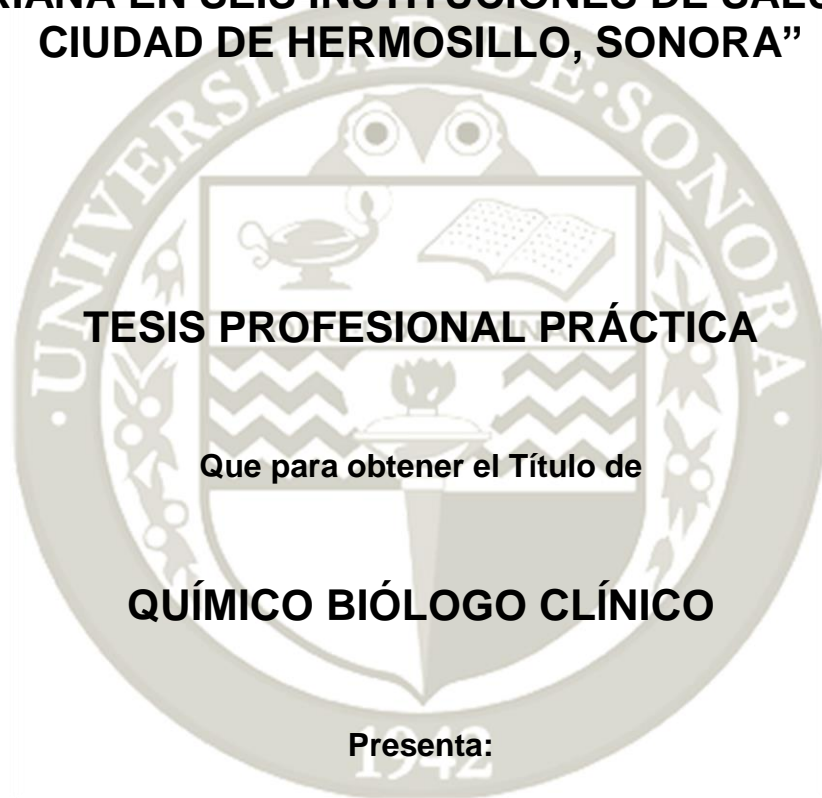


UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS

**“VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA RESISTENCIA
BACTERIANA EN SEIS INSTITUCIONES DE SALUD DE LA
CIUDAD DE HERMOSILLO, SONORA”**



TESIS PROFESIONAL PRÁCTICA

Que para obtener el Título de

QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO

Presenta:

ANDREA ROXANA NEVÁREZ LÓPEZ

Hermosillo, Sonora

Octubre de 2016

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

FORMA DE APROBACIÓN

Los miembros del jurado designado para revisar la Tesis Profesional de Andrea Roxana Nevárez López, le han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el Título de Químico Biólogo Clínico.

Dr. Enrique Bolado Martínez

Presidente

M. en C. Moisés Navarro Navarro

Secretario

M. en C. Lucía Guadalupe Castellón Campaña

Vocal

M. en C. Griselda Macrina Moreno Ibarra

Suplente

Hermosillo, Sonora, México.

Octubre 2016

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer de corazón a la Universidad de Sonora, por abrirme las puertas de su sabiduría y haberme formado académicamente.

A mi director de tesis Dr. Enrique Bolado Martínez, mi más amplio agradecimiento por la confianza depositada en mí, por su paciencia, su esfuerzo, su tiempo, dedicación y dirección.

A mis sinodales, M. C. Moisés Navarro Navarro, M. C. Lucía Castellón Campaña, M. C. Griselda Macrina Moreno por su tiempo, guía y apoyo a lo largo de la revisión de este trabajo.

A mis padres, por su inmenso amor, apoyo y comprensión. Por haberme brindado la oportunidad de estudiar esta carrera, aunque eso significase que no estuviéramos juntos todos los días. Por haberme levantado los ánimos tanto en los momentos difíciles de mi vida estudiantil, como personal. Todas sus enseñanzas, consejos e historias son tesoros que guardo junto a mi corazón. A mi padre por su gran calma al escuchar todas mis palabras, aunque tus respuestas fueran cortas, me hacían recapacitar y por tu gran sentido del humor, que pocas personas entienden. A mi madre por ser el ejemplo de mujer que quiero ser, por tener un gran amor por la vida aunque le haya dado buenos golpes, por estar en un proceso de enfermedad y aun así no perder el estilo y sobre todo, por ser mi mejor amiga. Gracias también por ser los mejores abuelos que Isabella podría tener, tan amorosos y consentidores con la pequeña periquito de la casa.

A mis hermanos, aunque la mayoría de las veces pareciera que estuviéramos en una guerra de cosquillas, pellizcos o palabras, hay momentos en que la guerra cesa y nos unimos para lograr nuestros objetivos. Gracias, no solo por ayudarme en gran manera a concluir el desarrollo de esta tesis con sus palabras de aliento y regaños, sino por todos los bonitos momentos que pasamos en el proceso.

A mi pequeña hija Isabella, te tocó recorrer más de la mitad de esta carrera a lado de mami y papi. Por darme alegría, ánimo y fuerza para buscar lo mejor para ti. Me enseñaste a valorar las pequeñas cosas de la vida, cada momento de descanso era para ti y no me arrepiento de haberte recibido en mi vida un poco más joven de lo que esperaba, te amo y agradezco que me hayas permitido ser quien te guíe en tus primeros años de vida.

A mi esposo Julián, quien recorrió todo este camino junto a mí. La ayuda que me has brindado ha sido de gran importancia. Estuviste a mi lado incluso en los momentos más tormentosos cuando creía que no terminaría este proyecto, siempre motivándome a estar tranquila, pues nunca dudaste de mí capacidad. Gracias por ser un excelente esposo, amigo y padre, no imagino esta vida de una manera diferente, como siempre lo has dicho, no hay mejor equipo que tú y yo tomados de la mano, te amo.

A mis amigos de la licenciatura, porqué aunque tardamos un poco en coincidir, hicieron de esta etapa, algo excepcional. No solo gané grandes amigos, sino unos excelentes tíos para mi pequeña Isabella, los quiero mucho y saben que Mamá Andrea siempre estará cuando la necesiten.

A mis amigas Ashleys, por ese toque de maldad y alegría que le dieron a mi vida, ustedes se dieron el tiempo de conocerme, comprenderme, saber dónde he estado, me han acompañado en mis logros y han celebrado conmigo, pero también han conocido mi dolor y jamás me han juzgado. Gracias por su amistad.

A mis amigas de Guaymas, Rosa, Gisella, Luz María, Luly, Claudia, Daniela. Nos conocemos desde pequeñas, hemos tenido buenos y malos momentos, hemos reído pero también llorado juntas. Han estado en los momentos más importantes de mi vida y por eso las aprecio mucho, ustedes han dejado una huella en mi corazón y es un orgullo para mí disfrutar de su amistad desde hace tantos años.

A la familia de mi esposo, pues nos han acogido como suyos, muchas gracias por su apoyo y por cuidar a Isabella en todo momento.

DEDICATORIA

A Dios y a mi familia, porque con su apoyo y amor he podido culminar con éxito esta obra.

CONTENIDO

	Página
LISTA DE TABLAS	8
LISTA DE FIGURAS	11
OBJETIVOS	14
Objetivo General	14
Objetivos Particulares	14
RESUMEN	15
INTRODUCCIÓN	17
ANTECEDENTES	21
Clasificación de los Antibióticos	21
Resistencia a los Antibióticos	23
Tipos de Resistencia a los Antibióticos	23
Mecanismos de Resistencia a los Antibióticos	24
Modificación Enzimática del Antibiótico	24
Bombas de Eflujo	24
Cambios en la Permeabilidad de la Membrana Externa	25
Alteraciones en el Sitio de Acción	25
Métodos para Evaluar la Resistencia a los Antibióticos	26
Betalactamasas de Espectro Extendido	28
Definición	28
Importancia	28
Microorganismos Productores de BLEE	29
Esquema de Clasificación de las BLEE	30
Carbapenemasas	32
Definición y Clasificación	32
Importancia	32
<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a Meticilina	34
Aspectos Generales	34
Epidemiología	34
Programas de Vigilancia Epidemiológica	35
Importancia	35
Estudios Realizados Anteriormente	35

MATERIALES Y MÉTODOS	38
Descripción del Estudio y de las Instituciones Participantes	38
Captura de la Información	38
Criterios de Inclusión	39
Criterios de Exclusión	39
Criterios de Eliminación	39
Análisis de la Información	39
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
Aislamientos estudiados	41
Muestras Clínicas	43
Perfiles de Sensibilidad a los Antibióticos de los Principales	46
Microorganismos Recuperados	
<i>Escherichia coli</i>	46
<i>Staphylococcus aureus</i>	49
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	52
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	55
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	58
<i>Enterococcus faecalis</i>	61
<i>Acinetobacter baumannii</i>	63
Prevalencia de Fenotipos de Resistencia de Gran Importancia Clínica	66
<i>Escherichia coli</i> Productora de BLEE	66
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Productora de BLEE	69
<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a Meticilina	72
CONCLUSIONES	75
RECOMENDACIONES	76
BIBLIOGRAFÍA	77

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Diferentes esquemas de clasificación de las betalactamasas y los sustratos correspondientes.	31
2	Acumulado de porcentajes de sensibilidad de <i>E. coli</i> a los antibióticos en seis instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01Junio 2014 – 30 junio 2015.	46
3	Comparación, mediante la prueba de chi cuadrada, entre los porcentajes de aislamientos de <i>Escherichia coli</i> susceptibles a los antibióticos en instituciones públicas y del sector privado, en la ciudad de Hermosillo, Sonora. 01Junio 2014 – 30 junio 2015.	47
4	Acumulado de porcentajes de sensibilidad de <i>S. aureus</i> a los antibióticos en seis instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01Junio 2014 – 30 junio 2015.	49
5	Comparación, mediante la prueba de chi cuadrada, entre los porcentajes de aislamientos de <i>Staphylococcus aureus</i> susceptibles a los antibióticos en instituciones públicas y del sector privado, en la ciudad de Hermosillo, Sonora. 01Junio 2014 – 30 junio 2015.	51
6	Acumulado de porcentajes de sensibilidad de <i>K. pneumoniae</i> a los antibióticos, en seis instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01Junio 2014 – 30 junio 2015.	52
7	Comparación, mediante la prueba de chi cuadrada, entre los porcentajes de aislamientos de <i>Klebsiella pneumoniae</i> susceptibles a los antibióticos en instituciones públicas y del sector privado, en la ciudad de Hermosillo, Sonora. 01Junio 2014 – 30 junio 2015.	54
8	Acumulado de porcentajes de sensibilidad de <i>P. aeruginosa</i> a los antibióticos, en seis instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora., 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	55

CONTINUACIÓN LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
9	Comparación, mediante la prueba de chi cuadrada, entre los porcentajes de aislamientos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> susceptibles a los antibióticos en instituciones públicas y del sector privado, en la ciudad de Hermosillo, Sonora. 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	57
10	Acumulado de porcentajes de sensibilidad de <i>S. epidermidis</i> a los antibióticos, en seis instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	58
11	Comparación, mediante la prueba de chi cuadrada, entre los porcentajes de aislamientos de <i>Staphylococcus epidermidis</i> susceptibles a los antibióticos en instituciones públicas y del sector privado, en la ciudad de Hermosillo, Sonora. 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	60
12	Acumulado de porcentajes de sensibilidad de <i>E. faecalis</i> a los antibióticos, en seis instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	61
13	Acumulado de porcentajes de sensibilidad de <i>A. baumannii</i> a los antibióticos, en seis instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	63
14	Comparación, mediante la prueba de chi cuadrada, entre los porcentajes de aislamientos de <i>Acinetobacter baumannii</i> susceptibles a los antibióticos en instituciones públicas y del sector privado, en la ciudad de Hermosillo, Sonora. 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	65
15	Acumulado de porcentajes de sensibilidad de <i>E. coli</i> productor de BLEE a los antibióticos, en cinco instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	67

CONTINUACIÓN LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
16	Acumulado de porcentajes de sensibilidad de <i>K. pneumoniae</i> productor de BLEE a los antibióticos, en tres instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	70
17	Acumulado de porcentajes de sensibilidad de <i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a Metilina a los antibióticos, en cuatro instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	73

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Sitios de acción de los antibióticos.	22
2	Principales mecanismos de resistencia a los antibióticos.	25
3	Estructura de una metalo-betalactamasa de la bacteria <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	29
4	Clasificación de las carbapenemasas.	33
5	Prevalencia acumulada de microorganismos recuperados de muestras clínicas en seis instituciones de salud de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	42
6	Distribución acumulada de frecuencias para muestras clínicas de origen hospitalario en seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	43
7	Distribución acumulada de frecuencias para muestras clínicas de origen comunitario en seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	44
8	Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de <i>Escherichia coli</i> provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	47
9	Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	50
10	Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de <i>Klebsiella pneumoniae</i> provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	53
11	Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	56

CONTINUACIÓN LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
12	Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus epidermidis</i> provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	59
13	Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de <i>Enterococcus faecalis</i> provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	62
14	Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de <i>Acinetobacter baumannii</i> provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	64
15	Prevalencia de <i>Escherichia coli</i> productora de betalactamasas de espectro extendido, provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	66
16	Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de <i>Escherichia coli</i> productora de betalactamasas de espectro extendido, provenientes de cinco instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	68
17	Prevalencia de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de betalactamasas de espectro extendido, provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	69
18	Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de betalactamasas de espectro extendido, provenientes de tres instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	71

CONTINUACIÓN LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
19	Prevalencia de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina, provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	72
20	Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina, provenientes de cuatro instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.	74

OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar el perfil de resistencia a los antibióticos, en bacterias recuperadas a partir de muestras clínicas, en seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora.

Objetivos Particulares

1. Determinar las principales bacterias recuperadas de muestras clínicas en los diferentes servicios de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora.
2. Analizar los perfiles de resistencia, de los paneles de antibióticos mayormente utilizados, en bacterias recuperados de muestras clínicas en seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora.
3. Determinar la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y *S. aureus* resistente a meticilina y sus perfiles de sensibilidad a los antibióticos en muestras clínicas en seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora.
4. Comparar la sensibilidad a los antibióticos de bacterias aisladas en instituciones del sector público *versus* sector privado de Hermosillo, Sonora.

RESUMEN

La resistencia bacteriana es un fenómeno presente a nivel mundial. Avanzando en el tiempo ha mostrado un comportamiento muy cambiante, incluso por región geográfica, lo que hace de suma importancia los programas de vigilancia locales. Por ello, se propuso analizar el perfil de resistencia a los antibióticos de cepas recuperadas de muestras clínicas en seis instituciones de salud en Hermosillo, Sonora. Utilizando el programa WHONET, se capturaron los informes de aislamientos microbiológicos positivos de las seis instituciones participantes, durante un periodo de 13 meses, el cual comprendió de Junio 2014 a Junio 2015 en cinco instituciones (dos de tipo privado y tres públicas), y Septiembre 2014 a Septiembre 2015 en una institución (pública). Fueron identificados según la metodología del sistema automatizado VITEK 2 (cuatro instituciones) y Microscan (dos instituciones), siguiendo las recomendaciones del fabricante BioMérieux (Francia), con tarjetas de identificación ID (identification cards) y las pruebas de sensibilidad a antibióticos se realizaron mediante tarjetas AST (antibiotic susceptibility testing). Se analizaron los informes clínicos de 7,063 aislamientos clínicos, de los cuales 2,868 (40.6 %) correspondieron a *E. coli*, 960 (13.6 %) a *S. aureus*, 523 (7.4 %) a *K. pneumoniae*, 474 (6.7 %) a *P. aeruginosa* y 460 (6.5 %) a *S. epidermidis*. Aproximadamente el 65.0 % de las bacterias recuperadas fueron Gram negativas y el 35.0 % restante Gram positivas. Los microorganismos se aislaron más frecuentemente de muestras de orina, Los menores porcentajes de sensibilidad de bacterias Gram positivas fue a penicilinas (20.0 – 30.0 %), mientras que la mayor sensibilidad registrada fue a linezolid (95.5 %). La sensibilidad de bacterias Gram negativas fue menor ante algunas cefalosporinas de primera generación (35.0 %), mientras que la mayor sensibilidad registrada fue a ertapenem (97.0 %). Las tasas de prevalencia de microorganismos multidrogoresistentes de importancia clínica fueron del 16.8 % para *E. coli* productora de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y 16.4 % de *K. pneumoniae* productora de BLEE. Ambos microorganismos mostraron la mayor sensibilidad ante aminoglucósidos y carbapenémicos. En el caso de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina se obtuvo una prevalencia del 11.1 %, no obstante se apreció que estos microorganismos fueron sensibles a linezolid (95.0 – 100.0 %). El estudio demostró una alta prevalencia de resistencia ante algunos antibióticos comúnmente utilizados en el sector público y privado. Este análisis pretende contribuir como guía para el uso apropiado de los antibióticos, basados en los perfiles de sensibilidad circulantes en la localidad.

INTRODUCCIÓN

Desde sus orígenes el hombre se ha enfrentado, para su propia sobrevivencia, a una lucha constante con varios patógenos. En el siglo XX el descubrimiento de los antibióticos se convirtió en la solución a las múltiples enfermedades producidas por agentes infecciosos. Sin embargo, las bacterias como todos los seres vivos, exhiben mecanismos biológicos que las facultan para adecuarse a las diversas presiones ambientales (Cabrera y col., 2007).

Aunque la resistencia a los antibióticos es una expresión natural de la evolución y genética bacteriana, diversos factores también han contribuido al aumento de la expresión y diseminación de esta característica inherente. Ejemplo de ello es el uso masivo de antibióticos en los últimos años, que ha creado un ambiente favorable a la selección de bacterias que soportan los efectos tóxicos de los antimicrobianos. Existen características específicas de determinadas bacterias que impiden que puedan ser dañadas por ciertos principios activos, denominada “resistencia intrínseca”. Sin embargo, la resistencia a antibióticos más importante es la “resistencia adquirida”, mediante la cual una bacteria previamente sensible a un antibiótico puede obtener o desarrollar mecanismos adaptativos que le permitan sobrevivir en su presencia (Benavides y col., 2005; Cabrera y col., 2007; Sussmann y col., 2002).

Las consecuencias derivadas de la resistencia a antibióticos son múltiples, por mencionar algunas se tiene que las infecciones bacterianas son más difíciles de tratar, lo que a su vez puede generar procesos patológicos más largos y graves, periodos de contagio mayores, efectos secundarios más frecuentes (debidos al uso de antibióticos con un intervalo terapéutico menor, de dosis más altas o de tratamientos más largos) e ingresos hospitalarios más prolongados. Todo ello lleva también implícito un aumento de los costos del tratamiento de las enfermedades (Lázaro y Oteo, 2006).

Las bacterias patógenas de la era preantibiótica eran raramente resistentes. Actualmente entre el 70.0 – 90.0 % de las bacterias responsables de las infecciones nosocomiales son resistentes al menos a uno de los antibióticos más comúnmente utilizados para tratarlas. El uso irracional de los antimicrobianos ha contribuido al aumento en la resistencia bacteriana. Las bacterias se adaptan rápidamente a las condiciones de su medio, aun en la presencia de estos fármacos. Los antibióticos no sólo ejercen un efecto terapéutico sino que alteran también la ecología de la microbiota del cuerpo y del medio externo (Benavides y col., 2005).

Algunos factores que han contribuido al aumento de la resistencia a los antibióticos se encuentran el inadecuado uso de los antibióticos, los mecanismos de transmisión de resistencia, los eventos de migraciones poblacionales masivos a través del mundo han permitido el

intercambio de plásmidos entre bacterias, así como la diseminación de clonas bacterianas entre países y continentes, la concentración de la población en centros urbanos, el inadecuado control de las infecciones en los hospitales, el internamiento en hospitales de pacientes gravemente enfermos, entre otros (Benavides y col., 2005; Kumarasamy y col., 2010).

La resistencia a antibióticos se da no solo en bacterias dentro de entornos clínicos, sino también en la comunidad. Hace poco más de 10 años, la preocupación principal eran las bacterias Gram positivas, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y aislamientos de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina. Sin embargo, actualmente las investigaciones están dirigidas hacia bacterias Gram negativas multirresistentes, que presentan el mayor riesgo para la salud pública (Kumarasamy y col., 2010).

Un nuevo informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) —el primero de carácter mundial acerca de la resistencia a los antimicrobianos y en particular a los antibióticos— revela que esta grave amenaza ha dejado de ser una previsión para el futuro y es ya en todas las regiones del mundo una realidad que puede afectar a cualquier persona, de cualquier edad, en cualquier país y se considera una amenaza importante para la salud pública (World Health Organization, 2014).

Las betalactamasas son enzimas, producidas por algunos géneros bacterianos, se identificaron por primera vez en 1940; estas enzimas, primeramente se encontraron en *E. coli* y son responsables de la resistencia que algunas cepas de esta bacteria exhiben ante la acción de antibióticos betalactámicos como penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos (carbapenemasas). Todos los antibióticos betalactámicos tienen un elemento en común dentro de su estructura molecular denominado anillo betalactámico, un anillo químico de cuatro átomos. Las β -lactamasas rompen el anillo, desactivando las propiedades antimicrobianas de la molécula. Las β -lactamasas por lo general son producidas por bacterias Gram negativas. La ocurrencia natural de las β -lactamasas se debe a sustancias bacterianas naturales (bacteriocinas o colicinas) que producen ellas para competir por un microhábitat con otro microorganismo. Las propiedades fenotípicas de las bacterias que producen BLEE son de gran importancia para su estudio en el laboratorio de microbiología y el manejo terapéutico adecuado del paciente. Es importante conocer los mecanismos de resistencia, así como la producción de BLEE en cada institución y cada región geográfica, a fin de establecer estrategias y políticas para el control, y uso racional de antimicrobianos (Pérez y col., 2011; Mattar y Martínez, 2008).

Existen diferencias geográficas, con tasas de resistencia y mecanismos subyacentes característicos de cada región y de cada institución. Por ello, es indispensable conocer la epidemiología local para plantear estrategias encaminadas a controlar y disminuir la resistencia

bacteriana en cada región. Los estudios de vigilancia epidemiológica por lo tanto, sirven para realizar el seguimiento de los cambios de sensibilidad a antimicrobianos. Para que los antibióticos puedan utilizarse de manera óptima, se debe recolectar, analizar e interpretar la información epidemiológica referente a la resistencia a los antibióticos en cada institución hospitalaria (Miranda y col., 2006; World Health Organization, 2014).

Para intentar controlar el incremento de las tasas de resistencia a los antibióticos, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos de América (Centers for Disease Control and Prevention, por sus siglas en inglés CDC & P), han recomendado la implementación de programas de vigilancia epidemiológica. Esta es una de las principales herramientas para conocer el comportamiento de las enfermedades en la población, sobre todo aquellas con potencial epidémico y las que tienen factores de riesgos cambiantes o modificables. La creación de redes de monitoreo epidemiológico de la resistencia bacteriana en países con recursos limitados, como la mayoría de los latinoamericanos, puede tener beneficios; sin embargo, deben cuidarse aspectos como la calidad y buena capacitación de los laboratorios participantes, de otra forma no se obtendrían resultados adecuados para generar sugerencias de tratamientos (Kumarasamy y col., 2010; Sifuentes y Donís, 2000). Para ello se debe contar con un programa de control de calidad interno y externo, donde se analicen los cambios en las tendencias de la resistencia bacteriana, se verifiquen los cambios en la sensibilidad ya conocidos y se den recomendaciones para corregir los problemas de control de calidad (Hulscher y col., 2010; Sifuentes y Donís, 2000).

