

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**PATRON DE RESISTENCIA DE
ESCHERICHIA COLI**

**Estudio Descriptivo-Retrospectivo del aparecimiento
de resistencia de *Escherichia coli* a los diferentes
agentes antibacterianos usados en el Hospital General
San Juan de Dios, de 1992 a 1995.**

TOMAS RODOLFO LETONA LOPEZ

MEDICO Y CIRUJANO

INDICE

I	INTRODUCCION.....	2
II	DEFINICION DEL PROBLEMA.....	3
III	JUSTIFICACION.....	5
IV	OBJETIVOS.....	6
V	REVISION BIBLIOGRAFICA.....	7
VI	METODOLOGIA.....	19
VII	PRESENTACION, ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS.....	23
VIII	CONCLUSIONES.....	34
IX	RECOMENDACIONES.....	35
X	RESUMEN.....	36
XI	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	37
XII	ANEXOS.....	39

I INTRODUCCION

En el presente estudio se analiza el patrón de resistencia de *Escherichia coli* en todos los cultivos realizados en el Hospital General San Juan de Dios en los que se aisló dicha bacteria durante el período comprendido de enero de 1992 a diciembre de 1995.

El problema de resistencia bacteriana a antibióticos no es nada nuevo, y surgen desde el momento mismo en que se introducen éstos al arsenal de la terapéutica médica y con el paso del tiempo se hace cada vez más importante. Nuestro medio no está exento a ello, y día a día se tiene que tratar infecciones causadas por bacterias resistentes en pacientes en nuestros hospitales.

Escherichia coli, un bacilo Gram-negativo perteneciente a la familia de las *enterobacteraceae* cuyo hábitat natural es el intestino del hombre, es también el bacilo Gram-negativo que con mayor frecuencia se aísla entre los de su grupo en el Hospital General San Juan de Dios y a la fecha no hay estudios que evalúen el patrón de resistencia de dicha bacteria, lo que motiva la realización de el presente estudio.

Se revisaron las boletas de sensibilidad antibiótica contra *E. coli* y los datos fueron ingresados en computadora auxiliados por el programa Whonet diseñado para estos menesteres. Se analizaron los resultados por año y por grupo de antibióticos realizando para el efecto las tablas y gráficas pertinentes llegando luego a las conclusiones y recomendaciones que se desprenden de las mismas.

Es importante hacer mención que no se hizo diferencia alguna entre los cultivos realizados en pacientes ambulatorios con infecciones por bacterias de la comunidad y los que se encuentran hospitalizados y presentaron infecciones por bacterias hospitalarias; Así mismo, se aclara que no a todos los cultivos se aplicaron las mismas pruebas a antibióticos por políticas del laboratorio clínico unas veces, y por carecer de ellos en otras.

Se espera que este trabajo sirva como base para la realización de subsiguientes y contribuya de forma positiva para mejorar la atención en el campo de la salud.

II DEFINICION DEL PROBLEMA.

El descubrimiento de las sulfonamidas en el inicio de la década de 1930 revolucionó el tratamiento de muchas infecciones, particularmente en la Segunda Guerra Mundial. Posterior a ello aparecen nuevos antibióticos en la década siguiente como las penicilinas, tetraciclinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y otros (9, 12, 18)

Un antibiótico es una sustancia química producida por varias especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos, pudiendo producir su destrucción eventual.

Se dice que un organismo es resistente cuando la concentración de droga requerida para inhibirlo o matarlo es mayor que la que puede alcanzarse sin riesgo ni peligro (9).

Como sucedió con las sulfonamidas, con el uso de antibióticos aparecen organismos con niveles bajos de resistencia en un inicio y luego, como se detectó en Japón en 1950, organismos multiresistentes como *Shighella* y *E. coli*. (18,17).

Cuando la actividad antimicrobiana de un agente se prueba por primera vez, por lo general queda definida su forma de sensibilidad y resistencia. Mas tarde, este espectro puede variar mucho porque los microorganismos han desarrollado alteraciones que les permiten sobrevivir en presencia de antibióticos. Dicho fenómeno varía de un microorganismo a otro, y de un antibiótico a otro.

