Model. *Can J Microbiol* 2000; 31: 377–380.

COHEN SP, McMurry LM, Hooper DC, Wolfson JS, Levy SB. Cross-Resistance to Fluoroquinolones in Multiple-Antibiotic-Resistant (Mar) *Escherichia Coli* Selected

By Tetracycline Or Chloramphenicol: Decreased Drug Accumulation Associated With Membrane Changes In Addition To Ompf Reduction. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 33:1318–1325.

DOMÉNECH-SÁNCHEZ, A., Hernández-Allés, S., Martínez-Martínez, L., Benedí, V. J., and Albertí, S. Identification And Characterization Of A New Porin Gene Of *Klebsiella Pneumoniae*: Its Role In B-Lactam Antibiotics Resistance. *J. Bacteriol.* 2002; 181, 2726–2732.

DROGE M, Puhler A, Selbitschka W. Phenotypic And Molecular Characterization Of Conjugative Antibiotic Resistance Plasmids Isolated From Bacterial Communities Of Activated Sludge. *Mol Gen Genet* 2000; 263:471–482.

DUTZLER, R., Rummel, G., Albertí, S., Hernández-Allés, S., Phale, P. S., Rosenbusch, J. P., Benedí, V. J., and Schirmer, T. Crystal Structure And Functional Characterization Of Ompk36, The Osmoporin From *Klebsiella Pneumoniae*. *Structure* 2000 7, 425–434.

EDGAR R, Bibi E. MdfA, an *Escherichia Coli* Multidrug Resistance Protein With An Extraordinarily Broad Spectrum Of Drug Recognition [Published Erratum Appears In *J Bacteriol* 1997 Sep; 179(17):5654]. *J Bacteriol* 2005; 179:2274–2280

ELIOPOULOS GM. Antibiotic resistance in *Enterococcus* species: an update. *Curr Clin Top Infect Dis* 2006; 16:21–51.

ELIOPOULOS GM. Vancomycin-resistant enterococci. Mechanism and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:851–865.

FILIP, C., Fletcher, G., Wulf, J. L., and Earhart, C. F. Solubilization Of The Cytoplasmic Membrane Of *Escherichia Coli* By The Ionic Detergent Sodium-Lauryl Sarcosinate. *J. Bacteriol.* 1999; 115, 717–722.

GORWITZ, R.J., Jernigan, D.B., Powers, J.H., Jernigan, J.A., and Participants in the Centers for Disease Control and Prevention-Convended Experts Meeting on Management of MRSA in the Community, Strategies for Clinical Management of MRSA in the Community. 2006.

GONZALEZ LEIZA M, Perez-Diaz JC, Ayala J, Casellas JM, Martinez-Beltran J, Bush K, Baquero F. Gene Sequence And Biochemical Characterization Of Fox-1 From Klebsiella Pneumoniae, A New Ampc-Type Plasmid-Mediated Betalactamase With Two Molecular Variants. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 38:2150–2157.

HACHLER H, Cohen SP, Levy SB. marA, Regulated Locus Which Controls Expression Of Chromosomal Multiple Antibiotic Resistance In Escherichia Coli. *J Bacteriol* 2000; 173:5532–5538.

HANAKI H., Ohkawa, S., Inaba, Y., Hashimoto, T., and Hiramatsu, K. Development of medium (Mu3) for detection of hetero-vancomycin resistant MRSA (hetero-VRSA). Program abstracts of the 38rd Intersci. Confer. *Antimicrob. Agents Chemother.* abst. C–132. 2002; 4:72–79.7

HARTMAN, B. J. and Tomasz, A. Expression of Methicillin Resistance in Heterogeneous Strains of Staphylococcus Aureus. *Antimicrob. Agents chemother.* 2002; 29, 85–92

HEINEMANN JA. How Antibiotics Cause Antibiotic Resistance. *Drug Discovery Today* 1999; 4:72–79.7.

HIRAMATSU, K., Aritaka, N., Hanaki, H., Kawasaki, S., Hosoda, Y., Hori, S., Fukuchi, F., and Kobayashi, I. Dissemination in Japanese hospitals of strains of Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 350, 2007; 1670–1673.

HIRAMATSU K., Hanaki, H., Ino, T., Yabuta, K., Oguri, T., and Tenover, F. C. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 40, 135–136.