Para analizar los datos es necesario un programa estadístico compatible con los distintos centros de salud, WHONET es ejemplo de ello. El cual es un software para la recolección y análisis de información proveniente de los laboratorios de microbiología, fue diseñado por John Stelling y Thomas O'Brien en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS, en inglés World Health Organization o WHO). En los últimos años ha ganado popularidad, porque facilita la comparación de datos de distintos laboratorios a través de un lenguaje común, ayudando a conformar redes de monitoreo en resistencia bacteriana. Con estos avances, han surgido múltiples sistemas de vigilancia (Benavides y col., 2005, Sifuentes y Donís, 2000).

El análisis de la información se debe hacer integrando primero los datos a nivel local, diferenciando entre bacterias de origen comunitario y asociadas al cuidado hospitalario y posteriormente los datos de otros centros de la región. Se deberá realizar el análisis de las tendencias, de esta forma se detectan cambios en los patrones habituales, así como los posibles brotes. Una vez que se ha hecho el análisis de datos, estos deben ser difundidos en el área de la salud, en forma de publicaciones para que los médicos puedan adecuar el tratamiento empírico

y de esta forma mejorar el uso de antimicrobianos en la población (Hulscher y col, 2010; Sifuentes y Donís, 2000).

La vigilancia de la resistencia bacteriana es fundamental para proponer medidas racionales y eficaces en el uso de los antimicrobianos. Con la información regional es posible definir los lineamientos de los tratamientos empíricos, modificar la disponibilidad de los fármacos y conocer el verdadero impacto de la resistencia bacteriana sobre la morbilidad y mortalidad en esa comunidad. De igual forma, es importante entender que no existe un camino fácil para lograr todo esto, el desafío es construir una estrategia basada en estudios teóricos y coherentes. Es por ello que el presente trabajo tiene como finalidad evaluar los patrones de resistencia a los antibióticos de distintas bacterias recuperadas en un grupo de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, lo que permitirá contribuir a sentar las bases para plantear potenciales estrategias de control bacteriano en la localidad (Benavides y col., 2005; Hulscher y col., 2010; Sifuentes y Donís, 2000).

ANTECEDENTES

Clasificación de los Antibióticos

Los antibióticos son sustancias producidas por varias especies de microorganismos (bacterias u hongos), capaces de inducir la muerte o interrumpir el crecimiento de bacterias. También se aplica el término antibiótico a agentes antibacterianos sintéticos como sulfonamidas y quinolonas y semisintéticos como cefotaxima y dicloxacilina (Seija y Vignoli, 2006).

Los antibióticos se pueden clasificar de diferentes formas, con base en su espectro de acción en:

Amplio: aquellos que son activos sobre un amplio número de especies y géneros diferentes.

Reducido: antibióticos solo activos sobre un reducido grupo de especies.

Según el mecanismo de acción del antibiótico se dividen en (Figura 1): a) inhibidores de la formación de la pared bacteriana, b) inhibidores de la síntesis proteica, c) inhibidores de la replicación del ADN y la síntesis de ARN, d) inhibidores de la formación de membrana citoplasmática, e) inhibidores de vías metabólicas.

De acuerdo a la interacción microorganismo-antibiótico, los antibióticos se clasifican como:

Bactericidas: su acción es letal, debido a que condicionan la lisis bacteriana:

β-lactámicos:

Penicilinas

Cefalosporinas

Carbapénicos

Monobactámicos

Aminoglucósidos:

Glicopéptidos:

Vancomicina

Teicoplanina

Quinolonas

Fosfomicina

Bacteriostáticos: impiden el desarrollo y multiplicación bacteriana, sin llegar a destruir las células:

Sulfamidas

Clindamicina

Macrólidos

Tetraciclinas

Cloranfenicol (bactericida para *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*)

(Martínez y Sánchez, 2007; Seija y Vignoli, 2006)

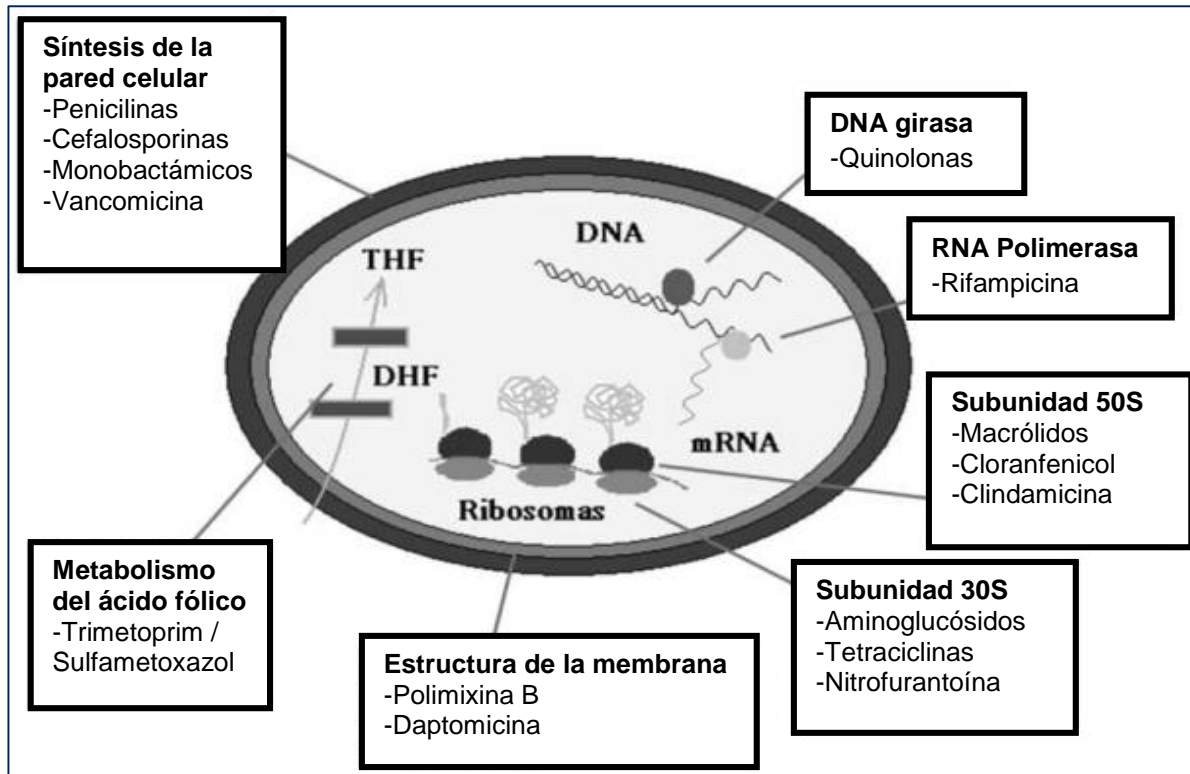


Figura 1. Sitios de acción de los antibióticos

Fuente: Tafur y col., 2008.

Resistencia a los Antibióticos

Se entiende por resistencia bacteriana a la capacidad de un microorganismo para desarrollarse en presencia de un determinado antibiótico a dosis terapéuticas (García-Hernández y col., 2011). Desde el principio de la era antibiótica se han descrito los fenómenos de resistencia, sin embargo, es un problema creciente a nivel mundial. El principal impacto clínico de la resistencia bacteriana es que muchos tratamientos empíricos son inadecuados, lo que conlleva a un aumento de la morbimortalidad, especialmente en las infecciones graves con bacteriemia por *S. aureus* resistente a meticilina, enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *P. aeruginosa* y *A. baumannii* multirresistentes (Gómez y col., 2008; Padgett y col., 2011)

Debido a la importancia de la resistencia bacteriana en la actualidad, es de gran interés identificar los mecanismos involucrados, para así diseñar nuevas estrategias que permitan ayudar a disminuir este problema (Gómez y cols., 2008). Frecuentemente se reportan nuevos mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos, tanto en bacterias Gram negativas como en Gram positivas. La presencia de un agente bacteriano resistente a los antibióticos como agente causal de un proceso infeccioso, incrementa las posibilidades de fracaso terapéutico, lo que a su vez incrementa los costos del tratamiento y la morbimortalidad, por lo que es importante seleccionar el tratamiento adecuado desde el inicio (Sedighi y col., 2014).

Tipos de Resistencia

La resistencia de las bacterias a los antibióticos puede ser por diferentes mecanismos. Uno de ellos es inherente a la especie y se conoce como resistencia natural o intrínseca; su aparición es anterior al uso de los antibióticos, ya que la resistencia es transferida de forma vertical de generación en generación, por ello todas las bacterias de la misma especie tienden a ser resistentes a algunas familias de antibióticos y pueden sobrevivir en presencia del mismo ya que les confiere ventajas competitivas respecto a otras cepas (Echeverri-Toro y Cataño-Correa, 2010 Fernández-Riverón y col., 2003).

La resistencia adquirida es la que más preocupa a los médicos en el diagnóstico y tratamiento de un proceso infeccioso. Este tipo de resistencia ocurre en una bacteria inicialmente sensible a los antibióticos a través de elementos genéticos móviles como plásmidos y transposones. El proceso de transferencia genética lateral u horizontal, permite a un microorganismo compartir material genético a otra célula que no es su descendiente, de esta

forma una bacteria adquiere resistencia a uno o varios antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con éstos (Fernández-Riverón y col., 2003; Cantón y col., 2013).

Por una iniciativa conjunta entre el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades Europeo (European Centre for Disease Prevention and Control, por sus siglas en inglés ECDC) y el CDC, se definieron los grados de resistencia adquirida presentados por las bacterias. Esto permitirá estandarizar los términos para facilitar el intercambio de información entre la comunidad médica y las autoridades de salud pública con el fin de promover el uso racional de los antibióticos. Las definiciones acordadas fueron las siguientes:

Multirresistente (MDR): cuando se presenta la no susceptibilidad a por lo menos un agente antimicrobiano en tres o más categorías de antibióticos.

Extensamente Resistente (XDR): la no susceptibilidad a por lo menos un agente antimicrobiano en todas excepto dos o menos categorías de antibióticos, es decir, los aislamientos siguen siendo susceptibles a solo una o dos categorías.

Panresistente (PDR): la no susceptibilidad a los agentes antimicrobianos en todas las categorías (Enríquez y Benítez, 2014; Magiorakos y col., 2012).

Mecanismos de Resistencia a los Antibióticos

En la resistencia bacteriana se han identificado diferentes mecanismos, como destrucción o inactivación enzimática, cambios en la permeabilidad de la membrana interna, alteraciones de los precursores de la pared celular o de la membrana, entre otros, como se puede apreciar en la figura 2 (Gómez y col., 2008).

Modificación enzimática del antibiótico. Las bacterias producen enzimas que llevan a cabo la función de modificar la estructura química del antibiótico haciendo que éste pierda su funcionalidad. Entre las más prevalentes se encuentran las betalactamasas, proteínas capaces de hidrolizar el anillo betalactámico que caracteriza a los antibióticos de esta familia. También se encuentran las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos, capaces de modificar estos antibióticos mediante reacciones de acetilación, adenilación o fosforilación.

Bombas de eflujo. En la membrana celular se encuentran las bombas de eflujo que realizan la internalización y expulsión de los antimicrobianos, operan tomando el antibiótico del espacio periplásmico y expulsándolo al exterior, con lo cual evitan que llegue a su sitio de acción. Este mecanismo se encuentra tanto en bacterias Gram negativas como en Gram positivas, pero es más frecuentemente utilizado por las bacterias Gram negativas.

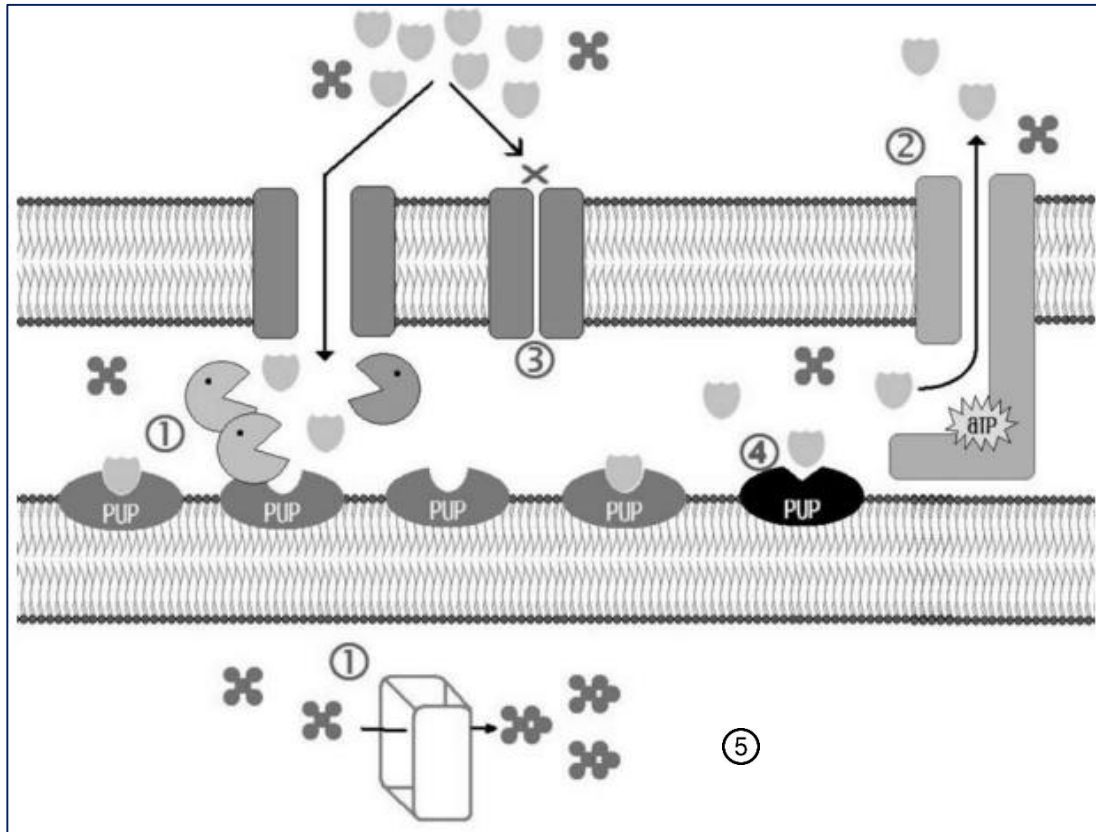


Figura 2. Principales mecanismos de resistencia a los antibióticos.

1: Enzimas modificadoras. 2: Bombas de eflujo. 3: Cierre de porinas. 4: Alteraciones del sitio de acción. 5: Mutación.

Fuente: Tafur y col., 2008.

Cambios en la permeabilidad de la membrana externa. Las bacterias pueden disminuir la permeabilidad de la bicapa lipídica, mediante la pérdida o modificación de los canales de entrada o porinas. Las porinas son proteínas que forman canales llenos de agua presentes en la membrana externa, regulan la entrada de algunos elementos, entre ellos, los antibióticos. Los cambios en su conformación pueden llevar a que la membrana externa excluya el antibiótico por tamaño molecular.

Alteraciones del sitio de acción. Las bacterias pueden alterar el sitio donde actúa el antibiótico, se modifican sitios específicos de la anatomía celular, como la pared celular, membrana celular, las subunidades 50S o 30S ribosomales, entre otras. Este mecanismo es utilizado principalmente por las bacterias Gram positivas, las cuales generan cambios estructurales en los sitios de acción de los antibióticos β -lactámicos a nivel de las proteínas

unidoras de penicilinas (Pérez-Cano y Robles-Contreras, 2013; Sussmann y col., 2002; Tafur y col., 2008,).

Métodos para Evaluar la Resistencia a los Antibióticos

Las pruebas utilizadas en el laboratorio clínico para evaluar la resistencia a los antibióticos se conocen como antibiogramas, los cuáles evalúan la susceptibilidad que presenta un microorganismo frente a un panel de agentes antimicrobianos. La correcta interpretación de un antibiograma es parte esencial en la actividad clínica y refuerza la toma de decisiones. Las características del microorganismo, su patrón de sensibilidad, el estado de salud del huésped y el fármaco, son determinantes para la selección y el correcto uso del antibiótico (Cantón, 2010; Sussmann y col., 2002).

Existen numerosos métodos estandarizados por el Comité Nacional de Normas del Laboratorio Clínico (National Commite for Clinical Laboratory Standards, por sus siglas en inglés NCCLS).

Método de dilución en placa o en caldo: es el estándar de oro de las pruebas *in vitro*. Un inóculo bacteriano (aproximadamente 10^5 unidades formadoras de colonias) determinado se expone a diluciones seriadas del antibiótico por 18 a 24 horas. El resultado se reporta como concentración inhibitoria mínima (CIM), que es la menor concentración en microgramos por mililitro del antibiótico, que inhibe el crecimiento del microorganismo. Esta información es cuantitativa.

Prueba de dilución en agar: sigue los mismos principios excepto que las bacterias son inoculadas en placas con agar. La CIM es definida como la menor concentración del antibiótico a la cual no se observan colonias, una de las principales desventajas de este ensayo es su elevado costo y el hecho de que no brinda información cuantitativa.

Método de difusión en disco: se utilizan discos de papel impregnados con el antibiótico y depositados en zonas inoculadas masivamente con el microorganismo. Se observa el tamaño del halo de inhibición de crecimiento y con esto se obtienen resultados semicuantitativos. La sensibilidad está determinada por el diámetro del halo cuya lectura ya está estandarizada.

E-test: se emplea un cultivo con siembra masiva en el cual se coloca una tira de antibiótico con un gradiente de concentración. En este ensayo se obtiene la CIM mediante el análisis del halo de inhibición producido y su intersección con el sitio específico de la tira con el antibiótico. Se utiliza por lo general para estudio de gérmenes difíciles de desarrollar en

cultivo como *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y bacterias anaerobias (Sussmann y col., 2002).

Las categorías clínicas que aparecen en los informes de sensibilidad han sido definidas por la Organización Internacional de Normalización (International Organization for Standardization, por sus siglas en inglés ISO), con el fin de homogeneizar la información en todos los laboratorios. Estas categorías han quedado definidas en función de la probabilidad que se tiene de éxito o fracaso terapéutico:

Sensible: cuando un aislado bacteriano es inhibido *in vitro* por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad con el éxito terapéutico.

Intermedio: implica eficacia clínica sólo donde los antibióticos se concentran.

Resistente: aislamientos no inhibidos ni muertos por la concentración alcanzada con dosis terapéuticas.

Susceptible dosis-dependiente: el aislamiento bacteriano es susceptible al antibiótico, siempre y cuando se puedan utilizar dosis más altas, más frecuentes o ambas (ISO 20776-1:2006; CLSI, 2014).

La información obtenida mediante el estudio de sensibilidad se debe considerar en conjunto y analizar por grupos de antibióticos pertenecientes a la misma familia, corroborar la relación que guardan para tratar de deducir el mecanismo de resistencia utilizado por el microorganismo. Aunado a esto, el esquema de tratamiento adecuado es un trabajo coordinado entre lo clínico y el personal de laboratorio debido a que múltiples factores convergen para su elección, como especificidad, accesibilidad y la posibilidad de pasar de administración intravenosa a oral en el menor tiempo posible. Basado en esto se logrará el uso racional de los antibióticos, reflejándose en ganancias para el paciente y la institución (Cantón, 2010; Sussmann y col., 2002).

Betalactamasas de Espectro Extendido

Definición. Dentro de los mecanismos de resistencia bacteriana destaca el de las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), cuya aparición en los años ochenta se atribuyó al uso masivo de cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam. Son una familia de enzimas producidas por bacilos Gram negativos, que en su mayoría derivan de las betalactamasas clásicas TEM y SHV (identificadas por primera vez en 1963 en una cepa de *E. coli*) a partir de una serie de mutaciones puntuales que afectan a su centro activo (García-Hernández y col., 2011; Tafur y col., 2008).

Estructuralmente las betalactamasas son proteínas compuestas por hojas β plegadas y hélices α , son enzimas que inactivan penicilinas y cefalosporinas, ya que son capaces de romper el puente amida del anillo penicilánico o cefalosporánico y de esta manera producir derivados ácidos sin propiedades bactericidas.

Las BLEE pueden inactivar: cefalosporinas de 3^a, 2^a, 1^a generación, aminopenicilinas, penicilinas y monobactámicos. Por el contrario, son incapaces de hidrolizar cefamicinas (cefexitina y cefotetán) y carbapenémicos, adicionalmente son inhibidas por los inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam. Esta propiedad permite diferenciarlas de las betalactamasas tipo AmpC, la cual es un tipo de cefalosporinasa que confiere resistencia a bacilos Gram negativos (Liu y Liu, 2016). La mayoría de las BLEE se han originado por medio de mutaciones espontáneas que involucran cambios en los aminoácidos del sitio activo, lo que permite ampliar su capacidad hidrolítica (García-Hernández y col., 2011; Morejón, 2013, Tafur y col., 2008).

Importancia. El patrón de multirresistencia que presentan los microorganismos productores de BLEE supone una dificultad terapéutica, mayores índices de mortalidad, duración de la estancia hospitalaria y coste económico. Aunado a la tendencia restrictiva en cuanto al número de nuevas moléculas de antibiótico aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos (Food and Drug Administration o FDA por sus siglas en inglés) en los últimos años, por lo que se vuelve esencial disminuir la aparición de dicha resistencia (García-Hernández y col., 2011; Tafur y col., 2008).



Figura 3. Estructura de una metalo-betalactamasa de la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*.

Fuente: Madej y col., 2014.

Microorganismos productores de BLEE. La producción de betalactamasas es el principal mecanismo de resistencia en Gram negativos, se han reportado principalmente en cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp., aunque también en microorganismos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*. La presencia de *E. coli* productora de BLEE se asoció inicialmente a brotes nosocomiales en grandes hospitales, principalmente en áreas quirúrgicas y de cuidados intensivos. Sin embargo, los trabajos publicados desde el año 2000 la relacionan a infecciones adquiridas en la comunidad, brotes en unidades de cuidados intensivos, asilos, así como en muestras de orina y heces de portadores sanos (García- Hernández y col., 2011).

La importancia de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, se debe al incremento que presenta como agente causal de infecciones de tratamiento difícil; lo importante de esta resistencia radica en que los antibióticos más a menudo prescritos para el manejo terapéutico de

este género bacteriano son los betalactámicos, que constituyen el 50.0 % del consumo global de fármacos (Doi y col., 2013; Echeverri-Toro y Cataño-Correa, 2010).