La resistencia de las bacterias a agentes antibacterianos afecta no sólo la capacidad de tratar infecciones, sino también el costo y la duración de los mismos. Dicha situación surge desde el momento mismo en que se inicia el uso de antibióticos y se hace problema con el paso del tiempo (2,4,8,9,10,12,16,17,19,21).

Ya en Europa se ha descrito la resistencia de bacilos Gram negativos a diferentes grupos de antibióticos. En el Reino Unido se reporta la emergencia de resistencia a antibacterianos en 1974, luego de iniciarse su uso en la década de los '60 (8). En Alemania se describió la emergencia de resistencia a aminoglucósidos en ocho diferentes centros (3). En España, ya se reporta resistencia de *E. coli* a diferentes antimicrobianos. En Canada también se han aislado cepas de *E. coli* resistentes a ciertos betalactámicos.

En Guatemala se reportó en dos estudios distintos la *E. coli* como la bacteria que con mayor frecuencia es aislada en cultivos realizados en los dos principales hospitales (2, 19).

Escherichia coli es un bacilo Gram negativo que pertenece a la familia de las *Enterobacteriaceae* cuyo habitat natural es el intestino del hombre (4,10,12,21).

Nuestro medio no es ajeno al problema de resistencia bacteriana lo que hace necesario el realizar estudios para evaluar el apareamiento de bacterias resistentes. En Guatemala no se han hecho en los últimos 5 años, por lo que se considera de suma importancia el conocimiento del estado actual de este problema. El presente estudio se refiere al apareamiento de resistencia de *Escherichia coli* a los diferentes antibacterianos usados en el Hospital General San Juan de Dios de 1992 a 1995.

III JUSTIFICACION.

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un problema de salud a nivel mundial, que se ha hecho más importante con el tiempo y es tan antiguo como el uso de los mismos.

Juntamente con el uso de antibióticos, han aparecido bacterias resistentes a los mismos y según los patrones actuales, se sabe que tienen la capacidad de crear resistencia tan rápido como se introduce un nuevo antibiótico a la terapéutica. Afortunadamente la mayoría de infecciones son aún tratables con los antibióticos disponibles.

El principio terapéutico de usar el medicamento con el que se obtengan los mejores resultados al menor costo y con lo menores efectos secundarios no siempre es observado al prescribir antibióticos, hecho que ha favorecido la emergencia de resistencia de las bacterias al estar expuestas éstas de manera innecesaria a los mismos.

Siendo la *Escherichia Coli* la bacteria Gram negativa que con mayor frecuencia se aísla en infecciones causadas por este tipo de organismos en nuestro medio, es imperativo el conocimiento de la emergencia o no de cepas resistentes a los diferentes antibióticos para así ofrecerle al paciente una atención médica de mejor calidad y hacer un uso más racional de los recursos disponibles.

IV OBJETIVOS

GENERAL:

1. Determinar patrones de sensibilidad de *Escherichia coli* a los agentes antibacterianos usados en el Hospital San Juan de Dios en Guatemala de Enero de 1991 a Diciembre de 1995.

ESPECIFICOS:

Determinar la emergencia de resistencia de *Escherichia coli* a antibióticos:

- Betalactámicos.
- Quinolonas.
- Aminoglucósidos.
- Sulfonamidas.
- Tetraciclinas.
- Agentes varios.

V REVISION BIBLIOGRAFICA

La familia *Enterobacteriaceae* está constituida por un grupo heterogéneo de bastoncillos Gramnegativos cuyo hábitat natural es el tubo intestinal del hombre y los animales. Son bacterias anaerobias o aerobias facultativas que fermentan gran variedad de carbohidratos. Poseen una estructura antigénica compleja y producen diversas toxinas y otros factores de virulencia (4, 9, 10, 12, 21).

La familia *Enterobacteriaceae* se caracteriza desde el punto de vista bioquímico por la capacidad de sus miembros para reducir los nitratos a nitritos y para fermentar la glucosa con producción de ácido o ácido y gas. No requieren aumento de las cantidades de cloruro de sodio para crecer, y son negativas a la oxidasa (4, 10, 12, 21).