JELLEN-RITTER, A.S. and Kern, W.V., Enhanced Expression Of The Multidrug Efflux Pumps Acrab And Acref Associated With Insertion Element Transposition In Escherichia Coli Mutants Selected With A Fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001; 45, 1467–1472.

KENTUCKY, and VERMONT Centers for Disease Control and Prevention, Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* Skin Infections Among Tattoo recipients—Ohio, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2004–2005; 55, 677–679.

KOMP LINDGREN, P., Karlsson, A. and Hughes, D, Mutation Rate And Evolution Of Fluoroquinolone Resistance In *Escherichia Coli* Isolates From Patients With Urinary Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003; 47, 3222–3232

LEMOZY, J., Sirot, D., Chanal, C., Huc, C., Labia, R., Dabernat, H. and Sirot, J., First Characterization Of Inhibitor-Resistant Tem (Irt) B-Lactamases In *Klebsiella Pneumoniae* Strains. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995; 33, 2580–2582

LI, X.Z., Ma, D., Livermore, D.M. and Nikaido, H., Role Of Efflux Pump In Intrinsic Resistance Of *Pseudomonas Aeruginosa*: Active Efflux As A Contributing Factor To B-Lactam Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994; 38, 1742–1752.

MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L., Pascual, A., Hernández-Allés, S., Álvarez-Díaz, D., Suárez, A. I., Tran, J., Benedí, V. J., and Jacoby, G. A. Role Of B-Lactamases And Porins In The Activity Of Carbapenems And Cephalosporins Against *Klebsiella Pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993; 43, 1669–1673

MIZUNO, T. and Kageyama, M. Separation And Characterization Of The Outer Membrane Of *Pseudomonas Aeruginosa*. *J. Biochem.*2000; 84, 179–191

MCMURRY, L. M., George, A. M., and Levy, S. B. Active Efflux Of Chloramphenicol In Susceptible *Escherichia Coli* Strains And In Multiple-Antibiotic-Resistant (Mar) Mutants. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 38, 542–546.

NIITSUMA, K. and Saito, M. Vancomycin Inhalation Therapy A Pharmacokinetic And Clinical Study Of Vancomycin. *Antibiot. Chemother.* 1996; 122, 123–135.

OGLE, J.W., Reller, L.B. and Vasil,M.L. Development Of Resistance In *Pseudomonas Aeruginosa* To Imipenem, Norfloxacin, And Ciprofloxacin During Therapy: Proof Provided By Typing With A Dna Probe. *J Infect Dis*, 2002; 157, 743–748.

PATEL, R., Uhl, J. R., Kohner, P., Hopkins, M.K., and Cockerill, F. R. Multiplex PCR Detection Of VanA, VanB, VanC-1 And VanC-2/3 Genes In Enterococci. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 35, 703–707.

PATEL, R., Uhl, J. R., Kohner, P., Hopkins, M. K., Steckelberg, J. M., Kline, B., and Cockerill, F. R. DNA Sequence Variation Within VanA, VanB, Vanc-1, And Vanc-2/3 Genes Of Clinical Enterococcus spp. Isolates. *Antimicrob. Agent Chemother.* 2005; 42, 202–205.

PENG, H. and Mariani, K.J., Escherichia Coli Topoisomerase IV. Purification, Characterization, Subunit Structure, And Subunit Interactions. *J Biol Chem*, 1999; 268, 24481–24490.

POIREL, L., Lambert, T., Turkoglu, S., Ronco, E., Gaillard, J. and Nordmann, P., Characterization Of Class 1 Integrons From Pseudomonas Aeruginosa That Contain The Bla(Vim-2) Carbapenem-Hydrolyzing B-Lactamase Gene And Of Two Novel Aminoglycoside Resistance Gene Cassettes. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001; 45, 546–552

RICE, L.B., Eckstein, E.C., DeVente, J. and Shlaes, D.M., Ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis*, 2004; 23, 118–124.

RICE, L.B., Willey, S.H., Papanicolaou, G.A., Medieros, A.A., Eliopoulos, g.m., r.c Moellering, j. And jacoby, g.a., Outbreak of Ceftazidime Resistance Caused by Extended Spectrum B-Lactamases At Massachusetts Chronic-Care Facility. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002; 34, 2193–2199.