Esquema de clasificación de las BLEE. Las betalactamasas son un grupo muy heterogéneo de enzimas con distintos grados de resistencia a estos antibióticos; en la actualidad hay descritas más de 700 betalactamasas. Actualmente, las enzimas de mayor importancia son las que se clasifican como de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas. Se han clasificado de diversas formas: según su estructura, su función, el sustrato al que se unen, las sustancias que las inhiben, sus parámetros cinéticos y su expresión, es decir, si se encuentra codificada en el cromosoma o en plásmidos. Una de las clasificaciones mayormente utilizadas es de acuerdo con sus propiedad fenotípicas en el esquema de Bush-Jacoby-Madeiros; adicionalmente se utiliza la clasificación de Ambler, con base en la similitud de la secuencia de aminoácidos, tal y como se muestra en la tabla 1 (Cortés y col., 2006; Echeverri-Toro y Cataño-Correa, 2010).

Tabla 1. Diferentes esquemas de clasificación de las b-lactamasas y los sustratos correspondientes

b-lactamasas	Bush, Jacoby, Medeiros	Molecular (Ambler)	Familias de b-lactamasas	Sustratos
Espectro ampliado	2b	A	TEM-1, TEM-2, SHV-1	Bencilpenicilinas, Aminopenicilinas, Carboxipenicilinas, Ureidopenicilinas, Cefalosporinas de espectro estrecho**
	2d	D	OXA-1 a OXA-10, PSE-2 (OXA-10)	El mismo sustrato de TEM-1, TEM-2, SHV-1, más cloxacilina, meticilina y oxacilina
Espectro extendido (BLEE)	2be	A	TEM-3 a TEM-26, SHV-2 a SHV-6, K1 de <i>Klebsiella oxytoca</i>	El mismo sustrato del grupo de espectro ampliado más cefalosporinas de tercera generación** y aztreonam
	2br		TEM-30 a TEM-36, TRC-1	
	2d	D	OXA-1 a OXA-10	El mismo sustrato del grupo de espectro ampliado más cefepima para algunas enzimas
	ND*	A	Otras (BES-1, familia GES/IBC, PER-1, PER-2, SFO-1, TLA-1, VEB-1 y VEB-2)	El mismo sustrato del grupo de espectro ampliado más cefepima para algunas enzimas El mismo sustrato de la familia TEM y SHV
AmpC	ND*	C	ACC-1, ACT-1, CFE-1, familia CMY, DHA-1, DHA-2, familia FOX, familia LAT, MIR-1, MOX-1 y MOX-2.	El mismo sustrato del grupo de espectro ampliado más cefamicinas**
Carbapenemasas	ND*	B	Familia IMP, familia VIM, GIM-1 y SPM-1	El mismo sustrato del grupo de espectro extendido más cefamicinas** y carbapenémicos
	ND*	A	KPC-1, KPC-2 y KPC-3	El mismo sustrato del grupo de la familia IMP, familia VIM, GIM-1 y SPM-1
	ND*	D	OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27, OXA-40 y OXA-48	El mismo sustrato del grupo de la familia IMP, familia VIM, GIM-1 y SPM-1

*ND: No determinado

**Benzilpenicilinas, penicilina G; aminopenicilinas, amoxicilina y ampicilina; carboxipenicilinas, carbenicilina y ticarcilina; ureidopenicilinas, piperacilina; cefalosporinas de espectro estrecho, cefazolina, cefalotina, cefamandol y cefuroxima, entre otras; cefalosporinas de tercera generación, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima y ceftriaxona; carbapenémicos, ertapenem, imipenem y meropenem; cefamicinas, cefotetan, cefoxitin. Fuente: Cortés y col., 2006.

Carbapenemasas

Definición y clasificación. Las carbapenemasas son las betalactamasas que presentan mayor versatilidad, ya que tienen la capacidad de hidrolizar tanto a los carbapenémicos, como a otros betalactámicos y presentan la característica de ser resistentes frente a los inhibidores de betalactamasas mayormente utilizados. Debido a su capacidad catalítica para hidrolizar los fármacos carbapenémicos, estas enzimas están adquiriendo una gran importancia en la actualidad, sobre todo considerando que son de las únicas opciones para tratar a pacientes infectados con microorganismos productores de BLEE. Estas enzimas pueden estar codificadas en el cromosoma bacteriano o estar presentes en elementos genéticos móviles. De la clasificación de Ambler (Tabla 1), se ha propuesto una clasificación molecular en clases A o D y metalo-betalactamasas de clase B, tal y como se muestra en la figura 4 (Echeverri-Toro y Cataño-Correa, 2010; Moreno, 2013; Tafur y col., 2008;).

Importancia. Alrededor del año 2000, los carbapenémicos como meropenem e imipenem, comenzaron a utilizarse como parte de los fármacos de reserva estratégica frente a infecciones graves producidas por enterobacterias multirresistentes y bacilos no fermentadores. Sin embargo, se han encontrado cepas de *K. pneumoniae* con resistencia a estos fármacos, lo que indica una señal de alerta epidemiológica, estas portan carbapenemasas que pueden ser transferidas en este caso por elementos móviles (plásmidos y transposones) a bacterias de la misma especie u otras diferentes. Hasta el momento los carbapenémicos continúan siendo, *in vivo* e *in vitro*, los antimicrobianos con mayor actividad frente a bacterias Gram negativas multirresistentes y, por lo tanto, son una opción terapéutica que debe tenerse en cuenta para evitar su uso indiscriminado (Echeverri-Toro y col., 2012; Suárez-Trueba y col., 2012; Suárez y col., 2006)

Anteriormente las carbapenemasas se consideraban poco frecuentes, sin embargo, en los últimos años se ha incrementado la preocupación entre los médicos y los grupos de investigación por la dificultad terapéutica que representan y por su impacto en el desenlace clínico de los pacientes, ya que la resistencia a los carbapenémicos implica resistencia a otros betalactámicos. (Tafur y col., 2008).

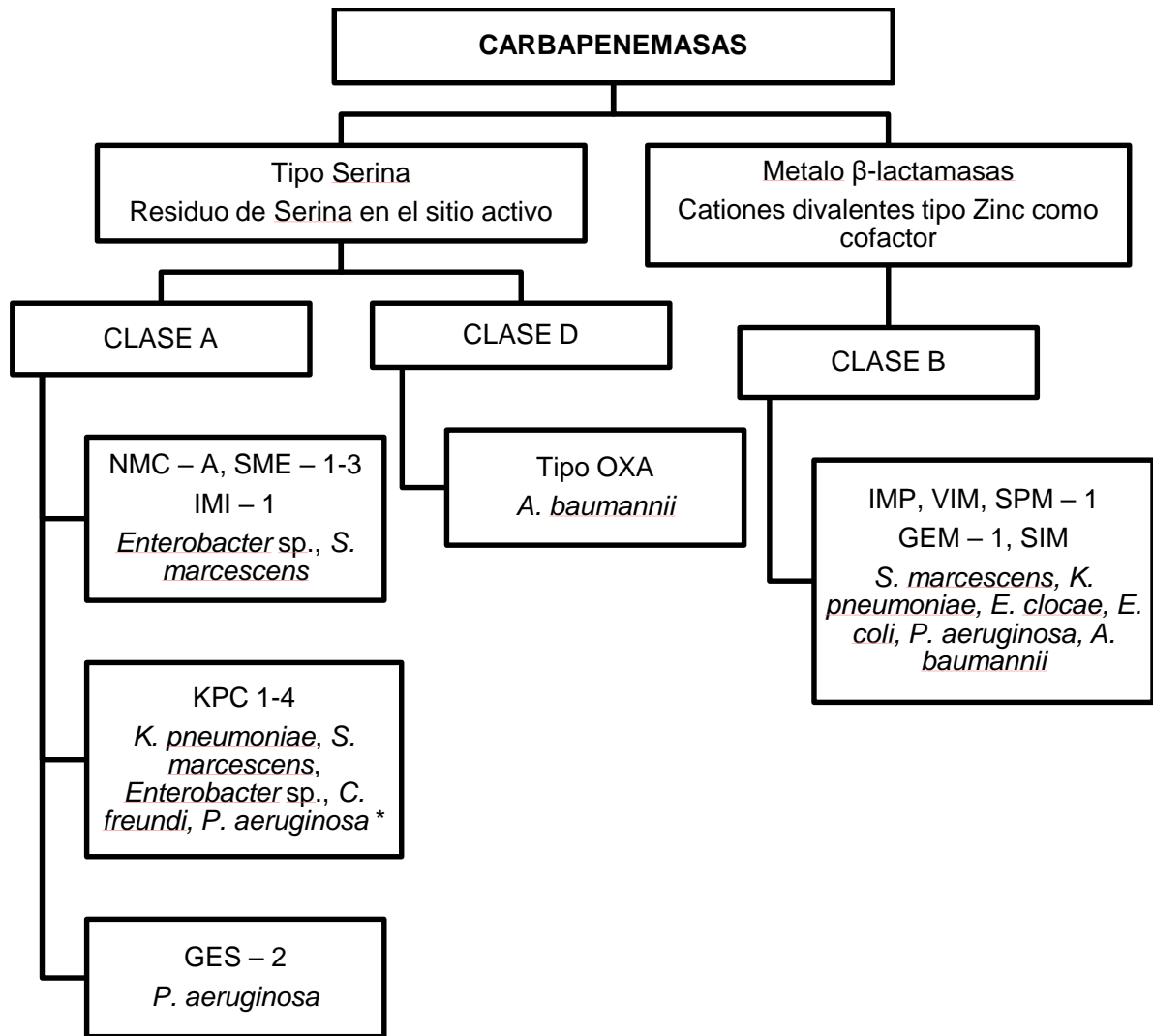


Figura 4. Clasificación de las carbapenemasas.

* KPC-2: Recientemente descrita en *P. aeruginosa*

Fuente: Modificado de Tafur y col., 2008.

***Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina**

Aspectos generales. *Staphylococcus aureus* es un microorganismo con características muy particulares de virulencia y resistencia a los antibióticos. Debido a la resistencia a penicilina que presentaban las cepas de *S. aureus* a finales de los años 50, se introdujeron cefalosporinas estables a penicilinasas y penicilinas sintéticas, como la meticilina que fue el antibiótico de elección para tratar infecciones causadas por este microorganismo. El primer caso de infección por *S. aureus* Resistente a Meticilina (SARM) se documentó en 1960, un año después de la introducción de dicha penicilina semi-sintética (Bassetti y col., 2009). A partir de 1967 se documentaron más casos en Europa, Australia e India. El mecanismo de resistencia utilizado por SARM y *Streptococcus pneumoniae* Resistente a Penicilina es el de alteración del sitio blanco del fármaco (Castellano y Perozo, 2010; Tafur y col., 2008; Zaragoza y Camargo, 2014).

Epidemiología. Los registros de infecciones causadas por SARM en México durante las décadas de 1980, 1990 y 2000 muestran una prevalencia variable de entre el 7.0 al 30.0 %. En estudios posteriores se tienen registros de prevalencia promedio del 30.0 % durante los años 2000 a 2007. Por otro lado, diversos estudios de prevalencia en diferentes centros europeos mostraron aumentos en el porcentaje de SARM a lo largo de la década de 1990 hasta alcanzar cifras mayores al 30.0 %. Los datos del Sistema de Vigilancia Europea de la Resistencia a los Antimicrobianos (EARSS por sus siglas en inglés) han registrado cifras de entre 23.0 y 28.0 %; en las unidades de cuidados intensivos (UCI) el porcentaje de SARM registrado entre 1997 y 2003 fue del 30.5 %. Sin embargo, se considera que los niveles de SARM en los distintos hospitales es heterogénea (Álvarez y col., 2009; Zaragoza y Camargo, 2014).

Programas de Vigilancia Epidemiológica

Importancia

Entre las estrategias para prevenir o disminuir la emergencia de resistencia, destacan la implementación de programas apropiados de control de antibióticos y la implementación de comités de monitoreo de resistencia a antimicrobianos, entre otros. Se han creado diversas redes de vigilancia antimicrobiana en varias regiones del mundo. En Latinoamérica, un número limitado de países cuentan con programas nacionales para monitorear la resistencia, tales como Argentina, Chile, Brasil, Venezuela y Colombia que vienen desarrollando sus propios sistemas de vigilancia desde hace varios años (Martínez y col., 2014; Padgett y col., 2011)

Entre las medidas de control y vigilancia, se encuentra la de instaurar formularios de antibióticos para restringir el uso de los mismos a un solo fármaco de cada clase disponible. De esta forma, el personal se familiariza con los fármacos y conoce sus características farmacológicas. De igual forma, el laboratorio reporta los casos de resistencia que se presentan contra los fármacos de mayor uso en el hospital, de manera que el médico deberá interpretar de manera adecuada la información brindada por el laboratorio y controlar la situación mediante cambios oportunos en los antibióticos para uso de la institución (Sussmann y col., 2002).

Una correcta vigilancia epidemiológica tiene como fin la prevención de brotes de importancia clínica, un ejemplo de esto es la detección precoz de microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido. Los cuales anteriormente se limitaban a cepas circulantes en hospitales, sin embargo sorprende el hecho de un aumento de la prevalencia de estos a nivel comunitario. Cabe señalar que un incremento en el número de microorganismos resistentes a los antibióticos en la comunidad, significa un incremento en el número de bacterias resistentes a los antibióticos en pacientes ingresados en hospitales. Por esta razón es necesario definir qué microorganismos son considerados de importancia clínica (Voor y col., 2016).

Estudios realizados anteriormente

Para la vigilancia de la resistencia bacteriana, la OMS, en conjunto con un centro de investigación, recomendó el programa WHONET, que es un software para el análisis de datos del laboratorio de microbiología desarrollado en 1986 por Thomas O'Brien y John Stelling de la Universidad de Harvard. Este programa se ha considerado como una herramienta muy útil, ya que permite hacer el análisis de los datos continuamente y de esa forma conocer la información

a nivel local y con la posibilidad de compararla con otras redes a nivel nacional o internacional, por lo que ha sido ampliamente utilizado por diversas redes de monitoreo. Adicionalmente, el sistema informático maneja un lenguaje común que permite la comparación de los datos con otros laboratorios en el mundo (Malagón-Londoño, 2014; Padgett y col., 2011).

El Estudio de Monitoreo de las Tendencias de Resistencia a Antimicrobianos o SMART por sus siglas en inglés, es un programa a nivel internacional que inició en el año 2002 en el que participan más de 150 hospitales de todo el mundo. El objetivo era hacer el monitoreo de la sensibilidad *in vitro* a los antimicrobianos de los bacilos Gram negativos aerobios y facultativos aislados de infecciones intra-abdominales de pacientes hospitalizados y extrahospitalarios en especial a aquellos que producen BLEE (Cantón y col., 2011).

El Grupo para el Estudio de la Resistencia a Antibióticos en Medellín (GERMEN), captura los informes epidemiológicos de 13 instituciones hospitalarias del área metropolitana de la ciudad de Medellín. Durante los años 2007 – 2008, se reportó a *Klebsiella pneumoniae* como el tercer microorganismo aislado de sangre (9.0 %) y el segundo a partir de orina (9.0 %) en los servicios hospitalarios que aportaron datos. Los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos son los que tienen mayor riesgo de desarrollar infección por este germen, que constituye la primera causa de infecciones en esta población específica, con una prevalencia del 14.8 %. También el Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá (GREBO) viene analizando desde hace ya varios años los hallazgos microbiológicos de catorce hospitales de tercer nivel en esa ciudad (Echeverri-Toro y Cataño-Correa, 2010).

Por otro lado, el programa de Epidemiología y Seguimiento Prospectivo de Organismos Resistentes al Cetólido Telitromicina (en inglés Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin, PROTEKT), es un estudio que se realizó a nivel mundial de 1999 – 2000 para monitorear la resistencia de los microorganismos del tracto respiratorio. Participaron trece centros de Argentina, Brasil y México. Entre los hallazgos de resistencia destaca el hecho de que: 277 aislamientos de *S. pyogenes*, fueron susceptibles a penicilina y otros betalactámicos con excepción de cefixime; no obstante se encontraron diferentes niveles de resistencia a macrólidos, y tetraciclina: Brasil con 5.5 % a macrólidos y 24.8 % a tetraciclina; México con 11.1 % a macrólidos y 8.1 % a tetraciclina; y Argentina con 12.1 % a macrólidos y 21.2 % a tetraciclina. También se identificaron 24 diferentes mecanismos de resistencia a eritromicina (Zaragosa y Camargo, 2014)

Desde 1970 se conoce el Estudio de la Eficacia del Control de Infecciones Intrahospitalarias (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control, SENIC por sus siglas en inglés) en Estados Unidos de América, que muestra una vigilancia intensiva que busca el control

de infecciones de origen hospitalario. Otras organizaciones conocidas oficialmente en el mundo son el Sistema de Vigilancia Europea de la Resistencia a los Antimicrobianos (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS por sus siglas en inglés), en Estados Unidos se conocen la Vigilancia Nacional de Infecciones Nosocomiales (National Nosocomial Infections Surveillance, NNIS por sus siglas en inglés), la Epidemiología de la Resistencia a los Antimicrobianos en Unidades de Cuidados Intensivos (Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology, ICARE por sus siglas en inglés) y el Sistema Nacional de Monitoreo de Resistencia a los Antimicrobianos (National Antimicrobial Resistance Monitoring System, NARMS por sus siglas en inglés), entre otros (Briceño y col., 2010).

Otros programas internacionales de vigilancia epidemiológica, más reconocidos son: el Programa de Vigilancia Antimicrobiana, SENTRY por sus siglas en inglés, creado en 1997, que evalúa la frecuencia de patógenos y los patrones de resistencia antimicrobiana en infecciones hospitalarias y adquiridas en la comunidad; el programa Recopilación Anual de Test de Susceptibilidad a Meropenem (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection, MYSTIC por sus siglas en inglés), creado en 1997 como un estudio longitudinal que registra la sensibilidad a Meropenem en agentes patógenos de origen hospitalario; y el proyecto Alexander, creado en 1992 para dar seguimiento a los agentes causantes de infecciones en vías respiratorias inferiores de origen comunitario, cuyo objetivo es destacar el número limitado de fármacos orales (Briceño y col., 2010; Gales y col., 2012; Martínez y col., 2014).

MATERIALES Y MÉTODOS

Descripción del Estudio y de las Instituciones Participantes

Se llevó a cabo un estudio transversal, prospectivo parcial, con muestreo no probabilístico de casos incidentes, consecutivos y no repetitivos de todos los informes de laboratorio en seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora.

Las instituciones participantes fueron: Hospital San José, que pertenece al sector privado, cuenta con 120 camas y atiende diariamente alrededor de 150 pacientes; Centro Médico Dr. Ignacio Chávez (CMDIC) que atiende pacientes derechohabientes trabajadores del gobierno estatal (ISSSTESON), cuenta con 113 camas y atiende alrededor de 3500-4500 pacientes derechohabientes diarios; Centro Internacional de Medicina (CIMA), pertenece al sector privado, cuenta con 58 camas y atiende 50 pacientes diarios en promedio; Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), perteneciente a la Secretaría de Salud, cuenta con 177 camas en Pediatría, 67 en el área de Gineco-Obstetricia y atiende aproximadamente 350 pacientes diarios; ISSSTESON Centro Integral de Atención a la Salud (CIAS) Unidad Sur, atiende 65 pacientes derechohabientes diarios únicamente de consulta externa; Hospital Dr. Fernando Ocaranza perteneciente al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), cuenta con 101 camas y atiende 3500 pacientes derechohabientes diarios.

El periodo de estudio fue de 13 meses, el cual comprende del 01 de junio del 2014 al 30 de junio del 2015 en cinco laboratorios (Hospital San José, CIMA, CIASS Sur, Centro Médico Dr. Ignacio Chávez e HIES) y en un laboratorio del 01 de septiembre del 2014 al 30 de septiembre del 2015 (ISSSTE). De las seis instituciones participantes, cuatro pertenecen al sector público y dos al sector privado. Se integró una base de datos en el programa WHONET v 5.6 con la información de los perfiles de sensibilidad bacteriana suministrada por las seis instituciones, donde se registró la bacteria aislada, muestra clínica de la cual se obtuvieron los aislamientos y resultados de las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos obtenidos a partir de los sistemas automatizados Vitek2 o MicroScan, dependiendo de cada laboratorio.

Captura de la Información

A partir de las bases de datos que cada institución participante aceptó proporcionar, a las cuales se permitió el acceso sólo para propósitos de investigación, se obtuvo la siguiente información por paciente: (1) clave de identificación (los datos fueron de identificación únicamente, de tal

manera que se garantiza la confidencialidad de los pacientes), (2) servicio de atención u hospitalización, cuando fue posible, (3) tipo de muestra clínica procesada en el laboratorio, (4) identificación de la bacteria, (5) resultados de las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos (Mattar y Martínez, 2007; Miranda y col., 2006).

La información se capturó en el programa WHONET v 5.6 (Miranda y col., 2006; O'Brien y Stelling, 2011) y semanalmente se transfirió a un dispositivo móvil para transportarse a las instalaciones de la Universidad de Sonora. La información se almacenó en un equipo de cómputo con acceso protegido por contraseña y resguardado en un área con acceso restringido, para ser analizado una vez que estuviera completo el tiempo de captura de datos para cada institución participante.

Criterios de Inclusión

Se incluyeron los cultivos bacterianos que contenían los datos completos del paciente, origen de la muestra, identificación bacteriológica completa y sus pruebas de susceptibilidad a los antibióticos.

Criterios de Exclusión

Muestras clínicas donde se recuperaron microorganismos como: hongos, levaduras, micobacterias o bacterias anaerobias. Aislamientos clínicos que no incluían la información completa.

Criterios de Eliminación

Aislamientos duplicados, es decir, cuando a un mismo paciente se le procesó dos veces la misma muestra clínica en una misma semana, obteniéndose el mismo aislamiento.

Análisis de la Información

La información se clasificó y analizó por institución de salud participante, por muestra clínica y por servicio de atención al paciente. El análisis realizado con el programa WHONET v 5.6, permitió identificar las bacterias de mayor prevalencia por muestra clínica, localización del paciente y por institución de salud (O'Brien y Stelling, 2011). De igual manera se llevó a cabo una

clasificación de los paneles de antibióticos utilizados en cada institución para poder determinar el comportamiento de resistencia para cada antibiótico en particular y por grupo o familia de antibióticos. Únicamente se analizaron los perfiles de sensibilidad de las bacterias de mayor prevalencia e importancia clínica. Con el fin de mantener la confidencialidad de la información específica por institución, a cada una de ellas se les designará como A, B, C, D, E y F en tablas y figuras.

Para la determinación de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, se incluyeron únicamente los aislamientos marcados como BLEE positivo por el equipo de análisis microbiológicos (esta determinación se hizo mediante la prueba de resistencia a cefalosporina de tercera generación como Ceftazidima, o Cefotaxima y la prueba confirmatoria en asociación de una cefalosporina de tercera generación y clavulanato), para fines de análisis, se seleccionaron solamente las instituciones de salud que reportaron más de 5 aislamientos positivos para BLEE. En el caso de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina se incluyeron los aislamientos marcados como Oxacilina Resistente, de igual manera se analizaron únicamente los informes de las instituciones de salud que reportaron más de 7 aislamientos de SARM (Pérez y col., 2011; McDougal y col., 2003).