Morfología e Identificación

Microorganismos Típicos: son bastoncillos Gramnegativos cortos que pueden formar cadenas. Se observa morfología típica de crecimineto sobre medios sólidos in vitro.

Cultivo: *E. coli* y la mayor parte de todas las bacterias intestinales forman colonias circulares convexas y lisas con bordes definidos. Algunas cepa de *E. coli* producen hemólisis en gelosa sangre (12, 21).

A menudo se emplean para la diferenciación química los patrones de fermentación de los carbohidratos y la actividad de las descarboxilasas de los aminoácidos y otras enzimas. El cultivo en medios diferenciales que contienen colorantes especiales y carbohidratos distinguen entre las colonias que fermentan la lactosa y las que no la fermentan, y pueden permitir la identificación presuntiva rápida de las bacterias intestinales (12, 21).

Escherichia coli produce de manera típica pruebas positivas a indol, descarboxilasa de la lisina y fermentación del manitol, lo mismo que gas a partir de la glucosa. El microorganismo aislado de la orina se puede identificar con rapidez como *E. coli* porque produce hemólisis en agar sangre, morfología típica de las colonias con un resplandor iridiscente en los medios diferenciales y prueba del indol positiva (12, 21).

Las enterobacteriáceas tienen una estructura antigénica compleja. Se clasifican por medio de antígenos somáticos O termoestables (lipopolisacáridos), antígenos K termolábiles (capsulares) y antígeno H (flagelar) (4, 10, 12, 21).

Los antígenos O constituyen la parte más externa de los lipopolisacáridos de la pared celular, y consisten en unidades repetidas de polisacáridos. Algunos polisacáridos O específicos contienen azúcares únicos. Los antígenos O son resistentes al calor y al alcohol, y suelen identificarse

mediante aglutinación bacteriana. Los anticuerpos contra los antígenos O son, de manera predominante, IgM. (12, 21).

Los antígenos K son externos en relación con los antígenos O sobre algunas de las enterobacteriáceas. Algunos son polisacáridos, incluso los antígenos K de *E. coli*. Otros son proteínas. Pueden interferir en la aglutinación mediante antiseros O, y quizá se relacionen con la virulencia (12, 21).

Los antígenos H están localizados sobre los flagelos, y el calor y el alcohol los desnaturalizan o eliminan. Se preservan mediante tratamiento de las variantes bacterianas no móviles mediante formol. Estos antígenos H aglutinan con anticuerpos anti H, principalmente del tipo IgG.

La clasificación de las enterobacteriáceas suele indicar la presencia de cada antígeno específico. Por lo tanto la fórmula antigénica de un miembro de *E. coli* puede ser O55:K5:H21.

Patologías Causadas por *E. coli*.

Escherichia coli es la especie coliforme aerobia predominante en el colon normal, aunque también puede convertirse en patógeno entérico y causar enteropatía, por lo general diarrea. Esta quizá sea acuosa, inflamatoria o sanguinolenta, lo que depende de los códigos genéticos para los rasgos de virulencia que tiene este microorganismo. Por consiguiente, *E. coli* diaerógena se define de manera más específica según sus rasgos de virulencia específicos, que determinan el tipo de enfermedad que causa el microbio, sea enterotoxigénica, enteroinvasiva o enteropatógena. *E. coli* enterotoxigénica es la causa bacteriana principal de morbilidad diarreica a nivel mundial, ante todo en niños de países en desarrollo en regiones tropicales y viajeros (4, 10, 12, 21).

Las infecciones entéricas por *E. coli* se adquieren en lo esencial por vía fecal-oral y reflejan sobre todo el reservorio humano de la mayor parte de los tipos que se reconocen de *E. coli* enteropatógena. Los inóculos infectantes de *E. coli* enterotoxigénica y enteroinvasiva determinados en voluntarios son de 10¹⁰ lo que suele requerir la multiplicación en agua o alimentos contaminados, para su transmisión. Dicha contaminación se ha comprobado en alimentos que se preparan en el hogar, restaurantes y vendedores callejeros, así como en el agua para beber de muchas regiones tropicales; agua y alimentos contaminados tal vez representen las fuentes principales de su adquisición, en las estaciones cálidas o lluviosas (4, 10, 12, 21).