RYDER, N.S., Dzik-Fox, J., Kubik, B., Mlineritsch, W., Alvarez, S., Bracken, K., Dean, K., Jain, R., Sundaram, A., Weidmann, B. and Yuan, Z., LBM415, a new Peptide Deformylase Inhibitor With Potent In Vitro Activity Against Drug-Resistant Bacteria, Abstr. F-1959. In 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC. 2005.

SALYERS, AA, Amabile-Cuevas CF. Why are Antibiotic Resistance Genes So Resistant to Elimination? *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2321–2325.

STRANDEN, A. M., Roos, M., and Berger-Bach, B. Glutamine Synthetase And Heteroresistance In Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. *Microbial. Drug Resistance* 2004; 2, 201–207

SARVAS, M. Membrane Fractionation Methods, In *Enterobacterial Surface Antigens. Methods For Molecular Characterisation*, Elsevier, Amsterdam, 1998; pp. 111–122.

TOMÁS, J. M., Benedí, V. J., Ciurana, B., and Jofre, J. Role Of Capsule And O Antigen In Resistance Of Klebsiella Pneumoniae To Serum Bactericidal Activity. *Infect. Immun.* 2005; 54, 85–89.

TRUCKSIS M, Wolfson JS, Hooper DC. A Novel Locus Conferring Fluroquinolone Resistance In Staphylococcus Aureus. *J Bacteriol* 2001; 173:5854–5860.

WATANABE M, Yiobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable Imipenem Resistance In Pseudomonas Aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 35: 147–151.

WATERS B, Davies J. Amino Acid Variation In The Gyra Subunit Of Bacteria Potentially Associated With Natural Resistance To Fluoroquinolone Antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 41:2766–2769.

YAN, J.J., Wu, J.J., Ko, W.C., Tsai, S.H., Chuang, C.L., Wu, H.M., Lu, Y.J. and Li, J.D., Plasmid-Mediated 16s Rrna Methylases Conferring High-Level Aminoglycoside Resistance In Escherichia Coli And Klebsiella Pneumoniae Isolates From Two Taiwanese Hospitals. *J Antimicrob Chemother*, 2004; 54, 1007–1012.

ANEXOS

Anexo A. Instrumento para la recolección de datos de resistencia y sensibilidad microbiana en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

1. Resultados del hemocultivos:

Cepas aisladas:

<input type="checkbox"/> Acinetobacter baumannii	<input type="checkbox"/> Bacteroides fragilis	<input type="checkbox"/> Serratia marcescens
<input type="checkbox"/> Candida albicans	<input type="checkbox"/> Otros bacteroides	<input type="checkbox"/> Streptococcus Group A
<input type="checkbox"/> Enterococcus faecalis	<input type="checkbox"/> Campylobacter	<input type="checkbox"/> Streptococcus Group B
<input type="checkbox"/> Proteus mirabilis	<input type="checkbox"/> Otros Citrobacter	<input type="checkbox"/> Streptococcus Group D
<input type="checkbox"/> Enterobacter cloacae	<input type="checkbox"/> Haemophilus influenzae	<input type="checkbox"/> Streptococcus Group G
<input type="checkbox"/> Pseudomonas aeruginosa	<input type="checkbox"/> Otras Klebsiella	<input type="checkbox"/> Streptococcus viridans
<input type="checkbox"/> Staphylococcus SP.	<input type="checkbox"/> Listeria monocytogenes/Vibri	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Klebsiella Pneumoniae	<input type="checkbox"/> Neisseria meningitidis	<input type="checkbox"/> Yersinia enterocolitica
<input type="checkbox"/> Staphylococcus aureus	<input type="checkbox"/> Peptostreptococcus	<input type="checkbox"/> Otros
<input type="checkbox"/> Escherichia coli	<input type="checkbox"/> Proteus mirabilis	_____
<input type="checkbox"/> Staphylococcus epidermidis	<input type="checkbox"/> Other Proteus	_____
<input type="checkbox"/> Enterococcus faecium	<input type="checkbox"/> Salmonella	_____