Para la comparación entre las instituciones de salud públicas y privadas, el análisis estadístico se realizó con los programas Minitab 17 y NCSS 10, se utilizó la prueba de *chi* cuadrada y se obtuvo el valor de p , se consideraron datos significativos aquellos con valor de $p < 0.05$ (Chang y col., 2015; Obasi y col., 2013).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Aislamientos Estudiados

En el presente estudio se incluyeron 7,063 aislamientos clínicos, durante el periodo de junio de 2014 a junio de 2015 en cinco laboratorios y de septiembre de 2014 a septiembre de 2015 en el laboratorio restante. De los 7,063 aislamientos, 2,866 (40.6 %) correspondieron a *Escherichia coli*, 960 (13.6 %) a *Staphylococcus aureus*, 523 (7.4 %) a *Klebsiella pneumoniae*, 474 (6.7 %) *Pseudomonas aeruginosa*, 460 (6.5 %) *Staphylococcus epidermidis*, y el resto incluye a otros microorganismos recuperados en menor frecuencia (Figura 5).

Esto es comparable con lo obtenido por Briseño y colaboradores (2010) en un estudio multicéntrico realizado en Colombia durante los años 2006 al 2008. Los autores evaluaron los resultados obtenidos a partir de las salas generales de 14 hospitales de nivel III y encontraron, que las mayores tasas de frecuencia correspondieron a , *E. coli* (22.0 al 27.0 %), *S. aureus* (11.0 al 13.0 %), *K. pneumoniae* (9.0 %), *P. aeruginosa* (7.0 al 8.0 %) y *S. epidermidis* (4.0 al 5.0 %).

Cantón y col., en 2011 llevaron a cabo un estudio de monitoreo de la sensibilidad de microorganismos Gram negativos en España durante los años 2002 al 2010. Estos autores encontraron que durante el periodo de seguimiento, las enterobacterias constituyeron el 90.4 % de los aislamientos, siendo *E. coli* el microorganismo más frecuente (54.3 %); y el 9.6 % restante de aislamientos correspondieron a bacilos Gram negativos no fermentadores, siendo *P. aeruginosa* el más común (7.4 % del total), valores similares a los obtenidos en la presente tesis.

Otro estudio realizado por Martínez y col. (2014), reportaron la frecuencia de aislamientos en 13 clínicas y hospitales de Santiago de Cali, Colombia, entre los años 2010 y 2012. En la distribución de los cinco microorganismos más frecuentes, considerando los servicios de hospitalización general y unidades de cuidados intensivos, encontraron principalmente *E. coli* (n= 52.7 %), *K. pneumoniae* (12.8 %), *S. aureus* (9.1 %), *P. aeruginosa* (6.9 %) y *E. faecalis* (5.4 %). En total el 65.0 % de las bacterias aisladas correspondieron a la familia *Enterobacteriaceae*, el 11.4 % correspondieron a *Staphylococcus* spp. y el 6.7 % a bacilos Gram-negativos no fermentadores. A pesar de que los resultados del presente trabajo no muestran exactamente el mismo orden de frecuencias, la distribución por familias es muy similar.

De acuerdo a los datos proporcionados por la Dirección General de Epidemiología del Estado de Sonora, entre las principales causas de enfermedad en Sonora en los años 2013 – 2014 se encuentran infecciones respiratorias agudas, infecciones intestinales por diversos microorganismos e infección de vías urinarias (SUIVE/DGE/Secretaría de Salud/Estados Unidos

Mexicanos 2013 – 2014), datos que concuerdan con los resultados obtenidos en el presente estudio en seis instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora.

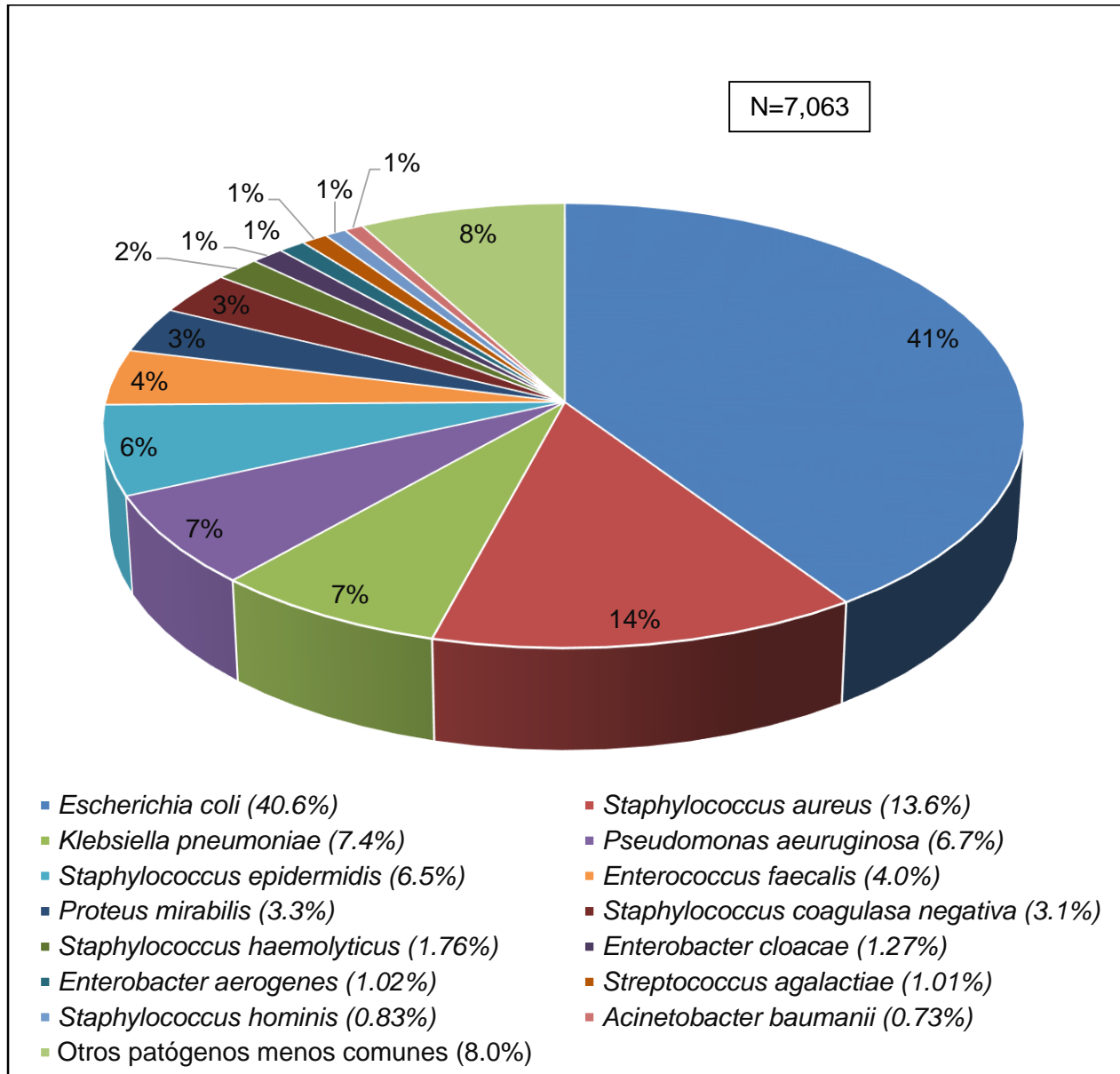


Figura 5. Prevalencia acumulada de microorganismos recuperados de muestras clínicas en seis instituciones de salud de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Muestras clínicas

6445 aislamientos obtenidos especificaban el servicio de atención del cual provenía la muestra. De los 6445 aislamientos, el 52.8 % (n= 3399) de las muestras fueron de origen comunitario y el 47.2 % (n= 3046) de origen hospitalario, se entiende por muestras de origen comunitario a aquellas correspondientes a pacientes no hospitalizados o ambulatorios; y de origen hospitalario, a las que provienen de pacientes ingresados en los diferentes servicios de atención (Cabrera-Rodríguez y col., 2014; Olaechea y col., 2010). En el caso de los especímenes considerados de origen hospitalario, las muestras clínicas con presencia bacteriana mayormente procesadas fueron las orinas, seguidas por bronquiales, heces, muestras sanguíneas y vaginales, tal y como se muestra en la figura 6.

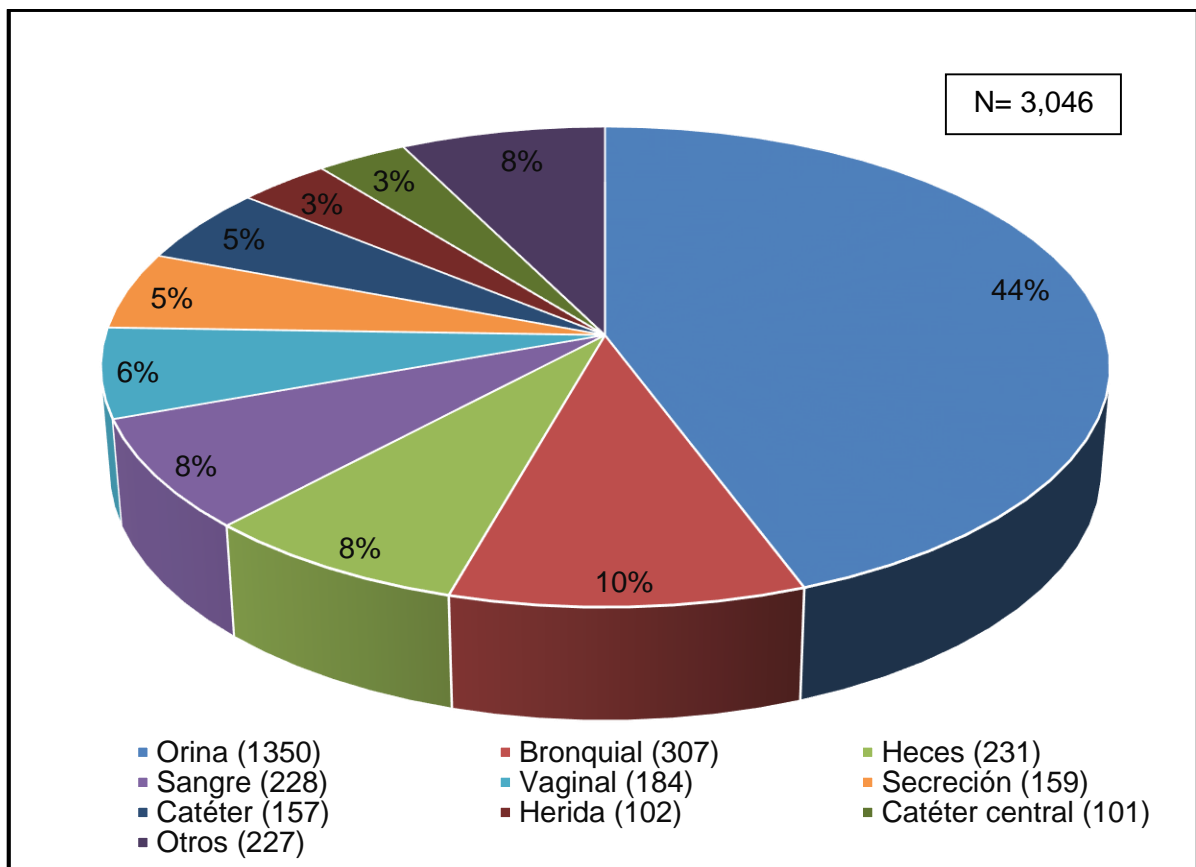


Figura 6. Distribución acumulada de frecuencias para muestras clínicas de origen hospitalario en seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Muestra (número de aislamientos)

Para el caso de especímenes de origen comunitario, las muestras clínicas más frecuentemente procesadas para la identificación bacteriana fueron también las muestras de orina, seguida de los exudados faríngeos, secreciones vaginales, heces, heridas y secreciones bronquiales, entre otros (Figura 7).

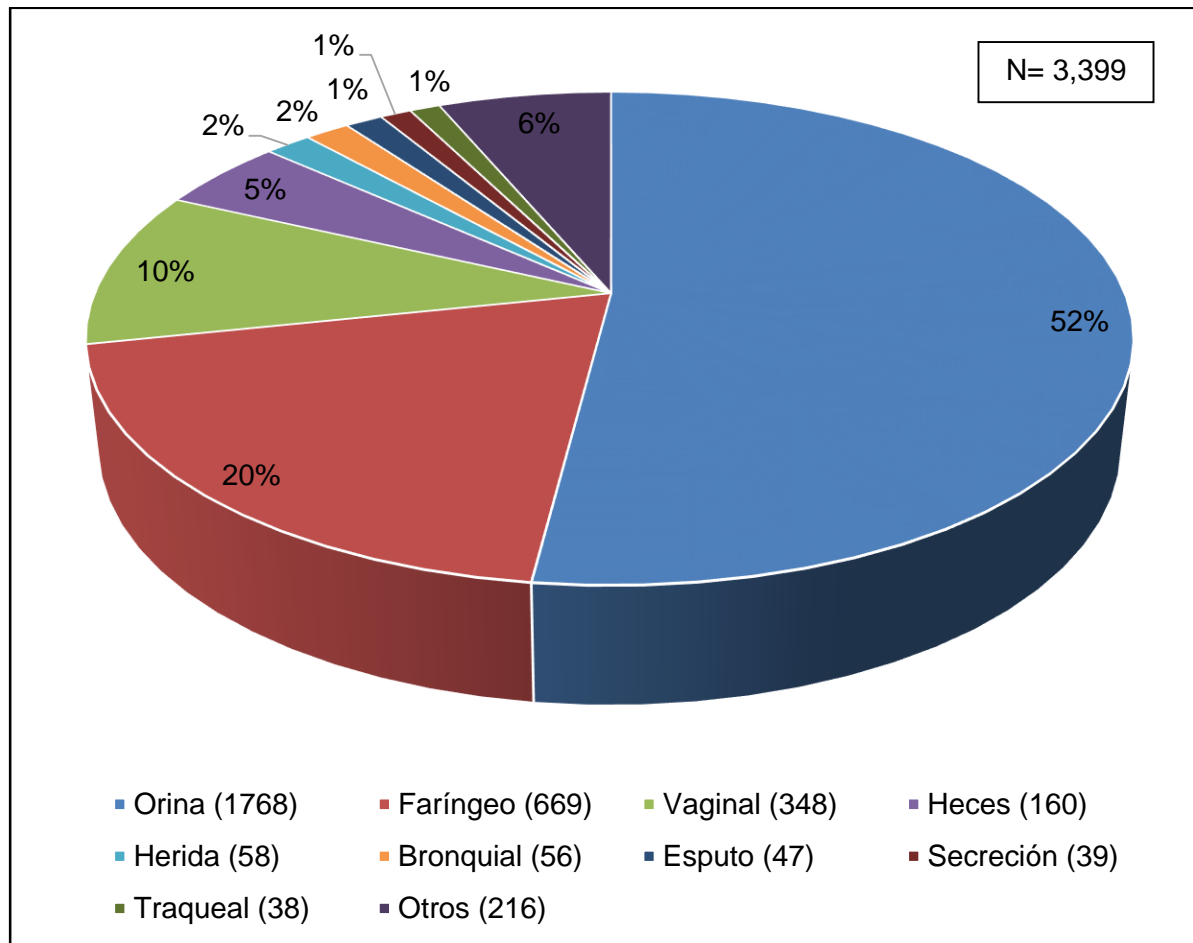


Figura 7. Distribución acumulada de frecuencias para muestras clínicas de origen comunitario en seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Muestra (número de aislamientos)

Cantón y colaboradores (2011) reportaron en España el origen de las muestras, una distribución del 60.5 % de procedencia nosocomial, 39.5 % de origen comunitario. Martínez y colegas en Colombia (2014), reportaron el 48.0 % de las muestras microbiológicas provenientes

del servicio de consulta externa, mientras que el 52.0 % correspondía a los servicios de hospitalización. En ambos caso predominaron las muestras de origen hospitalario, contrario a lo encontrado en instituciones de salud de Hermosillo, Sonora donde predominan las muestra de origen comunitario, esto se atribuye a una amplia distribución de cepas bacterianas en portadores sanos. Con frecuencia, las infecciones comunitarias requieren su admisión en las UCI por necesidades terapéuticas o monitorización del proceso (Blanquer y col., 2010).

En un estudio realizado por Villalobos y colaboradores en 2011, reportaron en 79 hospitales de Colombia una distribución de muestras clínicas similar a la obtenida en los seis hospitales de Hermosillo, Sonora. En las unidades de terapia intensiva, con mayor frecuencia se encontró sangre, seguido por orina, traqueal, secreciones, liquido abdominal y tejido; mientras que en el resto de los servicios hospitalarios en primer lugar se encontró orina, seguido por sangre, secreciones, tejido, liquido abdominal y traqueal, en ambos tipos de localización predominó la muestra de orina, al igual que en los datos obtenidos en la presente tesis.

Perfiles de Sensibilidad a los Antibióticos de los Principales Microorganismos Recuperados

Escherichia coli

Los 2,866 aislamientos de *E. coli* obtenidos en las seis instituciones mostraron en el acumulado baja sensibilidad frente a ampicilina (n= 749, 26.2 %) y ampicilina/sulbactam (n=1098, 38.3 %); también se detectó una sensibilidad disminuida hacia trimetoprim/sulfametoxazol (n= 1430, 49.7 %) y ciprofloxacino (n=1480, 51.6 %). Los aislamientos mostraron buena sensibilidad a aminoglucósidos como gentamicina (n=2116, 73.8 %) y amikacina (n= 2703, 94.3 %); y beta lactámicos tanto cefalosporinas (ceftriaxona: n= 2021, 70.5 %), monobactámicos (aztreonam: n= 1794, 62.6 %) y carbapenémicos (meropenem: n= 2782, 97.0 %). Con respecto a las instituciones de salud, es importante destacar que los aislamientos provenientes de la institución “D” mostraron menores índices de sensibilidad con respecto a los aislamientos del resto de las instituciones (Figura 8).

Navarro-Navarro y col. (2013), realizaron un estudio con aislamientos de *E. coli* uropatógena en tres hospitales de la ciudad de Hermosillo, Sonora, donde se obtuvieron bajos valores de sensibilidad frente a trimetoprim/sulfametoxazol (45.6 %) y fluoroquinolonas (59.2 %), valores similares a los obtenidos en el presente estudio.

Tabla 2. Acumulado de porcentajes de sensibilidad de *E. coli* a los antibióticos en seis instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

<i>E. coli</i>	N	AMP	SAM	SXT	CIP	ATM	CRO	GEN	AMK	MEM
Acumulado	2866	26.15	38.32	49.72	51.63	62.60	70.52	73.82	94.30	97.08

N: Aislamientos

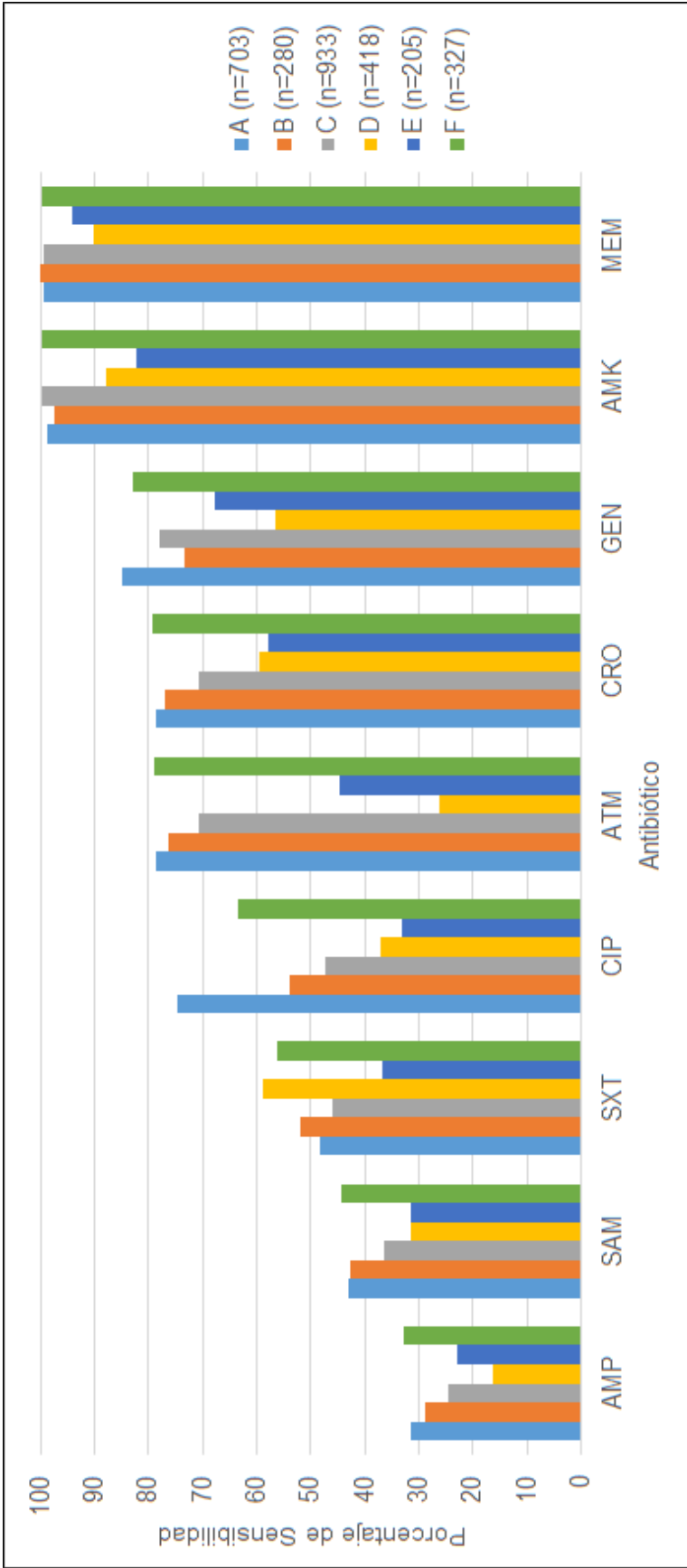


Figura 8. Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de *Escherichia coli* provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Institución (Número de aislamientos). Antibiótico y porcentaje de sensibilidad. AMP: ampicilina; SAM: ampicilina/sulbactam; SXT: trimetoprim/sulfametoxazol; CIP: ciprofloxacino; ATM: aztreonam; CRO: ceftriaxona; GEN: gentamicina; AMK: amikacina; MEM: meropenem.