Las infecciones por *E. coli* enterotoxigénica por grupos de edad es mayor en los de corta edad, sobre todo al momento del destete.

La patogenia de las infecciones entéricas por *E. coli* comienza con la ingestión del bacilo en agua o alimentos infectados, lo cual es seguido por un período de incubación de dos a siete días durante el cual ocurre la colonización de la parte afectada de los intestinos y la producción de enterotoxina o invasión. Las formas enterotoxigénicas producen: una toxina

termoinestable, la cual contiene una subunidad reguladora de la adenilato ciclasa para activar esta enzima. El aumento de la secreción de cloro y la reducción de la absorción de sodio se combinan para causar la pérdida isotónica de electrolitos. La toxina termoestable activa la guanilato ciclasa, que desencadena un aumento de la secreción neta (4, 10, 12, 21).

Otras formas de *E. coli* se asemejan a *Shigella* en la capacidad para invadir las células epiteliales y proliferar en estas, por lo que provocan colitis inflamatoria y diarrea sanguinolenta o disenterica.

El período de incubación, de dos a siete días, varía con la magnitud del inóculo. Los síntomas característicos son malestar general, cólicos abdominales, anorexia y diarrea acuosa, a veces se acompaña de náusea, vómito y febrícula. La enfermedad suele ceder de manera espontánea en uno a cinco días y raras veces dura más de diez días o dos semanas.

El tratamiento contempla como medida inmediata la reposición inmediata de líquidos y electrolitos, y en lactantes hay que continuar la alimentación al pecho para compensar las pérdidas nutricionales. Dado que la mayor parte de los casos de diarrea por *E. coli* ceden de manera espontánea, la función de los antimicrobianos es tema de debate y reviste importancia secundaria respecto de la rehidratación. El uso de Trimetoprim-Sulfametoxazole, Tetraciclina o Fluroquinolonas puede reducir la enfermedad de tres a cinco días a uno o dos días. El empleo de antiperistálticos conviene limitarse por el riesgo adicional de empeorar o prolongar las diarreas inflamatorias y su falta de eficacia para reducir la pérdida de líquidos, aunque si disminuyan transitoriamente los cólicos abdominales y la diarrea franca (4, 10, 12, 21).

Las bacterias entéricas no son patógenos primarios, pero causan enfermedad cuando escapan de su hábitat gastrointestinal usual. La penetración directa de la pared intestinal por incisiones quirúrgicas, traumatismos o rotura espontánea, derrama el contenido fecal en la cavidad peritoneal y heridas abiertas. Las bacterias intestinales de la piel perineal llegan a las vías urinarias y proliferan en éstas, ante todo cuando se interrumpe la acción de lavado del flujo urinario por la obstrucción mecánica o disfunción neurológica. Cuando los cálculos o tumores obstruyen las vías biliares, la porción proximal del intestino delgado, que normalmente es estéril, queda colonizada por bacterias facultativas como *E. coli*, que después infectan vesícula y vías biliares. La flora intestinal tal vez llegue a las vías respiratorias desde la piel contaminada o el ambiente; en quemaduras, la destrucción de la barrera cutánea, el medio de cultivo líquido del exudado y la alteración de la flora cutánea por aplicación de antibacterianos locales y sistémicos, origina infección necrosante local de la quemadura por la flora intestinal y bacteremia secundaria por Gramnegativos (4, 10, 12, 21).

La frecuencia de las infecciones por bacterias entéricas aumentó notablemente durante las últimas cuatro décadas. Los adelantos en los cuidados quirúrgicos en intensivos, atención de traumatismos y quemaduras,

transfusiones sanguíneas, tratamiento con antimicrobianos y quimioterapia antineoplásica, trasplantes e inmunosupresión crean oportunidades para éstas infecciones. La mayor parte de las infecciones extraintestinales por bacterias entéricas surgen hoy en los hospitales y se acompañan de un alto índice de mortalidad e incremento de los costos de hospitalización (2, 4, 6, 7, 10, 12, 19, 21, 27).