2. Sensibilidad antibiótica:

	SIR	Sign	MIC	Method		SIR	Sign	MIC	Method
<input type="checkbox"/> Amikacina	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Imipenem	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Ampicilina	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Levofloxacina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Amp/Sul	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Meropenem	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Aztreonam	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Ofloxacina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Cefazolina	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Oxacilina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Cefepima	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Penicilina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Cefotaxima	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Piperacilina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Ceftazidima	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> PIP/TAZ	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Ceftriaxona	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Rifampicina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Cefuroxima	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Tetraciclina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Cloranfenicol	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> TMP/Sulfa	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Ciprofloxacina	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Tobramicina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Clindamicina	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Vancomicina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Eritromicina	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> OTRO	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Gentamicina	_____	_____	_____	_____		_____	_____	_____	_____

3. Resultados del urocultivos:

Cepas aisladas:

<input type="checkbox"/> Acinetobacter baumannii	<input type="checkbox"/> Bacteroides fragilis	<input type="checkbox"/> Serratia marcescens
<input type="checkbox"/> Candida albicans	<input type="checkbox"/> Otros bacteroides	<input type="checkbox"/> Streptococcus Group A
<input type="checkbox"/> Enterococcus faecalis	<input type="checkbox"/> Campylobacter	<input type="checkbox"/> Streptococcus Group B
<input type="checkbox"/> Proteus mirabilis	<input type="checkbox"/> Otros Citrobacter	<input type="checkbox"/> Streptococcus Group D
<input type="checkbox"/> Enterobacter cloacae	<input type="checkbox"/> Haemophilus influenzae	<input type="checkbox"/> Streptococcus Group G
<input type="checkbox"/> Pseudomonas aeruginosa	<input type="checkbox"/> Otras Klebsiella	<input type="checkbox"/> Streptococcus viridans
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

- Staphylococcus SP.
- Klebsiella Pneumoniae
- Staphylococcus aureus
- Escherichia coli
- Staphylococcus epidermidis
- Enterococcus faecium

- Listeria monocytogenes
- Neisseria meningitidis
- Peptostreptococcus
- Proteus mirabilis
- Other Proteus
- Salmonella

- Vibrio
 - Yersinia enterocolitica
 - Otros
-
-
-

4.Sensibilidad antibiótica:

	SIR	Sign	MIC	Method		SIR	Sign	MIC	Method
<input type="checkbox"/> Amikacina	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Imipenem	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Ampicilina	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Levofloxacina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Amp/Sul	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Meropenem	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Aztreonam	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Ofloxacina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Cefazolina	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Oxacilina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Cefepima	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Penicilina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Cefotaxima	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Piperacilina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Ceftazidima	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> PIP/TAZ	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Ceftriaxona	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Rifampicina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Cefuroxima	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Tetraciclina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Cloranfenicol	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> TMP/Sulfa	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Ciprofloxacina	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Tobramicina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Clindamicina	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Vancomicina	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Eritromicina	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> OTRO	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Gentamicina	_____	_____	_____	_____		_____	_____	_____	_____

NOMBRE: _____

CODIGO: _____

FECHA: _____

Anexo B. Presupuesto.

ITEM	FINANCIACION		TOTAL
	UNIVERSIDA D	PROPIAS	
A. PERSONAL			
Honorarios del Investigadores		\$1.500.000	\$1.500.000
Asistente de Investigación	\$2.500.000		\$2.500.000
B. EQUIPOS			
Impresora		\$400.000	\$400.000
Internet	\$30.000	\$50.000	\$80.000
Computador		\$2.500.000	\$2.500.000
software		\$150.000	\$150.000
C. TRANSPORTE		\$500.000	\$500.000
D. MATERIALES			
Fotocopias		\$20.000	\$20.000
Papeleria	\$20.000	\$10.000	\$30.000
		TOTAL	\$7.680.000

Anexo C. Cronograma de actividades.

ACTIVIDAD	AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE	
	SE M1	SE M2	SE M3	SE M4	SE M1	SE M2	SE M3	SE M4	SE M1	SE M2	SE M3	SE M4	SE M1	SEM 2
DELIMITACION DEL PROBLEMA														
REVISION BIBLIOGRAFICA														
ANTECEDENTES DEL PROBLEMA														
JUSTIFICACION Y OBJETIVOS														
MARCO TEORICO														
DISENO METODOLOGICO														
ELABORACION DE INSTRUMENTO DE INVESTIGACION														
RECOLECCION DE DATOS														
ANALISIS DE INFORMACION														