Al comparar los porcentajes de aislamientos susceptibles a los antibióticos, entre instituciones públicas y aquellas pertenecientes al sector privado, se observó que los hospitales públicos presentan mayores porcentajes de susceptibilidad a la mayoría de los antibióticos, excepto ampicilina/sulbactam y cefuroxima (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación, mediante la prueba de chi cuadrada, entre los porcentajes de aislamientos de *Escherichia coli* susceptibles a los antibióticos en instituciones públicas y del sector privado, en la ciudad de Hermosillo, Sonora. 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Antibiótico	Público		Privado		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Gentamicina	2163	1728 (79.9)	694	438 (63.1)	<0.001
Amikacina	2158	2108 (97.7)	687	630 (91.7)	<0.001
Ampicilina/sulbactam	2149	847 (39.4)	692	249 (36.0)	0.107
Piperacilina/tazobactam	497	393 (79.1)	620	435 (70.2)	0.001
Cefepima	2155	1575 (73.1)	672	410 (61.0)	<0.001
Ceftriaxona	2136	1570 (73.5)	661	438 (66.3)	<0.001
Cefuroxima	203	93 (45.8)	596	301 (50.5)	0.248
Trimetoprim/sulfametoxazol	2153	1021 (47.4)	695	390 (56.1)	<0.001
Nitrofurantoina	1953	1623 (83.1)	562	437 (77.8)	0.004
Imipenem	357	331 (92.7)	600	582 (97.0)	0.002
Ampicilina	2162	601 (27.8)	692	148 (21.4)	0.001
Ciprofloxacino	2162	1241 (57.4)	690	302 (43.8)	<0.001
Levofloxacino	205	68 (33.2)	610	253 (41.5)	0.035

N: aislamientos totales. n: aislamientos probados para ese antibiótico. %S: porcentaje de sensibilidad ante ese antibiótico.

Staphylococcus aureus

Durante el desarrollo del presente trabajo se analizaron los resultados de 960 aislamientos de *S. aureus*, los cuales mostraron en el acumulado una alta sensibilidad a linezolid (n= 940, 97.1 %) y gentamicina (n= 883, 92.0 %); seguidos por trimetoprim/sulfametoxazol (n= 863, 89.9 %), oxacilina (n= 811, 84.4 %), tetraciclina (n= 804, 83.7 %) y ciprofloxacino (n= 707, 73.7 %); con menores porcentajes de susceptibilidad se encuentran clindamicina (n= 630, 65.5 %) y eritromicina (n= 560, 58.3 %) (Figura 9). Sandrea y colaboradores. (2012), reportaron baja sensibilidad a eritromicina (42.0 %) y Clindamicina (58.4%), sin embargo las tasas de sensibilidad reportadas en diferentes estudios son muy variables (39.0 – 44.0%). Los bajos porcentajes de sensibilidad ante estos dos antibióticos es preocupante, ya que son los de uso alternativo para el tratamiento de infecciones asociadas con este microorganismo, por ello se tendría que considerar el uso de otros agentes antimicrobianos que presenten mayor sensibilidad, y por lo tanto tengan mejor pronóstico. Perazzi y colaboradores en 2010, evaluaron la sensibilidad a antiguos y nuevos antimicrobianos en aislamientos de *S. aureus* resistentes a oxacilina de origen hospitalario y comunitario, reportaron la mejor sensibilidad ante linezolid y tigeciclina, por lo que podrían ser de utilidad en el reemplazo de los glucopéptidos en situaciones donde se ha generado presión selectiva ante la vancomicina.

El mayor problema que presentan las infecciones causadas por *S. aureus* es la capacidad de esta bacteria de adquirir determinantes genéticos de otras cepas y especies, para mejorar sus características biológicas, así como su alta capacidad de transmisibilidad. Se estima que el 20.0 % de la población esta colonizada de forma permanente por *S. aureus* y hasta un 30.0 % de forma intermitente, por ello es de suma importancia una estricta vigilancia epidemiológica de *S. aureus* para determinar los factores que favorecen la aparición de brotes en diversos ámbitos (Frick y col., 2010; Gordon y Lowy, 2008).

Tabla 4. Acumulado de porcentajes de sensibilidad de *S. aureus* a los antibióticos en seis instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

<i>S. aureus</i>	N	ERY	CLI	CIP	TCY	OXA	SXT	GEN	LNZ
Acumulado	960	58.35	65.55	73.72	83.76	84.45	89.88	92.02	97.13

N= Aislamientos

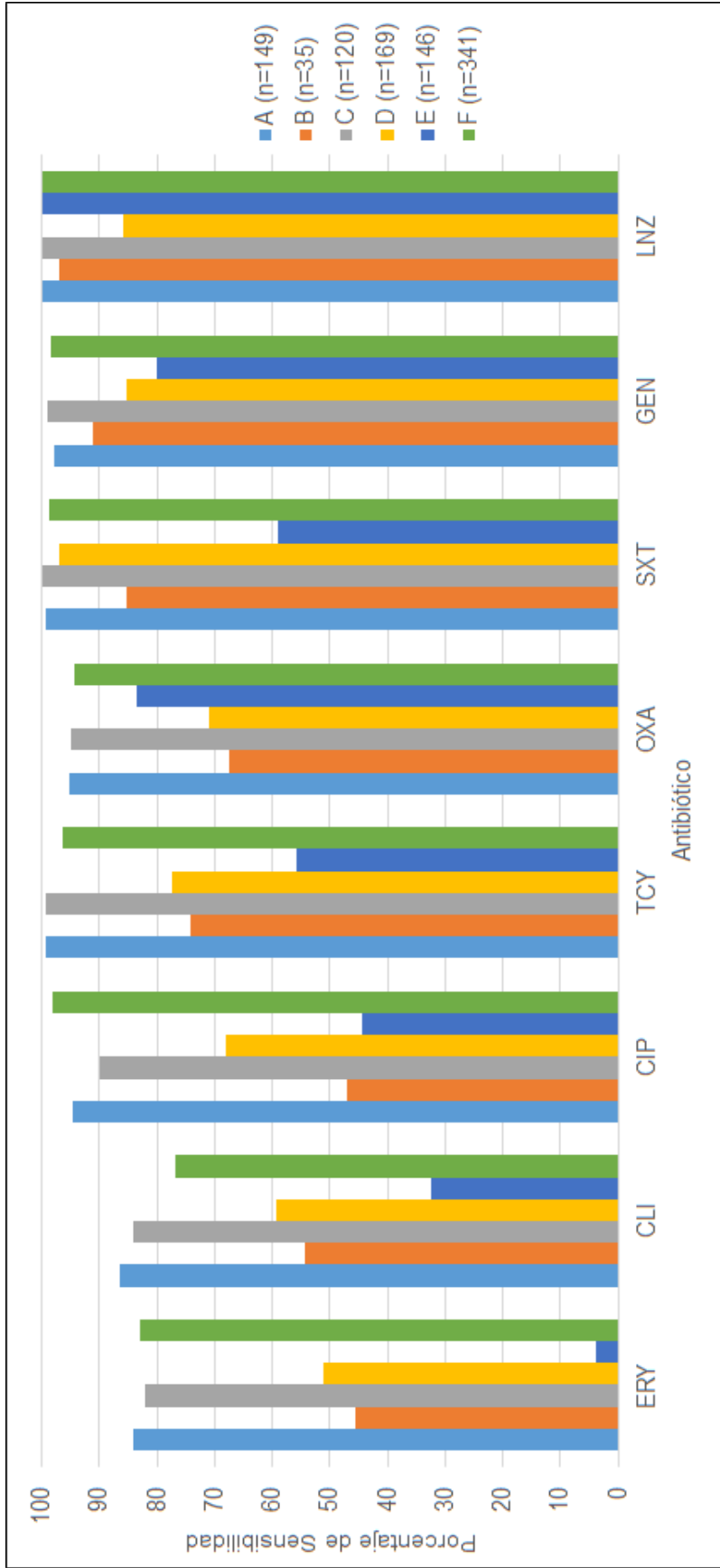


Figura 9. Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus*

provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Institución (Número de aislamientos). Antibiótico y porcentaje de sensibilidad. ERY: eritromicina; CLI: clindamicina; CIP: ciprofloxacino; TCY: tetraciclina; OXA: oxacilina; SXT: trimetoprim/sulfametoxazol; GEN: gentamicina; LNZ: linezolid.

En el caso de *S. aureus* se observó que únicamente amoxicilina/ácido clavulánico (78.8 % y 70.7 %), así como trimetoprim/sulfametoxazol (91.5 % y 95.0 %) obtuvieron valores similares de susceptibilidad entre hospitales públicos y privados, los demás antibióticos mostraron mayor sensibilidad en hospitales públicos, a excepción de ampicilina, que solo mostró sensibilidad del 4.7 % en hospitales públicos y 29.4 % de sensibilidad en hospitales del sector privado (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación, mediante la prueba de chi cuadrada, entre los porcentajes de aislamientos de *Staphylococcus aureus* susceptibles a los antibióticos en instituciones públicas y del sector privado, en la ciudad de Hermosillo, Sonora. 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Antibiótico	Público		Privado		p
	N	n (%S)	N	n (%S)	
Gentamicina	741	703 (94.9)	203	175 (86.2)	<0.001
Amoxicilina/Ác. Clavulánico	146	115 (78.8)	191	135 (70.7)	0.093
Ceftriaxona	146	116 (79.5)	190	129 (67.9)	0.018
Trimetoprim/Sulfametoxazol	745	682 (91.5)	200	190 (95.0)	0.104
Clindamicina	724	512 (70.7)	204	119 (58.3)	0.001
Eritromicina	628	502 (79.9)	203	102 (50.2)	<0.001
Linezolid	727	727 (100.0)	202	177 (87.6)	<0.001
Oxacilina	749	693 (92.5)	203	143 (70.4)	<0.001
Ampicilina	106	5 (4.7)	163	48 (29.4)	<0.001
Ciprofloxacino	753	646 (85.8)	203	131 (64.5)	<0.001
Tetraciclina	751	673 (89.6)	204	157 (77.0)	<0.001

N: aislamientos totales. n: aislamientos probados para ese antibiótico. %S: porcentaje de sensibilidad ante ese antibiótico.

Klebsiella pneumoniae

En el presente estudio se capturaron 523 aislamientos de *K. pneumoniae* (Figura 10), mismos que mostraron en el acumulado, baja sensibilidad a ampicilina (n= 12, 2.4 %), sin embargo la sensibilidad se incrementa cuando se utilizan el betalactámico con inhibidor de betalactamasas (ampicilina/sulbactam: n= 331, 63.2 % y piperacilina/tazobactam: n= 458, 87.5 %). Se observó similar sensibilidad ante antibióticos como aztreonam (n= 378, 72.3 %), trimetoprim/sulfametoxazol (n= 379, 72.6 %) y ceftriaxona (n= 393, 75.1 %) y mayor sensibilidad a ciprofloxacino (n= 432, 82.6 %), aminoglucósidos (n=430, 82.3 %); y sensibilidad casi del 100.0 % ante meropenem (n= 493, 94.3 %). Estos resultados son comparables con los datos emitidos por reportes de La Organización Panamericana de Salud y La Organización Mundial de la Salud en 2013, donde observaron en Colombia, Venezuela y Perú porcentajes de sensibilidad a cefalosporinas de 3ª generación entre el 62.0 y el 81.0 %, mientras que para imipenem fluctúan entre el 88.0 y el 99.0 % (PAHO/WHO, 2013).

Tabla 6. Acumulado de porcentajes de sensibilidad de *K. pneumoniae* a los antibióticos, en seis instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

<i>K. pneumoniae</i>	N	AMP	SAM	ATM	SXT	CRO	GEN	CIP	TZP	MEM
Acumulado	523	2.38	63.21	72.38	72.57	75.12	82.28	82.57	87.53	94.27

N= Aislamientos.

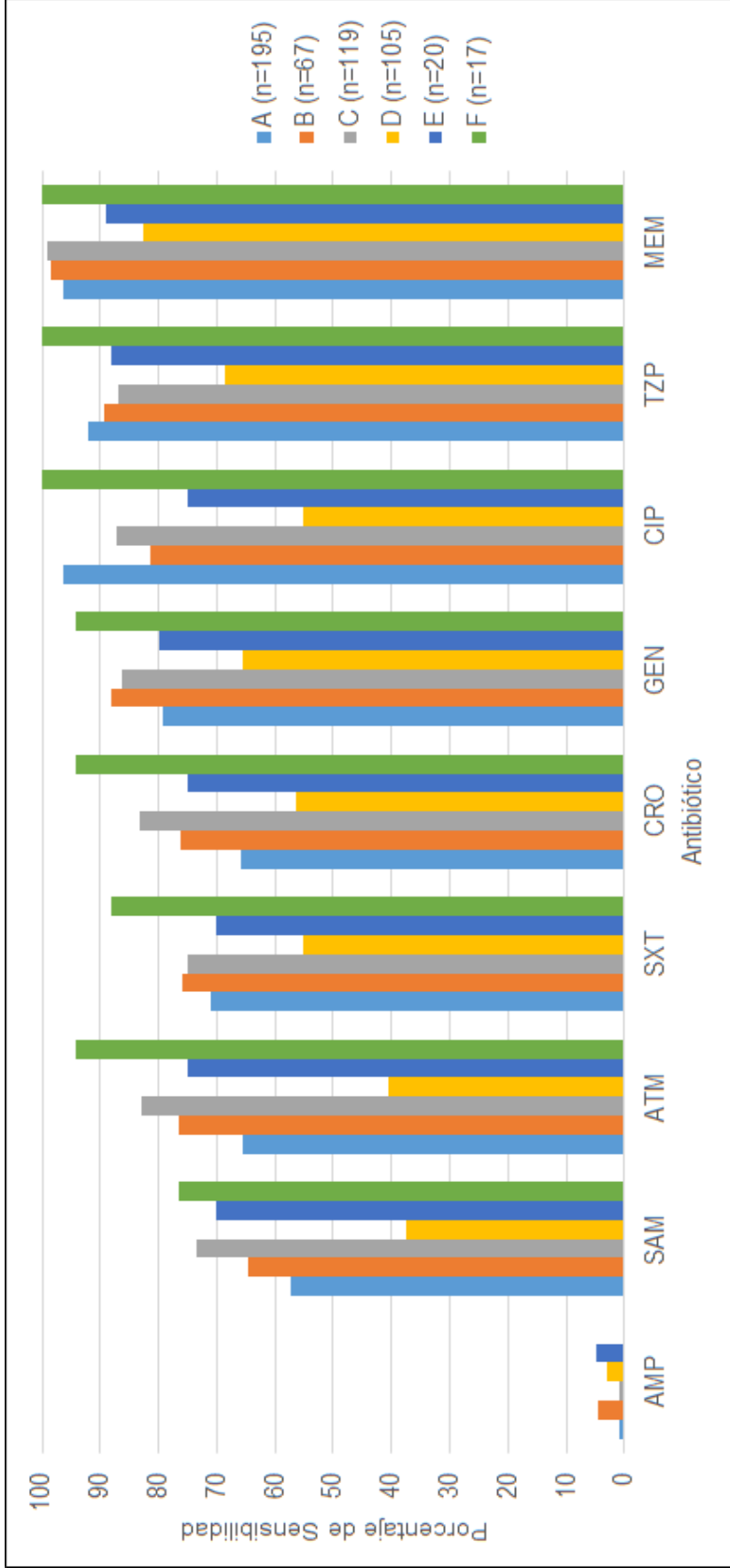


Figura 10. Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de *Klebsiella pneumoniae*

provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Institución (Número de aislamientos). Antibiótico y porcentaje de sensibilidad. AMP: ampicilina; SAM: ampicilina/sulbactam; ATM: aztreonam; SXT: trimetoprim/sulfametoxazol; CRO: ceftriaxona; GEN: gentamicina; CIP: ciprofloxacino; TZP: piperacilina/tazobactam; MEM: meropenem.

La sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae* ante los antibióticos mostró de igual manera, diferencia significativa entre hospitales del sector público y privado, con mayor sensibilidad en los hospitales públicos. Únicamente cefepima ($p= 0.188$) y ampicilina ($p= 0.064$) mostraron similitud en sensibilidad (Tabla 7).

Tabla 7. Comparación, mediante la prueba de chi cuadrada, entre los porcentajes de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* susceptibles a los antibióticos en instituciones públicas y del sector privado, en la ciudad de Hermosillo, Sonora. 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Antibiótico	Público		Privado		p
	N	n (%S)	N	n (%S)	
Gentamicina	349	288 (82.5)	172	128 (74.4)	0.030
Amikacina	348	342 (98.3)	142	123 (86.6)	<0.001
Ampicilina	349	4 (1.1)	170	6 (3.5)	0.064
Ampicilina/Sulbactam	348	224 (64.4)	169	81 (47.9)	<0.001
Piperacilina/Tazobactam	330	299 (90.6)	171	131 (76.6)	<0.001
Cefepima	350	255 (72.9)	155	104 (67.1)	0.188
Ceftriaxona	346	255 (73.7)	168	108 (64.3)	0.028
Trimetoprim/Sulfametoxazol	347	254 (73.2)	159	99 (62.3)	0.013
Aztreonam	345	253 (73.3)	107	63 (58.9)	0.004
Meropenem	345	335 (97.1)	119	109 (91.6)	0.011
Ciprofloxacino	349	322 (92.3)	170	111 (65.3)	<0.001

N: aislamientos totales. n: aislamientos probados para ese antibiótico. %S: porcentaje de sensibilidad ante ese antibiótico.

Pseudomonas aeruginosa

De los 474 aislamientos obtenidos de *Pseudomonas aeruginosa* se observó en el acumulado, baja sensibilidad a ceftriaxona (n=15, 3.2 %) y trimetoprim/sufametoxazol (n= 23, 4.8 %). Se observó sensibilidad media ante otra cefalosporina cefepima (n= 253, 53.3 %); seguido por ciprofloxacino (n= 263, 55.4 %), meropenem (n= 266, 56.2 %), y aminoglucósidos (n= 271 – 280, 57.2 – 59 %), como se muestra en la figura 11. Entre los antimicrobianos con utilidad ante casos de infecciones por *P. aeruginosa* multirresistente se usa fosfomicina, un antibacteriano que inhibe la formación del péptidoglicano bacteriano, sin embargo tiende seleccionar o inducir resistencia durante la terapia, por lo que se ha probado en combinaciones fosfomicina + ciprofloxacino y fosfomicina + amikacina, con el fin de actuar en sinergia con las otras moléculas (Gómez-Garcés y col., 2015).

Un estudio realizado por Hernández-Gómez y colaboradores (2014) en 23 UCI durante 4 años mostró un incremento de resistencia a fluoroquinolonas (24.6 – 28.0 %), cefepime (23.0 – 32.0 %), piperacilina/tazobactam (29.0 – 35.0 %) y carbapenémicos (23.0 – 35.0 %). Briceño y cols., 2010 reportaron a *P. aeruginosa* como el patógeno multirresistente de mayor prevalencia. Observaron durante los años de estudio perfiles altos de resistencia tanto en aislamientos de salas generales, como en unidades de cuidados intensivos, lo que implica un impacto clínico sobre la terapia efectiva contra *P. aeruginosa* multirresistente.

Tabla 8. Acumulado de porcentajes de sensibilidad de *P. aeruginosa* a los antibióticos, en seis instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora., 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

<i>P. aeruginosa</i>	N	CRO	SXT	FEP	CIP	MEM	GEN	AMK	TOB
Acumulado	474	3.23	4.78	53.35	55.45	56.23	57.23	58.50	59.03

N=Aislamientos.

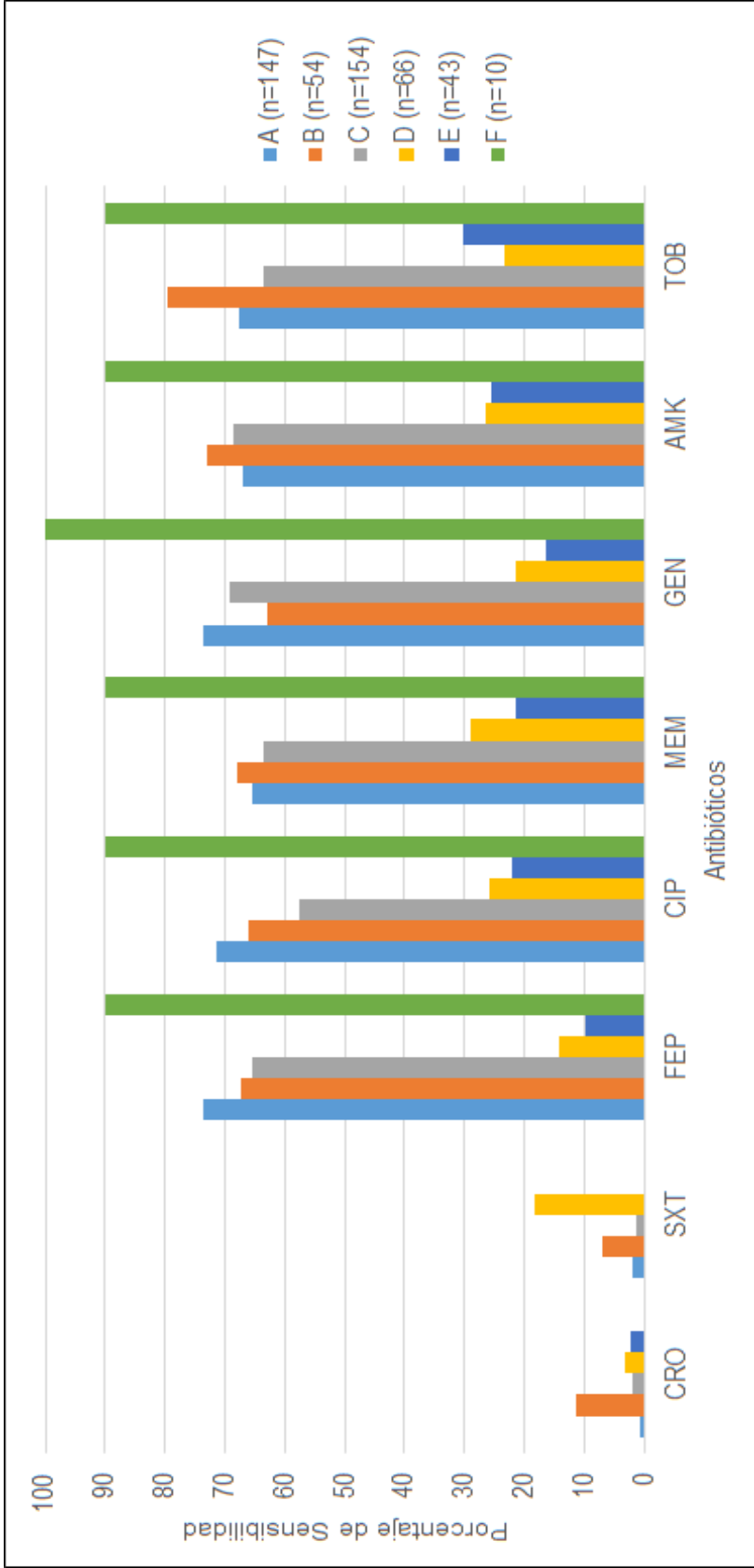


Figura 11. Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*

provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Institución (Número de aislamientos). Antibiótico y porcentaje de sensibilidad. CRO: ceftriaxona; SXT: trimetoprim/sulfametoxazol; FEP: cefepima; CIP: ciprofloxacino; MEM: meropenem; GEN: gentamicina; AMK: amikacina; TOB: tobramicina.

En el caso de *P. aeruginosa* la mayor sensibilidad se observó en hospitales públicos, sin embargo la sensibilidad en general es baja en ambos sectores. Únicamente no se observó diferencia significativa en el caso de ampicilina/sulbactam y ampicilina ($p= 0.052$ y $p= 0.795$ respectivamente), como se observa en la tabla 9.