Antibióticos

Beta-Lactámicos:

A este grupo pertenecen las penicilinas, las cefalosporinas y agentes relacionados.

Las penicilinas constituyen uno de los más importantes grupos de antibióticos, y a pesar de que se ha producido una gran cantidad de agentes antimicrobianos, estos antibióticos aun son parte importante de la terapéutica.

Las penicilinas son aisladas a partir de caldos de cultivo de hongos del género *Penicillium*, y de esta estructura básica se han realizado cambios químicos para producir las diferentes drogas de este grupo.

La estructura básica de las penicilinas consiste en un anillo tiazolidina unido a un anillo betalactámico al cual está unida una cadena lateral. El núcleo de la penicilina es el responsable de la actividad antibacteriana, y cualquier alteración hace que la misma se pierda. La cadena lateral determina su espectro de acción y las características propias de cada droga del grupo.

Aunque el mecanismo de acción de los antibióticos beta-lactámicos no está del todo entendida, se sabe que son capaces de destruir a las bacterias susceptibles. Estas drogas actúan inhibiendo la síntesis de peptidoglucano de la pared celular inhibiendo las transpeptidasas que media este último paso. Además de este mecanismo se han descrito en la pared celular la existencia de blancos específicos denominados proteínas de unión a las penicilinas, de las que se han descubierto siete en *E. coli*. Dichas proteínas tienen un papel en el metabolismo de las bacterias y su unión con este tipo de drogas tiene efectos directos sobre el mismo.

La resistencia a este tipo de antibióticos se da por diferentes mecanismos. Puede haber alteraciones estructurales en las proteínas de unión a las penicilinas; puede haber dificultad para alcanzar el sitio de acción, pero el mecanismo más importante es la producción de enzimas desnaturizadoras de penicilinas llamadas penicilinasas. El espectro de estas enzimas es variado, así, unas pueden ser específicas para penicilinas, otras solo para cefalosporinas y otras de amplio espectro. La información para sintetizar estas enzimas está contenida en un plásmido y es transferida mediante un bacteriófago.

Comparten como característica común su distribución amplia después de su absorción por todo el organismo. Las concentraciones terapéuticas se alcanzan con facilidad en tejidos y secreciones como líquido sinovial, pleural y pericárdico, así como la bilis. Se encuentran concentraciones bajas en secreciones prostáticas, tejido cerebral y líquido intraocular. No penetran células fagocíticas vivas. En el LCR las concentraciones son menores del 1% de la plasmática en condiciones normales. En presencia de inflamación pueden alcanzar el 5%. Son eliminadas con rapidez, mediante filtración glomerular y secreción tubular por lo que su vida media es muy corta y va de 30 a 60 minutos.

Las penicilinas se clasifican de acuerdo a su espectro de acción. Así, tenemos divididos de la siguiente forma:

- Penicilina G y Penicilina V.
- Penicilinas penicilinasas resistente.
- Las aminopenicilinas.
- Penicilinas anti-pseudomona.

La Penicilina G y Penicilina V tienen espectro similar contra organismos Grampositivos, pero la penicilina G es cinco a diez veces más activa contra Gramnegativos y ciertos anaerobios. La Penicilina G es usada para infecciones por *Streptococo pneumoniae* tanto neumonía como meningitis, así como infecciones varias por el mismo germen. Para infecciones causadas por *Streptococo pyogenes*, *Streptococo agalactiae* y *viridans*. Es útil para tratar infecciones por anaerobios. Si la infección es leve a moderada se puede dar por vía oral, si es grave se utiliza por vía I.V. asociado a otro antibiótico como Cloranfenicol. También es útil en infecciones meningocócicas y gonocócicas.

Las penicilinas penicilinasas-resistente se usan para infecciones causadas por organismos productores de penicilinasas como *S. aureus*. Son altamente estables contra estas enzimas, pero son menos activas que la Penicilina G contra microorganismos no productores de enzimas incluyendo estafilococo no penicilinasas. En este grupo encontramos a la Meticilina y las penicilinas isoxazólicas que son Oxacilina, Cloxacilina y Dicloxacilina, siendo esta última la más activa de las tres, y la Nafcilina.

Las aminopenicilinas, que comprenden la Ampicilina y Amoxicilina. Estas drogas tienen una actividad antibacteriana semejante y un espectro más amplio que las que se han comentado. No son estables contra penicilinasas. Son algo menos activas que Penicilina G contra cocos Grampositivos. Los *Meningococos*, *Neumococos*, *Gonococos* y *Listeria monocytogenes*, así mismo como cepas de *H. influenzae* y miembros del grupo viridans. Los *Enterococos* son dos veces más sensibles que a la Penicilina G, aunque ya se han encontrado cepas de *E. coli*, *Pr. mirabilis*, *Salmonella* y *Shigella* resistentes a estas drogas. En la actualidad un 30 a 50% de *E. coli* son

resistentes. Cepas de *Pseudomona*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Acinetobacter* y *Proteus* son resistentes.

Las penicilinas antipseudomonas comprenden el grupo de las carboxipenicilinas y las ureidopenicilinas. Las carboxipenicilinas, la Carbenicilina y la Ticarcilina y sus parientes cercanos, son activas contra la mayoría de la cepas de *Pseudomona aeruginosa* y ciertas especies *Proteus* que son resistentes a la Ampicilina y sus congéneres. Son ineficaces contra la mayor parte de las cepas de *S. aureus*. Las ureidopenicilinas, Azlocilina, Mezlocilina y Piperacilina, también son efectivas contra *P. aeruginosa*, cepas de *Proteus* resistentes a la Ampicilina y ciertos otros microorganismos Gramnegativos.

Las Cefalosporinas fueron descubiertas en las costas de Cerdeña cerca de una cloaca donde se aisló *Cephalosporium acremonium*. Los filtrados crudos del cultivo curaban las infecciones estafilocócicas y la fiebre tifoidea. Se descubrieron tres antibióticos diferentes denominados cefalosporinas P, N y C. El descubrimiento del núcleo activo de cefalosporina C y el agregado de cadenas laterales creó compuestos más activos que el original.

La Cefalosporina C es un sistema de anillos dihidrotiazina betalactámico (ácido 7-aminocefalosporínico) con una cadena lateral derivada del ácido D-alfa- aminoadípico. El agregado de diferentes cadenas laterales ha modificado el compuesto original y creado una familia completa de compuestos cefalosporínicos. Modificaciones en la posición 7 del anillo betalactámico se asocian con alteración de la actividad antibacteriana, y en la posición 3 del anillo dihidrotiazina se asocia con cambios en el metabolismo y en las propiedades farmacocinéticas.

Las cefalosporinas se clasifican por generaciones y se basa en características generales de actividad antimicrobiana, así, se dice que las cefalosporinas de primera generación son activas contra bacterias Grampositivas y una acción pobre contra bacterias Gramnegativas. Las cefalosporinas de segunda generación son algo más activas contra Gramnegativos, pero mucho menos que los de tercera generación. Las cefalosporinas de tercera generación son menos activas contra organismos Grampositivos y tienen una muy buena acción contra el grupo de las *Enterobacteriaceae* incluyendo productores de betalactamasas.

La vía principal de excreción de las cefalosporinas es la renal y es retardada por el Probenecid al competir por la secreción tubular. Varias cefalosporinas penetran en el sistema nervioso central en una concentración suficiente para ser útil en el tratamiento de la meningitis. Estas incluyen Cefuroxima, Moxolactam, Cefotaxima, Ceftriaxona y Ceftizoxima. Las cefalosporinas también atraviesan la placenta y se encuentran en altas concentraciones en los líquidos sinovial y pericárdico. Las concentraciones en la bilis suelen ser altas; las máximas son las obtenidas con cefoperazona.

Quinolonas

Las quinolonas son antimicrobianos sintéticos cuyos miembros más antiguos estuvieron disponibles, pero su utilidad terapéutica limitada y el rápido desarrollo de resistencia bacteriana no las hizo ser muy importantes en la terapéutica. La creación de las 4-fluoroquinolonas, drogas con un espectro antimicrobiano muy amplio, muy buena absorción oral y baja creación de resistencia bacteriana, las hacen medicamentos muy usados en la actualidad.