Tabla 9. Comparación, mediante la prueba de chi cuadrada, entre los porcentajes de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* susceptibles a los antibióticos en instituciones públicas y del sector privado, en la ciudad de Hermosillo, Sonora. 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Antibiótico	Público		Privado		p
	N	n (%S)	N	n (%S)	
Gentamicina	352	230 (65.3)	119	48 (40.3)	<0.001
Amikacina	352	223 (63.4)	116	55 (47.4)	0.002
Tobramicina	351	217 (61.8)	118	58 (49.2)	0.016
Ampicilina/Sulbactam	307	2 (0.7)	94	3 (3.2)	0.052
Ampicilina	308	1 (0.3)	94	1 (1.1)	0.795
Ceftriaxona	353	5 (1.4)	118	8 (6.8)	0.002
Cefepima	351	221 (63.0)	116	44 (37.9)	<0.001
Trimetoprim/Sulfametoxazol	306	5 (1.6)	94	14 (14.9)	<0.001
Meropenem	350	210 (60.0)	105	50 (47.6)	0.025
Ciprofloxacino	351	211 (60.1)	119	52 (43.7)	0.002

N: aislamientos totales. n: aislamientos probados para ese antibiótico. %S: porcentaje de sensibilidad ante ese antibiótico.

Staphylococcus epidermidis

Durante el desarrollo del presente trabajo, se obtuvieron 460 aislamientos de *S. epidermidis*, los cuales mostraron en el acumulado baja sensibilidad a eritromicina (n= 85, 18.5 %), seguido por la penicilina oxacilina (n= 178, 38.7 %) y clindamicina (n= 185, 40.2 %), como puede apreciarse en la figura 12. Los aislamientos obtenidos presentaron una sensibilidad media a fluoroquinolonas (n= 237, 51.5 %), seguido por gentamicina (n= 251, 56.5 %) y trimetoprim/sulfametoxazol (n= 318, 69.2 %). La mayor sensibilidad se presentó hacia tetraciclina (n= 369, 80.2 %) y linezolid (n= 456, 99.2 %).

Un estudio realizado por Martínez-Meléndrez y colegas (2016) en dos hospitales de la ciudad de Guadalajara, Jalisco, reportó alta resistencia a oxacilina (86.7 %), clindamicina (81.9 %) y eritromicina (79.5 %); y baja resistencia ante linezolid (3.6 %) y vancomicina (0 %), estos datos son similares a los obtenidos en seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora.

Comúnmente las cepas aisladas de *S. epidermidis* presentan baja sensibilidad ante meticilina, esto se debe a que en ocasiones expresan los mismos genes de resistencia que *S. aureus*, pero muestra tasas de resistencia más elevadas que *S. aureus*, por lo que se ha convertido en un patógeno importante en los últimos 30 años. A inicio de los años 80's se registraban tasas de resistencia a meticilina del 20.0 %, en 1999 se llegaron a registrar hasta 80.0 % de resistencia, por ello se considera a la vancomicina como el tratamiento de elección (García-Apac y col., 2003).

Tabla 10. Acumulado de porcentajes de sensibilidad de *S. epidermidis* a los antibióticos, en seis instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

S. <i>epidermidis</i>	N	ERY	OXA	CLI	CIP	GEN	SXT	TCY	VAN	RIF	LNZ
Acumulado	460	18.52	38.73	40.20	51.46	54.47	69.18	80.25	85.42	89.75	99.17

N= Aislamientos.

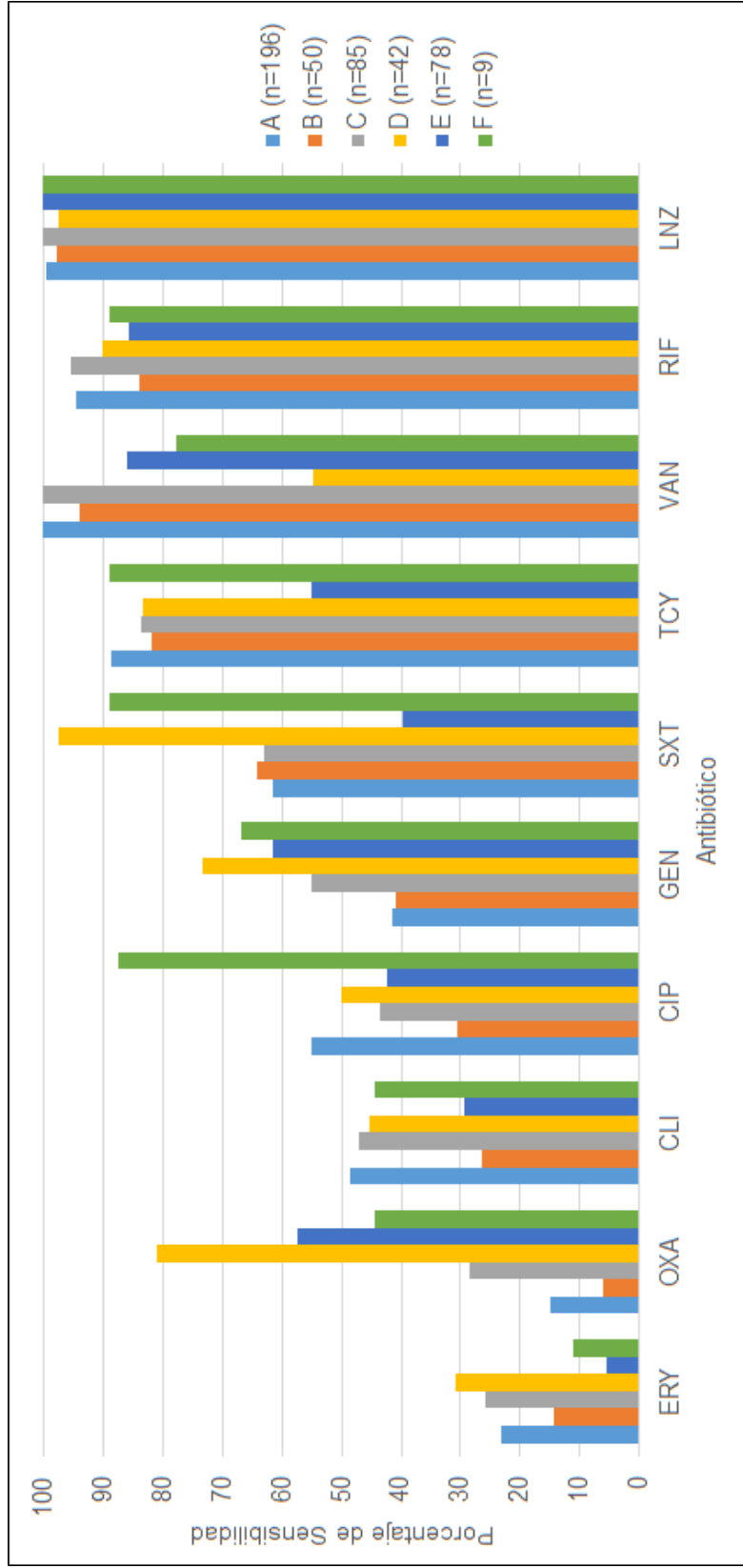


Figura 12. Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de *Staphylococcus epidermidis* provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Institución (Número de aislamientos). Antibiótico y porcentaje de sensibilidad. ERY: eritromicina; OXA: oxacilina; CLI: clindamicina; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; SXT: trimetoprim/sulfametoxazol; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; RIF: rifampicina; LNZ: linezolid.

En los aislamientos de *S. epidermidis* se observó sensibilidad similar en hospitales públicos y privados ante la mayoría de los antibióticos (Tabla 11). En el caso de trimetoprim/sulfametoxazol hubo una diferencia significativa ($p < 0.001$) entre ambos sectores, así como para oxacilina ($p = 0.012$) y moxifloxacino ($p = 0.013$).

Tabla 11. Comparación, mediante la prueba de chi cuadrada, entre los porcentajes de aislamientos de *Staphylococcus epidermidis* susceptibles a los antibióticos en instituciones públicas y del sector privado, en la ciudad de Hermosillo, Sonora. 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Antibiótico	Público		Privado		p
	N	n (%S)	N	n (%S)	
Gentamicina	360	178 (49.4)	90	50 (55.6)	0.300
Trimetoprim/Sulfametoxazol	353	205 (58.1)	83	67 (80.7)	<0.001
Clindamicina	306	132 (43.1)	91	32 (35.2)	0.175
Eritromicina	297	67 (22.6)	91	20 (22.0)	0.907
Linezolid	353	352 (99.7)	89	87 (97.8)	0.105
Oxacilina	363	100 (27.5)	90	37 (41.1)	0.012
Ciprofloxacino	364	183 (50.3)	91	36 (39.6)	0.067
Moxifloxacino	307	221 (72.0)	91	53 (58.2)	0.013
Tetraciclina	366	294 (80.3)	92	76 (82.6)	0.620

N: aislamientos totales. n: aislamientos probados para ese antibiótico. %S: porcentaje de sensibilidad ante ese antibiótico.

Enterococcus faecalis

En el presente trabajo, se identificaron 287 aislamientos de *Enterococcus faecalis*, los cuales mostraron en el acumulado baja sensibilidad ante eritromicina (n= 41, 14.3 %) y tetraciclina (n= 69, 23.9 %), como se muestra en la figura 13. Se observó mayor sensibilidad ante fluoroquinolonas ciprofloxacino (n= 221, 77.1 %) y levofloxacino (n= 225, 78.4 %); y similar ante ampicilina (n= 227, 79.0%) y linezolid (n= 244, 85.0 %); se observó sensibilidad casi del 100.0 % ante Vancomicina (n= 269, 94.0 %).

En un estudio realizados por Velázquez-Guadarrama y colaboradores, 2010, se identificó la resistencia en *E. faecalis* ante múltiples antibióticos de uso frecuente en el tratamiento de infecciones nosocomiales graves. El hecho de que exista una disminución en la susceptibilidad a vancomicina, ha condicionado el uso de antibióticos de nueva generación como lo son linezolid y daptomicina. En este mismo trabajo, los autores encontraron valores similares de sensibilidad para *E. faecalis* ante linezolid (85.0 %) y vancomicina (95.0 %). En países europeos, reportes emitidos por la EARS-net, mostraron valores muy variables de resistencia a aminoglucósidos durante el año 2014, los cuales oscilaron entre 8.3 – 76.5 % (EARS-net, 2015).

Tabla 12. Acumulado de porcentajes de sensibilidad de *E. faecalis* a los antibióticos, en seis instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

<i>E. faecalis</i>	N	ERY	TCY	CIP	LVX	AMP	LNZ	VAN
Acumulado	287	14.30	23.90	77.14	78.36	78.98	85.00	93.86

N= Aislamientos.

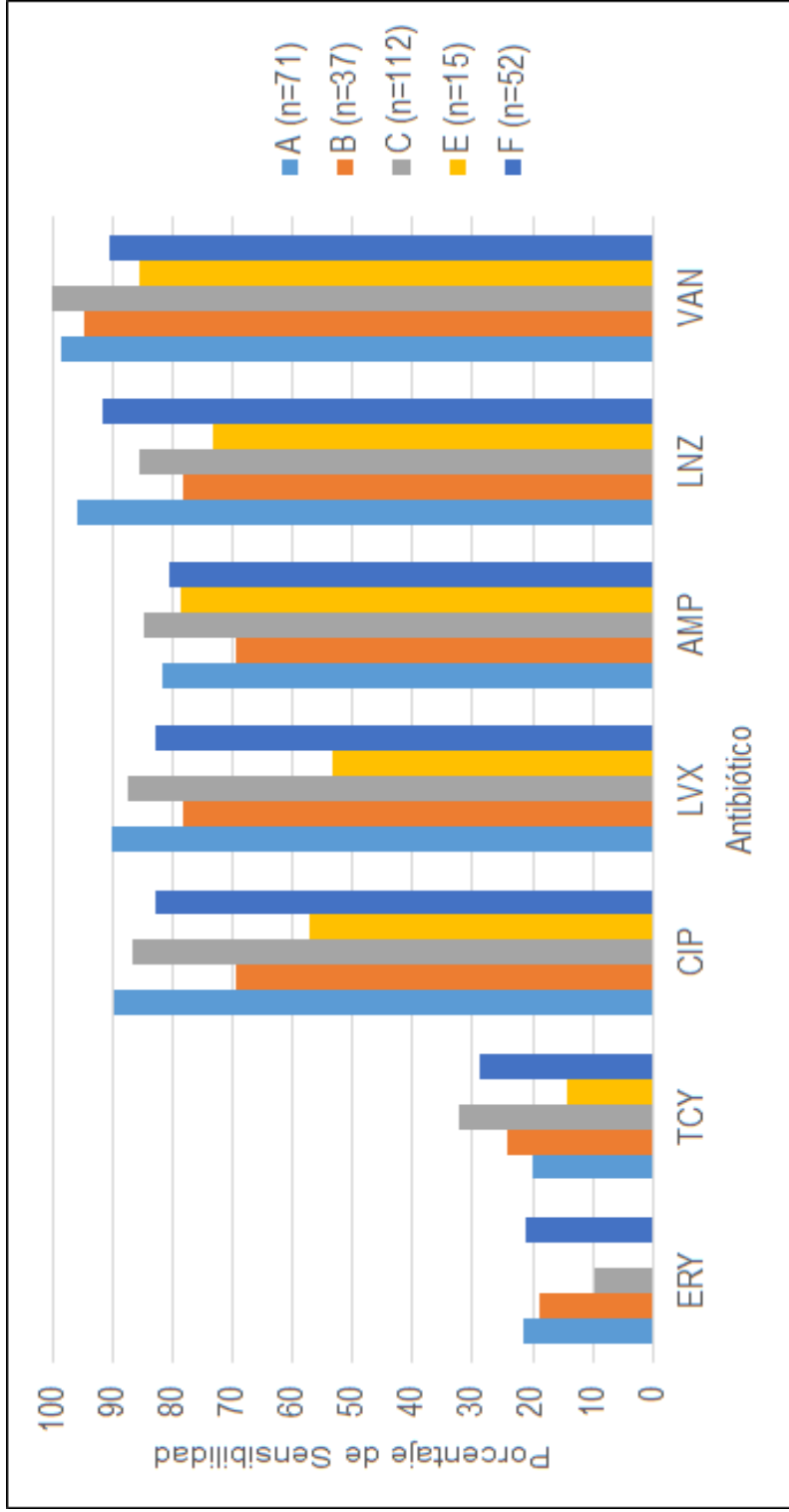


Figura 13. Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de *Enterococcus faecalis*

provenientes de cinco instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Institución (Número de aislamientos). Antibiótico y porcentaje de sensibilidad. ERY: eritromicina; TCY: tetraciclina; CIP: ciprofloxacino; LVX: levofloxacino; AMP: ampicilina; LNZ: linezolid; VAN: vancomicina.

Acinetobacter baumannii

Durante el periodo de estudio del presente trabajo, se analizaron los resultados de 52 aislamientos de *A. baumannii*, para los cuales únicamente se evaluaron seis antibióticos, como se muestra en la figura 14. En el acumulado se observa una sensibilidad moderada ante la mayoría de los antibióticos, como cefepima (n= 31, 60.6 %) y trimetoprim/sulfametoxazol (n= 23, 43.5 %).

Es importante destacar que los porcentajes de susceptibilidad hacia quinolonas (ciprofloxacino) y aminoglucósidos (gentamicina) fueron bastante similares en este trabajo, pero difieren importantemente de los encontrados en otros estudios. Por ejemplo, Chávez y col., (2015), encontraron que el 100.0 % de los aislamientos de *A. baumannii* recuperados en un hospital de Colombia presentaron resistencia a amikacina, gentamicina, tobramicina, trimetoprim/sulfametoxazol, cefepima y ceftazidima. Por otro lado, los niveles de resistencia a ciprofloxacino fueron del 98.1 % y del 94.2 % para ampicilina/sulbactam. De acuerdo a Gales y colaboradores (2012), en los reportes emitidos por el SENTRY en países de Latinoamérica, se ha observado que *A. baumannii* presenta las mayores tasas de resistencia bacteriana y la resistencia a carbapenémicos es mayor que en Estados Unidos y Europa. En comparación con los datos antes mencionados, los aislamientos obtenidos de *A. baumannii* analizados en el presente trabajo, no mostraron niveles tan elevados de resistencia, sin embargo es un patógeno oportunista, dada su capacidad de diseminación especialmente en pacientes en estado crítico, por lo que es necesaria la búsqueda continua de pacientes colonizados, su prevalencia y perfil de sensibilidad ante antibióticos (Maldonado y col., 2014).

Actualmente se deja de lado la monoterapia para el tratamiento de infecciones por *A. baumannii*, evaluando la eficacia de la combinación de dos o más antibióticos y su efecto de sinergia. Un ejemplo de ello es el estudio de Laishram y colaboradores en 2016, donde evaluaron el efecto sinérgico de sulbactam + meropenem y sulbactam + colistina, observaron que el efecto bactericida incrementaba a 78.0 % y 96.0 % respectivamente, dichos antibióticos evaluados de manera individual en el mismo estudio mostraron baja sensibilidad (Laishram y col., 2016).

Tabla 13. Acumulado de porcentajes de sensibilidad de *A. baumannii* a los antibióticos, en seis instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

<i>A. baumannii</i>	N	SXT	SAM	TOB	CIP	GEN	FEP
Acumulado	52	43.54	45.80	53.14	56.40	57.34	60.56

N= Aislamientos

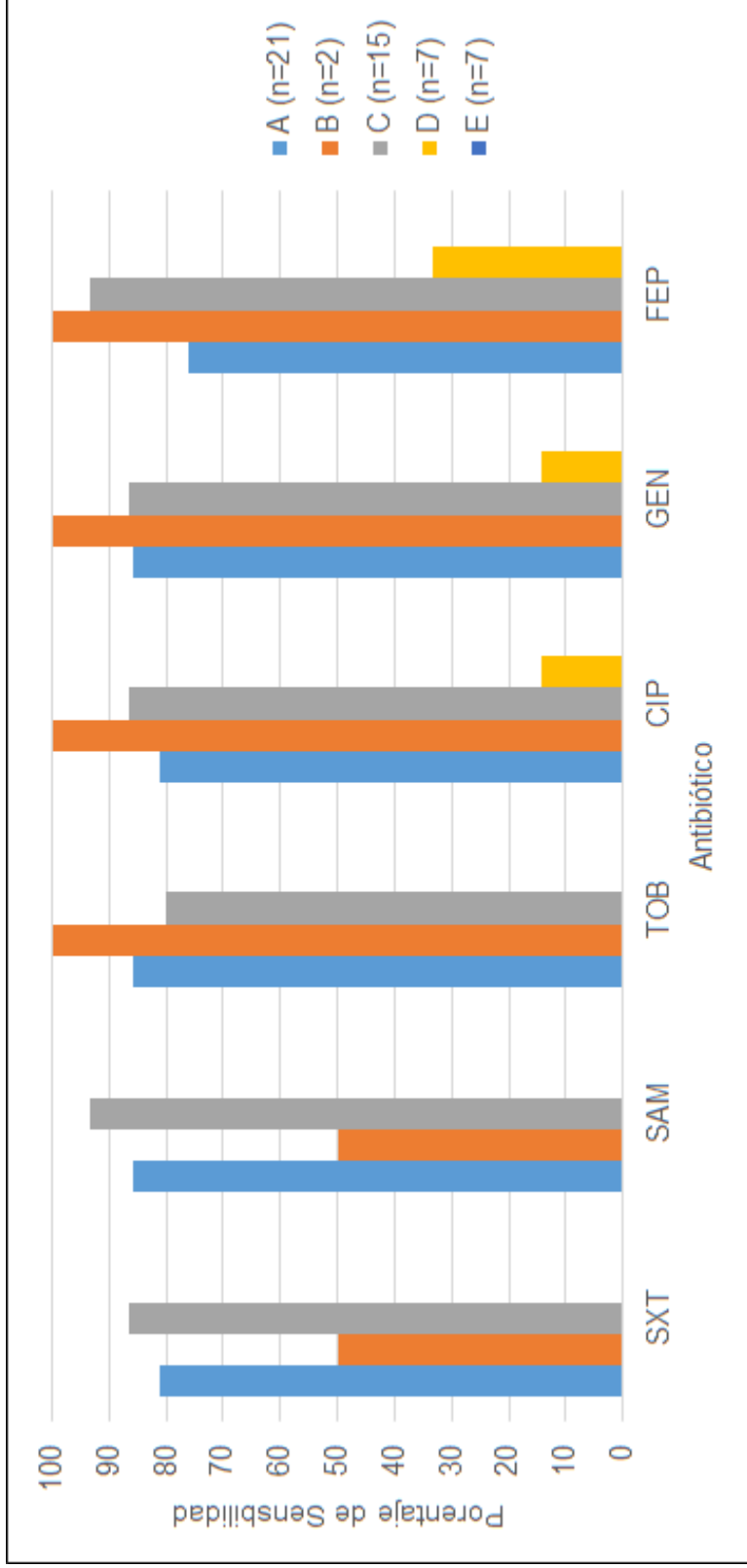


Figura 14 Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de *Acinetobacter baumannii*

provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Institución (Número de aislamientos). Antibiótico y porcentaje de sensibilidad. SXT: trimetoprim/sulfametoxazol; SAM: ampicilina/sulbactam; TOB: tobramicina; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; FEP: cefepima

La sensibilidad de *Acinetobacter baumannii* se mantuvo de igual manera que *S. epidermidis*, similar en ambos sectores (Tabla 14). Únicamente se encontró diferencia significativa ante los antibióticos ampicilina/sulbactam ($p= 0.001$), trimetoprim/sulfametoxazol ($p= 0.002$) y tobramicina ($p= 0.019$), donde la sensibilidad fue mayor en los hospitales del sector público.

Tabla 14. Comparación, mediante la prueba de chi cuadrada, entre los porcentajes de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* susceptibles a los antibióticos en instituciones públicas y del sector privado, en la ciudad de Hermosillo, Sonora. 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Antibiótico	Público		Privado		p
	N	n (%S)	N	n (%S)	
Gentamicina	43	31 (72.1)	9	3 (33.3)	0.050
Tobramicina	43	30 (69.8)	9	2 (22.2)	0.019
Ampicilina/Sulbactam	43	32 (74.4)	9	1 (11.1)	0.001
Cefepima	43	30 (69.8)	8	4 (50.0)	0.416
Trimetoprim/Sulfametoxazol	43	30 (69.8)	9	1 (11.1)	0.002
Aztreonam	35	3 (8.6)	9	1 (11.1)	1.000
Meropenem	17	2 (11.8)	7	3 (42.9)	0.126
Ciprofloxacino	43	30 (69.8)	9	3 (33.3)	0.059

N: aislamientos totales. n: aislamientos probados para ese antibiótico. %S: porcentaje de sensibilidad ante ese antibiótico.

Prevalencia de Fenotipos de Resistencia de Gran Importancia Clínica

Escherichia coli Productora de BLEE

De los 2,866 aislamientos bacterianos de *E. coli* incluidos en el presente trabajo, 482 fueron productores de BLEE, por lo que se detectó una prevalencia del 16.8 % de *E. coli* productora de BLEE (Figura 15). Estos resultados son similares a los reportados por Rendón y colaboradores (2012) en un estudio realizado en la Ciudad de México, donde detectaron 15.3 % de prevalencia de *E. coli* productora de BLEE; así como un estudio en hospitales de la ciudad de Hermosillo, Sonora por Navarro-Navarro y colegas (2013) donde encontraron una prevalencia de 15.5 %.

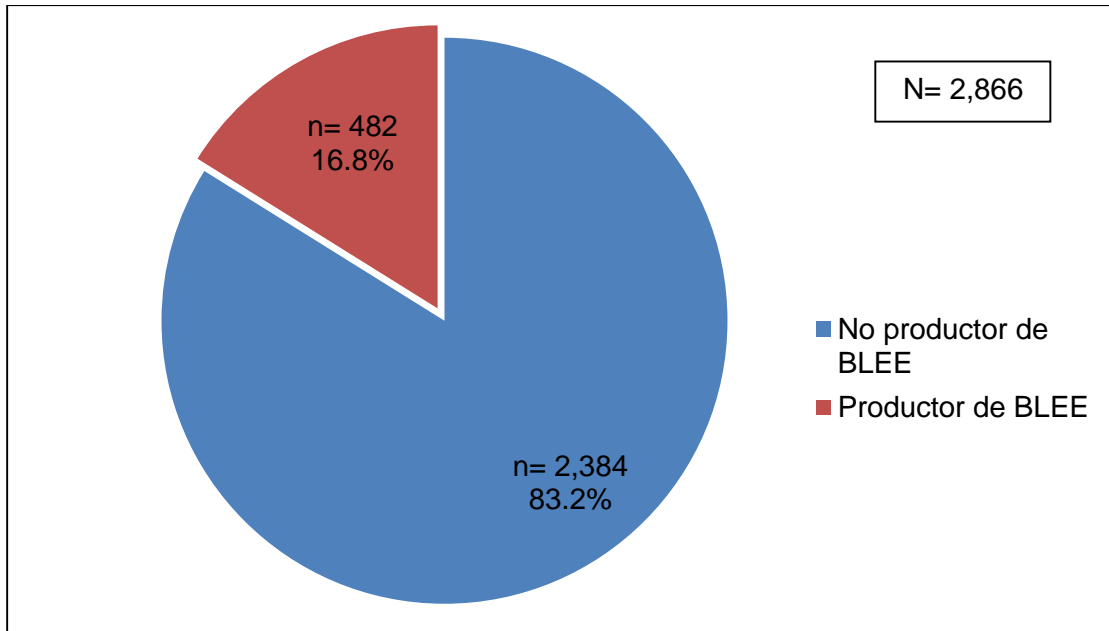


Figura 15. Prevalencia de *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido, provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

BLEE: Betalactamasas de Espectro Extendido

El último estudio realizado en Hermosillo, Sonora por Euan, (2015) reportó una prevalencia del 25.0 %, entre los años 2013 – 2014 en la Clínica de Medicina Familiar del ISSSTE, donde se observó un aumento significativo de un año a otro. En Europa el estudio de vigilancia EARS-net y a nivel internacional el estudio SMART monitorean la resistencia a antimicrobianos de aislados invasivos, en los reportes se tiene que la proporción de aislados con BLEE es superior en los países del entorno del Mediterráneo que en los del norte de Europa (EARS-net, 2015) ; Cantón y colaboradores, en 2011 reportaron una prevalencia de *E. coli* productora de BLEE del 8.7 % en los años 2002 – 2010 en España, por lo que se sabe que en países europeos hay menores tasas de prevalencia de BLEE, que en países latinoamericanos.

Los aislamientos de *E. coli* productora de BLEE mostraron menor sensibilidad ante los antibacterianos que los no productores (Figura 16). Como era de esperarse, se observó en el acumulado nula sensibilidad a ampicilina y cefalosporinas como ceftriaxona, sensibilidad muy baja ante ampicilina/sulbactam (n= 41, 8.5 %), ciprofloxacino (n= 51, 10.7 %) y tobramicina (n= 110, 22.9 %). Mayor sensibilidad ante trimetoprim/sulfametoxazol (n= 201, 41.8 %) y piperacilina/tazobactam (n= 298, 61.9 %) y sensibilidad casi del 100.0 % ante el aminoglucósido Amikacina y el carbapenémico meropenem.

Briceño y colaboradores, 2010, reportaron la detección de los microorganismos productores de BLEE, considerado como un buen marcador de fenotipo de multirresistencia, ya que las bacterias que la expresan, también muestran resistencia simultánea a otros antibióticos como fluoroquinolonas, aminoglucósidos, piperacilina/tazobactam y trimetoprim/sulfametoxazol, como lo detectado en el presente estudio, donde disminuye la sensibilidad ante los antibióticos. Cantón y colaboradores, 2011 reportaron la sensibilidad de *E. coli* productora de BLEE ante amikacina del 91.6 % y ciprofloxacino del 40.5 %, resultados bastante similares a los obtenidos en el presente trabajo.

Tabla 15. Acumulado de porcentajes de sensibilidad de *E. coli* productora de BLEE a los antibióticos, en cinco instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

<i>E. coli</i> productor de BLEE	N	CRO	AMP	SAM	CIP	TOB	SXT	TZP	AMK	MEM
Acumulado	480	0.0	0.0	8.5	10.6	22.9	41.8	62.0	90.6	99.4

N= Aislamientos.

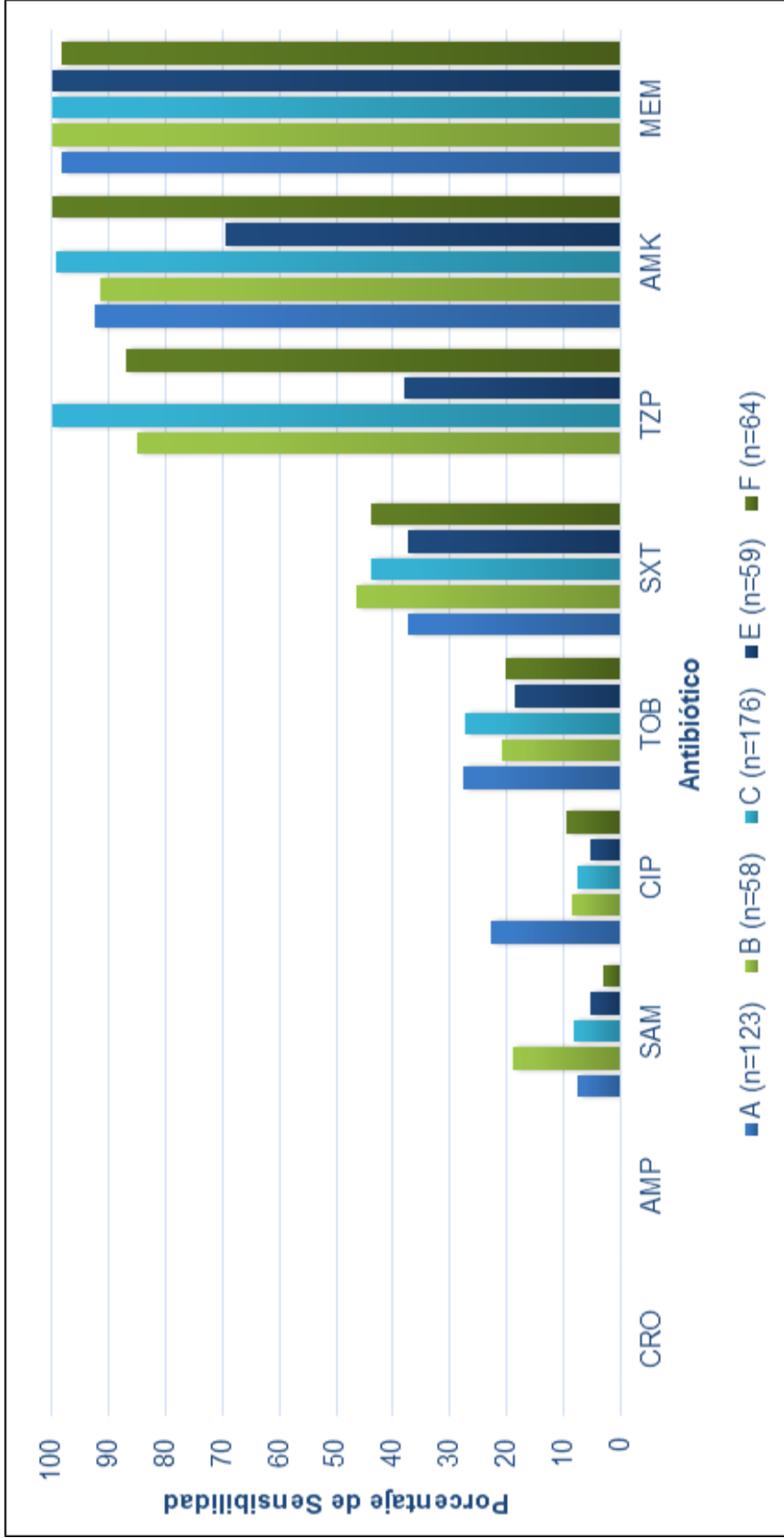


Figura 16. Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido, provenientes de cinco instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Institución (Número de aislamientos). Antibiótico y porcentaje de sensibilidad. CRO: ceftriaxona; AMP: ampicilina; SAM: ampicilina/sulbactam; CIP: ciprofloxacino; TOB: tobramicina; SXT: trimetoprim/sulfametoxazol; TZP: piperacilina/tazobactam; AMK: amikacina; MEM: meropenem.

.*Klebsiella pneumoniae* Productora de BLEE

De los 523 aislamientos de *K. pneumoniae* incluidos en el presente trabajo, 86 fueron productores de BLEE (Figura 17), dando una prevalencia del 16.4 %. Navarro-Navarro (2011) reportó una prevalencia de entre 9.1 – 35.3 % de origen hospitalario en cuatro hospitales de la ciudad de Hermosillo, Sonora. Al igual que en el caso de *E. coli* productora de BLEE, estos datos se comparan con los obtenidos por Cantón y colaboradores, en 2011 en España durante los años 2002 – 2010, donde reportaron una prevalencia promedio de *K. pneumoniae* productora de BLEE del 8.4 %, se observó de manera global una tendencia a la disminución de aislamientos productores de BLEE durante los años de estudio. Otro estudio realizado por el Grupo de Estudio de Resistencia Nosocomial en Bogotá, Cali y Medellín en Colombia durante el año 2002, reportó una prevalencia de *K. pneumoniae* productora de BLEE del 32.6 % en pacientes hospitalizados y del 29.8 % en unidades de cuidados intensivos. En reportes emitidos por el SENTRY, se observa mayor prevalencia de *K. pneumoniae* productora de BLEE en países latinoamericanos (8.5 %), seguidos por países europeos (3.3 %) y Estados Unidos de América (3.3 %) (Gales y col., 2012).

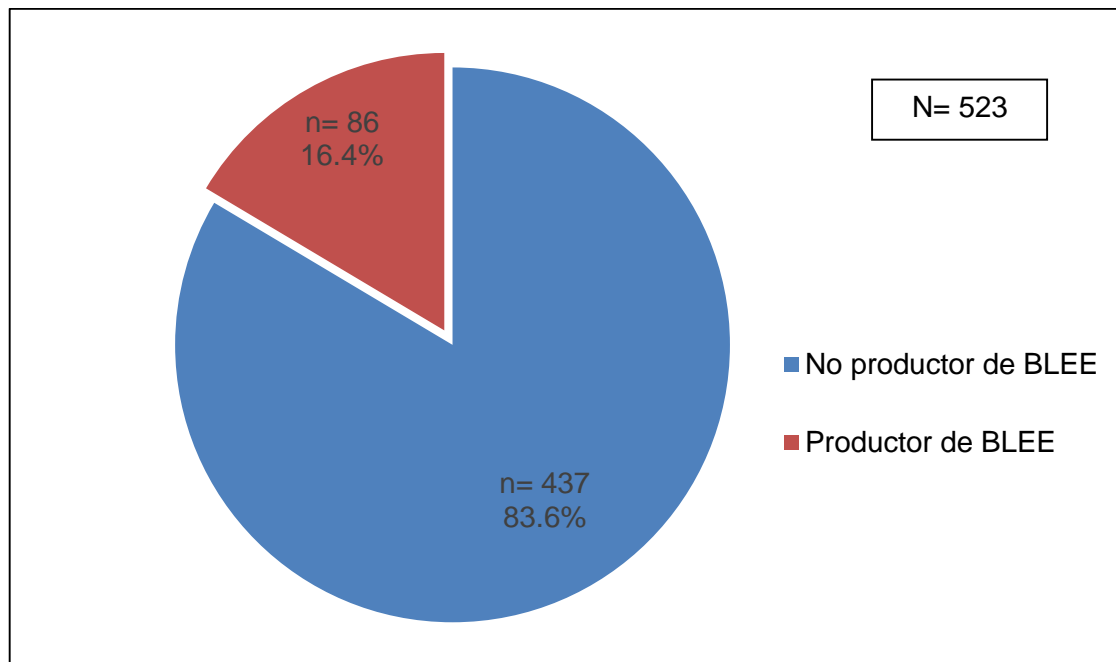


Figura 17. Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido, provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

BLEE: Betalactamasas de Espectro Extendido

En el perfil de sensibilidad de *K. pneumoniae* productora de BLEE (Figura 18) se observó en el acumulado nula sensibilidad ante ampicilina y ceftriaxona, y muy baja ante ampicilina/sulbactam (n=2, 2.3 %) y trimetoprim/sulfametoxazol (n= 18, 21.7 %). Respecto a los aminoglucósidos los resultados fueron más satisfactorios en el caso de amikacina (n= 83, 98.8 %), pero no tanto para gentamicina (n= 37, 43.9 %). También se obtuvieron resultados satisfactorios para el carbapenémico meropenem (n= 80, 95.2 %), por lo que este último se recomienda en el tratamiento de infecciones graves causadas por enterobacterias productoras de BLEE cuando estas cepas muestran alta resistencia a cefalosporinas y fluoroquinolonas (Fariñas y Martínez, 2013). Cantón y col., 2011 observaron valores muy similares de sensibilidad ante meropenem (96.0 %) y amikacina (91.1 %); sin embargo ante ceftriaxona observaron una sensibilidad del 44.1 %, que es mayor a la observada en el presente trabajo.

Tabla 16. Acumulado de porcentajes de sensibilidad de *K. pneumoniae* productora de BLEE a los antibióticos, en tres instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

<i>K. pneumoniae</i> productora de BLEE	N	CRO	AMP	SAM	SXT	GEN	CIP	TZP	MEM	AMK
Acumulado	84	0.0	0.0	2.3	21.7	43.9	56.8	70.1	95.2	98.8

N= Aislamientos.

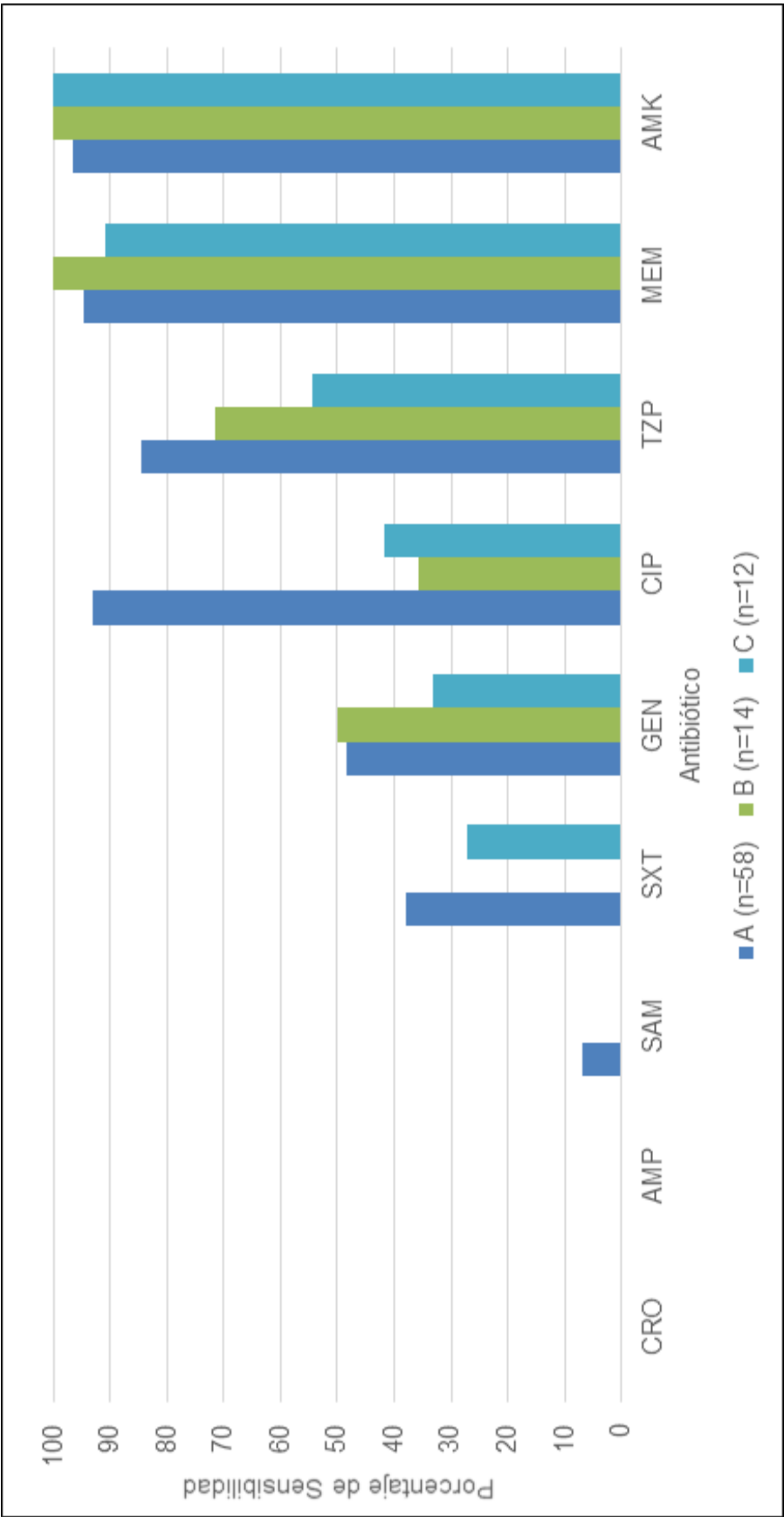


Figura 18. Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos en aislamientos clínicos de *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido, provenientes de tres instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

Institución (Número de aislamientos). Antibiótico y porcentaje de sensibilidad. CRO: ceftriaxona; AMP: ampicilina; SAM: ampicilina/sulbactam; SXT: trimetoprim/sulfametoxazol; GEN: gentamicina; CIP: ciprofloxacino; TZP: piperacilina/tazobactam; MEM: meropenem; AMK: amikacina.

***Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina**

De los 960 aislamientos de *Staphylococcus aureus* provenientes de las seis instituciones, 107 fueron resistentes a meticilina, lo que significa un 11.1 % de prevalencia de SARM (Figura 19). Navarro-Navarro y colaboradores, en 2013 reportaron una prevalencia de SARM del 9.5 % en el Centro Médico Dr. Ignacio Chávez y del 13.8 % en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, durante los años 2008 – 2009, ambos laboratorios forman parte de las instituciones de salud consideradas en el presente trabajo. En promedio, los autores anteriormente citados, reportaron 11.1 % de prevalencia de SARM, mismo resultado que se obtuvo en el presente estudio de seis instituciones de salud.

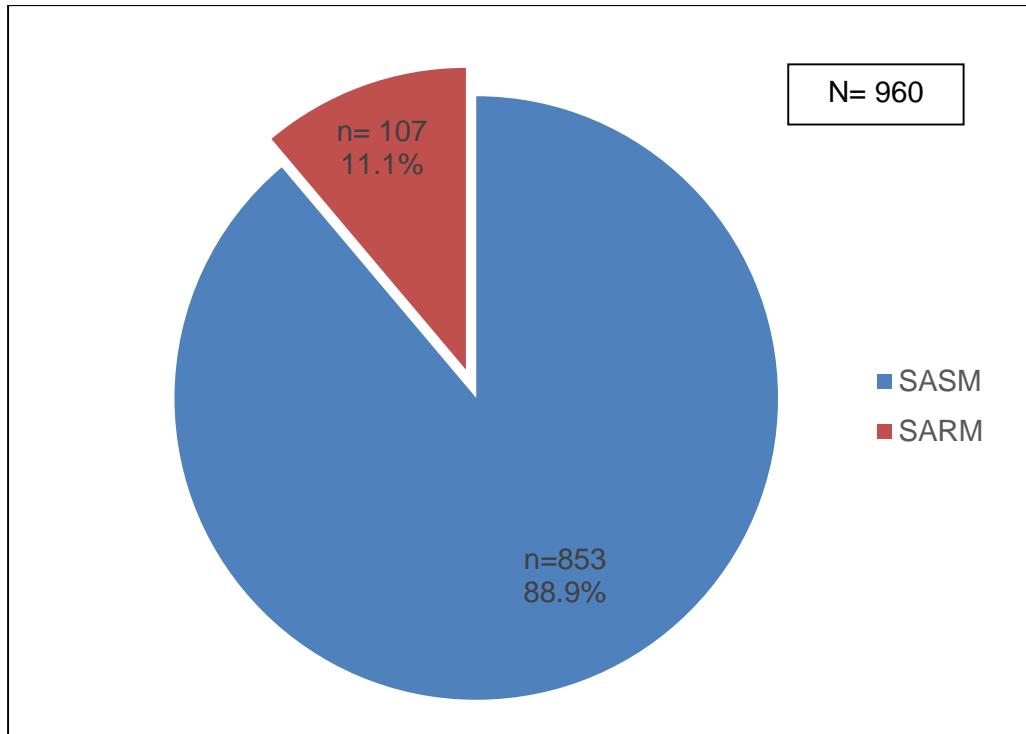


Figura 19. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, provenientes de seis instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

SASM: *Staphylococcus aureus* Sensible a Meticilina; SARM: *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina

Mejía y colegas, en 2010 reportaron en un estudio epidemiológico de SARM en América Latina una prevalencia del 27 % en Perú en el año 2002; del 12.4 % en Venezuela en el año 2005; y del 13.0 % en adultos y 33.0 % en población pediátrica en Argentina durante el año 2005, estos valores corresponden a SARM de origen comunitario y son comparables con los obtenidos en este trabajo. Sin embargo los valores de SARM de origen nosocomial oscilan entre 25.0 – 80.0 %, y en México se tiene un registro del 52.0 % de prevalencia durante el año 2008 (Mejía y col., 2010), esto es debido a la presencia prolongada de aparatos invasivos y la exposición a pacientes colonizados o infectados durante la estadía hospitalaria (Vélez, 1999).

El perfil de sensibilidad a los antibióticos de los aislamientos SARM mostró en el acumulado baja sensibilidad ante eritromicina (n= 16, 16.1 %) y clindamicina (n= 19, 19.1 %); seguidos por ciprofloxacino (n= 48, 47.6 %), una mayor proporción de aislamientos susceptibles a antibióticos como tetraciclina (n= 63, 62.8 %), gentamicina (n= 76, 75.8 %) y trimetoprim/sulfametoxazol (n= 78, 77.1%) y una sensibilidad casi del 100% ante Linezolid (n= 92, 91.4 %), como se observa en la figura 20, por lo que es una buena opción terapéutica en caso de una infección complicada por SARM (Miranda-Navales, 2011).

Tabla 17. Acumulado de porcentajes de sensibilidad de *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina a los antibióticos, en cuatro instituciones hospitalarias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015.

SARM	N	OXA	ERY	CLI	CIP	TCY	GEN	SXT	LNZ
Acumulado	101	0.00	16.13	19.13	47.63	62.78	75.80	77.10	91.35

SARM= *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina. N= Aislamientos

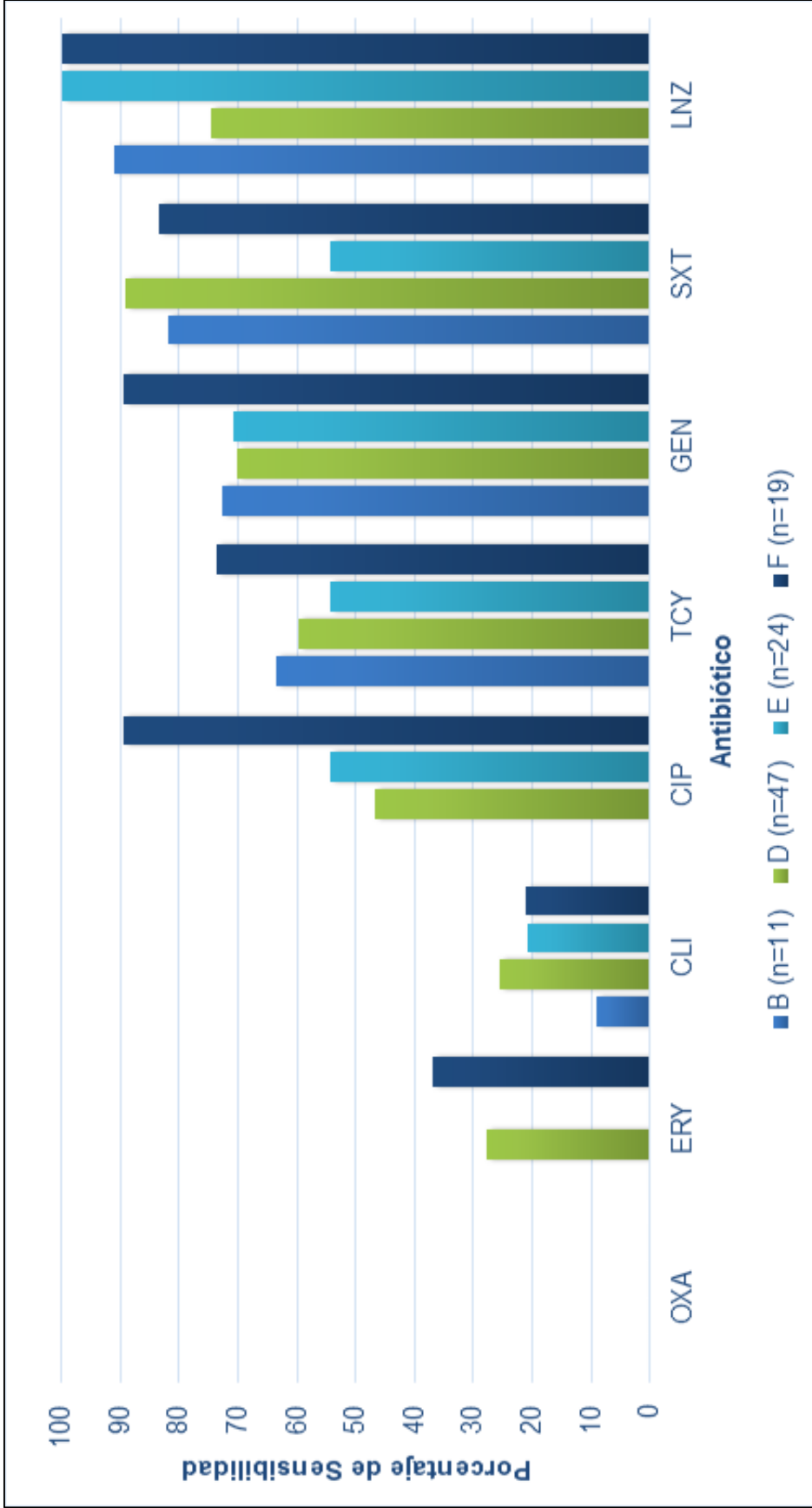


Figura 20. Distribución del porcentaje de sensibilidad a los antibióticos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, provenientes de cuatro instituciones de salud de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 01 Junio 2014 – 30 junio 2015. Institución (Número de aislamientos). Antibiótico y porcentaje de sensibilidad. OXA: oxacilina; ERY: eritromicina; CLI: clindamicina; CIP: ciprofloxacino; TCY: tetraciclina; GEN: gentamicina; SXT: trimetoprim/sulfametoxazol; LNZ: linezolid.

CONCLUSIONES

Escherichia coli fue el patógeno con mayor número de aislamientos, seguido por *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae*. *Acinetobacter baumannii* es considerado un patógeno emergente causante de brotes hospitalarios, no obstante mostró una muy baja prevalencia.

Se observó una mayor prevalencia de bacterias aisladas en muestras provenientes de origen comunitario sobre las de origen hospitalario.

Se encontró baja sensibilidad a las aminopenicilinas y cefalosporinas de primera generación. No obstante, se detecta una mayor sensibilidad a cefalosporinas de tercera y cuarta generación.

Se observó que las tasas de prevalencia de bacterias BLEE positivas y SARM se han mantenido similares a las reportadas en años anteriores. Las bacterias productoras de BLEE mostraron muy bajos valores de susceptibilidad hacia antibióticos diferentes a amikacina y meropenem. Mientras que las cepas de SARM mostraron elevada sensibilidad frente a linezolid.

Al comparar los perfiles de sensibilidad de los microorganismos más comunes en hospitales públicos y privados, se observaron mayores porcentajes de sensibilidad en hospitales del sector público.

RECOMENDACIONES

Se recomienda incentivar a una mayor cooperación e integración por parte de hospitales del sector público y privado para continuar con el programa de vigilancia epidemiológica. De esta forma poder evaluar los porcentajes de sensibilidad a los antibióticos de las bacterias aisladas con mayor frecuencia en toda la ciudad, de manera que se pueda detectar el aumento de la resistencia bacteriana o posibles brotes de importancia clínica.

Se sugiere llevar a cabo estudios orientados a valorar las características genéticas de las cepas que presentan multiresistencia, ya que estos difieren por región geográfica y es de alta importancia su identificación.

Es importante fortalecer las estrategias implementadas de vigilancia, prevención y control de la resistencia bacteriana, tanto en ambientes asociados a la salud, como de la comunidad.

Se recomienda estandarizar el procedimiento para recolección y análisis de datos para asegurar la veracidad y comparación multianual de los análisis realizados, sobre todo los análisis entre instituciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez JA, Ramírez AJ, Mojica-Larrea M, Huerta JR, Guerrero JD, Rolón AL, Medina H, Muñoz JM, Mosqueda JL, Macías AE, Sifuentes-Osorio J. 2009. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en un hospital general: panorama epidemiológico del 2000 al 2007. *Rev Invest Clín.* 61(2):98-103.
2. Antimicrobial Resistance: Global Report on surveillance. World Health Organization. 2014. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/en/>. (Fecha de consulta: 30 de junio de 2016).
3. Bassetti M, Nicco E, Mikulska M. 2009. Why I community-associated MRSA spreading across the world and how it will change clinical practice? *International Journal of Antimicrobial Agents* 34(S1):S15–S19.
4. Benavides PL, Aldama OL, Vázquez HJ. 2005. Surveillance of antibiotic utilization and bacterial resistance profiles in tertiary level hospitals in Mexico City. *Salud Pública Méx.* 47(3):219-226.
5. Blanquer J, Solé-Violán J, Carvajal J, Lucena F. 2010. Infecciones comunitarias que requieren ingreso en UCI. *Med Intensiva.* 34(6):388-396.
6. Briceño DF, Correa A, Valencia C, Torres JA, Pacheco R, Montealegre MC, Ospina D, Villegas MV. CIDEIM, Cali, Colombia. 2010. Actualización de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia: años 2006, 2007 y 2008. *Biomédica* 30:371-381.
7. Cabrera CE, Gómez RF, Zúñiga AE. 2007. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Colomb Med.* 38(2):159-158.
8. Cabrera-Rodríguez LE, Rigau L, Gama Y, Iglesias M. 2014. Susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y en *Acinetobacter* spp aislados de muestras clínicas de origen comunitario y hospitalario. *Rev Ciencias Med La Habana.* 20(2):189-197.
9. Cantón, R. 2010. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *Enf Inf Microbiol Clin.* 28(6):375-385.
10. Cantón R, Horcajada JP, Oliver A, Garbajosa PR, Vila J. 2013. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: the complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 31(4):3-11.

11. Cantón R, Loza E, Aznar J, Calvo J, Cercenado E, Cisterna R, González-Romo F, López JL, Rubio-Calvo C, Suárez-Barrenechea AI, Tubau F, Weber I, Yuste P, Cavanillas R, Grupo de trabajo de SMART-España. 2011. Sensibilidad de microorganismos gramnegativos de infecciones intraabdominales y evolución de los aislados con β -lactamasas de espectro extendido en el estudio SMART en España (2002-2010). *Rev Esp Quimioter.* 24(4):223-232.
12. Castellano GMJ, Perozo MAJ. 2010. Mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en *Staphylococcus aureus*. *Kasmera.* 38(1):18-35.
13. Chang VS, Dhaliwal DK, Raju L, Kowalski RP. 2015. Antibiotic resistance in the treatment of *Staphylococcus aureus* keratitis: a 20-year review. *Cornea.* 34(6):698-703.
14. Chávez M, Romel F, Gómez BS, Cabrera C, Esparza M. 2015. Patterns of *Acinetobacter baumannii* resistance to antibiotics in a colombian hospital. *An Fac Med.* 76(1):21-26.
15. CLSI. 2014. CLSI Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Patel JB, Cockerill FR, Alder J, Bradford PA, Eliopoulos GM, Hardy DJ. 2014. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement. 34(1):1-226.
16. Cortés JA, Urdaneta AM, Potdevin G, Cuervo SI, Bermúdez D, Molina CA, Arroyo P. 2006. Impacto de las β -lactamasas de espectro extendido en pacientes con cáncer. *Rev Colomb Cancerol.* 10(3):183-196.
17. Doi Y, Park YS, Rivera JI, Adams-Haduch, JM, Hingwe A., Sordillo EM, Jorgensen JH. 2013. Community associated extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clin Infect Dis.* 56(5):641-648.
18. EARS-net. 2015. European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm. 2005-2016. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Pages/Publications.aspx>. (Fecha de consulta: 20 de mayo del 2016).
19. Echeverri-Toro LM, Cataño-Correa JC. 2010 *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. *Iatreia.* 23(3):240-249.
20. Echeverri-Toro LM, Rueda ZV, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. 2012. *Klebsiella pneumoniae* multi-resistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. *Rev Chil Infect.* 29(2):175-182.
21. Enríquez AR y Benítez CR. 2014. Neumonía asociada a ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii* MDR en una unidad de terapia intensiva de tercer nivel. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 12(2):57-64.

22. Euan BOE. Resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* uropatógena en la clínica de medicina familiar del ISSSTE en Hermosillo, Sonora. Tesis (Licenciatura en Químico Biólogo Clínico). Universidad de Sonora, 2015. 58 p.
23. Fariñas MC, Martínez L. 2013. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 31(6):402-409.
24. Fernández-Riverón F, López-Hernández J, Ponce LM, Machado C. 2003. Resistencia Bacteriana. *Rev Cubana Med Milit.* 32(1):44-48.
25. Frick MA, Moraga-Llop FA, Bartolomé R, Larrosa N, Campins M, Roman Y, Figueras C. 2010. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad en niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 28(10):675-679.
26. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. 2012. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 73(4):354–360.
27. García-Apac C, Pardo Valdespino J, Seas Ramos C. 2003. Bacteremia por *Staphylococcus epidermidis* y absceso de partes blandas en un paciente post-operado: Reporte de un caso. *Rev Med Hered.* 14(4):221-223.
28. Gómez-Garcés JL, Gil-Romero Y, Sanz-Rodríguez N, Muñoz-Paraíso C, Regodón-Domínguez M. 2016. Actividad in-vitro de fosfomicina, sola o en combinaciones, frente a aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 34(4):228-231.
29. García-Hernández AM, García-Vázquez EG, Torres AH, Ruiz J, Yagüe G, Martínez JA, Gómez JG. 2011 Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter* 24(2):57-66.
30. Gómez J, García-Vázquez E, Ruíz-Gómez J. 2008. Significación clínica de las resistencias bacterianas: una perspectiva histórica (1982-2007). *Rev Esp Quimioter.* 21(2): 115-122.
31. Gordon JG, Lowy FD. 2008. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis.* 46(1):350–359.
32. Hulscher M, Grol R, Van der Meer JWM. 2010. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis.* 10(3):167-75.

33. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, Chaudhary U, Doumith M, Giske CG, Irfan S, Krishnan P, Kumar AV, Maharjan S, Mushtaq S, Noorie T, Paterson DL, Pearson A, Perry C, Pike R, Rao B, Ray U, Sarma JB, Sharma M, Sheridan E, Thirunarayan MA, Turton J, Upadhyay S, Warner M, Welfare W, Livermore DM, Woodford N. 2010. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 10(9):597-602.
34. Lázaro E, Oteo J. 2006. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España. *IT del Sistema Nacional de Salud.* 30(1):10-19.
35. Laishram S, Anandan S, Devi BY, Elakkiya M, Priyanka B, Bhuvaneshwari T, Balaji V. 2016. Determination of synergy between sulbactam, meropenem and colistin in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* isolates and correlation with the molecular mechanism of resistance. *Journal of Chemotherapy.* 28(4):297–303.
36. Liu XQ, Liu YR. 2016. Detection and genotype analysis of AmpC β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* from tertiary hospitals. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 12(1):480–484.
37. Madej T, Lanczycki CJ, Zhang D, Thiessen PA, Geer RC, Marchler-Bauer A, Bryant SH. 2014. MMDB and VAST+: tracking structural similarities between macromolecular complexes. *Nucleic Acids Res.* Jan;42(Database issue):D297-303.
38. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Paterson DL. 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microb Infect.* 18(3):268-281.
39. Malagón-Londoño G. 2014. Resistencia bacteriana a los antimicrobianos: Una terrible amenaza. *Revista Medicina.* 36(2):165-172.
40. Maldonado NA, Múnera MI, López JA, Sierra P, Robledo C, Robledo J, Grupo GERMEN. 2014. Tendencias de la Resistencia a antibióticos en Medellín y en los municipios del área metropolitana entre 2007 y 2012: resultado de seis años de vigilancia. *Biomédica.* 34:433-446.
41. Martínez BE, Hernández C, Pallares C, Pacheco R, Hurtado K, Recalde M. 2014. Frecuencia de aislamientos microbiológicos y perfil de resistencia bacteriana en 13 clínicas y hospitales de alta complejidad en Santiago de Cali-Colombia. *Infectio.* 18(1):3-11.

42. Martínez JA, Sánchez F. 2007. Mecanismo de acción de los antibióticos. *Jano*. 660(1):28-34.
43. Martínez-Meléndez A, Morfín-Otero R, Villarreal-Treviño L, Camacho-Ortíz A, González-González G, Llaca-Díaz J, Garza-González E. 2016. Molecular epidemiology of coagulase-negative bloodstream isolates: detection of *Staphylococcus epidermidis* ST2, ST7 and linezolid-resistant ST23. *Braz J Infect Dis*. S1413-8670(16)30101-5.
44. Mattar S, Martínez P. 2007. Emergencia de la resistencia antibiótica debida a las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE): detección, impacto clínico y epidemiología. *Infectio*. 11(1):23-35.
45. McDougal LK, Steward CD, Killgore GE, Chaitram JM, McAllister SK, Tenover FC. 2003. Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database. *J Clin Microbiol*. 41(11):5113-5120.
46. Mejía C, Zurita J, Guzmán-Blanco M. 2010. Epidemiology and surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America. *Braz J Infect Dis*. 14(2):S79-S86.
47. Mendez IA, Calixto OJ, Becerra WA, Vázquez JF, Bravo JS, Barinas DP. 2012. Microorganismos presentes en fonendoscopios, manos, cavidad oral y nasal de estudiantes de una facultad de medicina. *Revista Med*. 20(1):90-100.
48. Miranda MC, Pérez F, Zuluaga T, Olivera MDR, Correa A, Reyes SL, Villegas MV. 2006. Resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en unidades de cuidado intensivo en hospitales de Colombia, WHONET 2003, 2004 y 2005. *Biomédica*. 26(3):424-433.
49. Miranda-Navales MG. 2011. Antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* in Mexico. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 68(4):242-249.
50. Morejón GM. 2013. Betalactamasas de espectro extendido. *Rev Cubana Med*. 52(4):272-280.
51. Moreno MKM. 2013. Carbapenémicos: Tipos y mecanismos de resistencia bacterianos. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 70(608):599-605.
52. Navarro-Navarro M, Robles-Zepeda RE, Garibay A, Ruiz-Bustos E, Escobar-López R, Velázquez-Contreras CA. 2013. Alta prevalencia de resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* uropatógena comunitaria, detectada en hospitales de Hermosillo, Sonora. *Enf Inf Microbiol*. 33(2):66-70.
53. O'Brien TF, Stelling J. 2011. Integrated multilevel surveillance of the World's infecting microbes and their resistance to antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev*. 24(2):281-295.

54. Obasi CN, Barrett B, Brown R, Vrtis R, Barlow S, Muler D, Gern J. 2013. Detection of viral and bacterial pathogens in acute respiratory infections. *J Infect.* 68(2):125-130.
55. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. 2010. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med Intensiva.* 34(4):256-267.
56. Padgett D, Luque MT, Rivera DM, Galindo C, Zepeda LM, Hernández AL. 2011. Resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas en el Instituto Hondureño de Seguridad Social. *Rev Med Hondur.* 79(3):115-121.
57. PAHO/WHO. 2013. Antimicrobial Resistance: *Klebsiella* spp. Percentage for Countries and Territories of the Americas. Pan American Health Organization. Disponible en: <http://www.paho.org/data/index.php/es/temas/resistencia-antimicrobiana/323-klebsiella-spp-es.html>. (Fecha de acceso: 15 de mayo de 2016).
58. Perazzi B, Camacho M, Bombicino K, Flores Z, Vay C, Famiglietti A. 2010. *Staphylococcus aureus*: nuevos y antiguos antimicrobianos. *Rev Argent Microbiol.* 42(3):199 – 202.
59. Pérez N, Pavas N, Rodríguez I. 2011. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* with extended spectrum beta-lactamase in a hospital at the Colombian Orinoquia. *Infectio* 15(3):147-154.
60. Pérez-Cano HJ, Robles-Contreras A. 2013. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Rev Med MD.* 4(3):186-191.
61. Rendón MA, Reyes A, Rosas JB, Rodríguez WF. 2012. Infecciones de vías urinarias. Patrón de resistencia in vitro de *E. coli* y *E. coli* ESBL a quinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol y nitrofurantoína. *Med Int Mex.* 28(5):434-439.
62. Rodríguez G. Géneros *Streptococcus* y *Enterococcus*. En: Temas de bacteriología y virología médica. Universidad de la República de Uruguay, 2008. Pp.
63. Sandrea TLB, Piña REJ, Paz MA, Torres UEL. 2012. Determinación de la resistencia a meticilina y eritromicina de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en un hospital del estado Zulia. *Rev. Soc. Venez. Microbiol.* 32(2):88-94.
64. Sedighi I, Solgi A, Amanati A, Yousef AM. 2014. Choosing the correct empirical antibiotic for urinary tract infection in pediatric: Surveillance of antimicrobial susceptibility pattern of *Escherichia coli* by E-Test method. *Iran J. Microbiol.* 6(6):387-391.
65. Seija V, Vignoli R. 2006. Temas de Bacteriología y Virología Médica. Universidad de la República de Uruguay, 2008. Pp.257-268.
66. Sifuentes OJ, Donís HJ. 2000 Las redes de estudio de la resistencia bacteriana: ¿son realmente necesarias?. *Enf Inf Microbiol.* 20(1):10-13.

67. Stelling J, O'Brien T. 1997. Surveillance of antimicrobial resistance: The WHONET Program. *Clin Infect Dis.* 24(1):157-168.
68. Suárez CJ, Kattán JN, Guzmán AM, Villegas MV. 2006. Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control. *Infectio* 10(2):85-93.
69. Suárez-Trueba B, Hart-Cásares M, Espinosa-Rivera F, Salazar-Rodríguez D. 2012. Detección de mecanismos de resistencia en aislamientos clínicos de *Klebsiella pneumoniae* multidrogosresistentes. *Rev Cubana Med.* 51(3):228-238.
70. SUIVE/DGE/Secretaría de Salud/Estados Unidos Mexicanos. 2014. Anuarios de Morbilidad Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de Información de la Dirección General de Epidemiología (DGEPI). Secretaría de Salud. 2014. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>. [Fecha de acceso: 30 Junio 2016].
71. Sussmann OA, Mattos L, Restrepo A. 2002. Resistencia bacteriana. *Universitas Médica.* 43(1):91-96.
72. Tafur JD, Torres JA, Villegas MV. 2008. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infectio.* 12(3):227-232.
73. Velázquez-Guadarrama N, Viguera-Galindo JC, Escalona Venegas G, Arellano-Galindo J, Giono-Cerezo S, Nava-Frías M. 2010. Resistance to linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* with high-level resistance to aminoglycosides in a third-level pediatric hospital. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 67(1):19-26.
74. Vélez LG. 1999. ¿Estamos en la era postantibiótica?. *Infectio.* 3(2):66-73.
75. Villalobos Rodríguez AP, Díaz Ortega MH, Barrero Garzón LI, Rivera Vargas SM, Henríquez Iguarán DE, Villegas Botero MV, Leal Castro AL. 2011. Tendencias de los fenotipos de resistencia bacteriana en hospitales públicos y privados de alta complejidad de Colombia. *Rev Panam Salud Pública.* 30(6):627-633.
76. Voor, AF, Wattel AA, Boers SA, Jansen R, Hays JP, Goessens WH, Vos MC. 2016. Detection of Healthcare-Related Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Transmission Events Using Combined Genetic and Phenotypic Epidemiology. *PloS One.* 11(7):e0160156.
77. Zaragosa MMTJ, Camargo RE. 2014. Efectividad de los antimicrobianos frente a *S. aureus*, *S. epidermidis* y *S. pyogenes*. *Odontología.* 11(139):4-16.