Las 4-quinolonas contienen un grupo de ácido carboxílico en la posición 3 del anillo estructural básico. Las fluoroquinolonas más recientes tienen un grupo fluor en la posición 6 y muchos tienen un grupo piperazina en la posición 7.

El mecanismo de acción de estos antibióticos es sobre la subunidad A de la DNA girasa de las bacterias susceptibles produciendo un enrollamiento positivo de las cadenas de DNA con lo que no se permite su replicación y transcripción.

Las fluoroquinolonas son rápidamente bactericidas in vitro y son activas contra cepas de *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Campilobacter* y *Neisseria*. En el 90% de los casos las concentraciones inhibitorias mínimas para estas bacterias son menores de 0.2 ug/ml. Son menos activas contra *P. aeruginosa*, *Enterococos* y *Neumococos*. También son efectivas contra bacterias intracelulares incluyendo especies de *Clamidia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Brucella* y *Mycobacterium*. La utilidad clínica contra estas bacterias es limitada.

Las fluoroquinolonas se absorben bien por vía oral y tienen una biodisponibilidad del 40 al 50%. Se distribuyen ampliamente por todos los tejidos. Se excretan por el riñón por filtración glomerular y secreción tubular en el orden del 30 al 50%. También sufren metabolismo hepático.

Aminoglucósidos

El grupo de aminoglucósidos tienen en común en su estructura química poseer dos o más aminoazúcares unidos a un núcleo hexosa, que suele estar en posición central, mediante enlaces glucosídicos. Las familias de aminoglucósidos se distinguen por los aminoazúcares unidos al aminociditol. (4, 9, 10).

Los aminoglucósidos son rápidamente bactericidas (2, 4, 9, 10).

El sitio de acción intracelular primario de los aminoglucósidos es la subunidad ribosómica 30 S, que consiste en 21 proteínas y una sola molécula de RNA de 16 S. Los aminoglucósidos interrumpen el ciclo normal de la función ribosómica interfiriendo, al menos en parte, en la iniciación de la síntesis de proteínas, llevando a la acumulación de complejos anormales de iniciación (4, 9, 10, 12, 21).

Se absorbe menos del 1% de una dosis después de su administración oral o rectal. No son inactivados en el intestino y son eliminados con las heces en forma cuantitativa.

Todos son absorbidos con rapidez luego de su inyección intramuscular (9).

El volumen de distribución aparente de estos fármacos es del 25% del peso corporal magro y se aproxima al volumen del líquido extracelular.

Los aminoglucósidos se excretan casi en su totalidad por filtración glomerular, alcanzándose concentraciones urinarias de 50 a 200 microgramos/ml.

Las vidas medias plasmáticas de los aminoglucósidos son similares y varían entre dos y tres horas en los pacientes con función renal normal. La depuración renal se aproxima a los dos tercios de la depuración simultánea de creatinina.

Sulfonamidas

Las sulfonamidas fueron los primeros agentes quimioterapéuticos efectivos que fueron empleados en forma sistémica para la prevención y curación de las infecciones bacterianas en el hombre.

El término sulfonamida se emplea incluso como un nombre genérico para los derivados de la paraminobenzenosulfonamida. El grupo $-SO_2NH_2$ no es esencial como tal, pero la característica importante es que el azufre está unido en forma directa con el anillo benceno. El grupo para-NH₂ es esencial y solo puede ser reemplazado por radicales que puedan convertirse en un grupo amino libre in vivo. Las sustituciones hechas en el grupo amida NH₂ tienen efectos variables sobre la actividad antibacteriana de la molécula.

Las sulfonamidas tienen un amplio rango de actividad antimicrobiana contra bacterias Grampositivas y Gramnegativas. Sin embargo, en los últimos años se han hecho comunes las cepas resistentes, disminuyendo la utilidad de estos agentes en forma correspondiente. En general, las sulfonamidas solo ejercen un efecto bacteriostático y los mecanismos de defensa celular y humoral del huésped son esenciales para la erradicación de la infección.

Entre los microorganismos que suelen ser sensibles in vitro a las sulfonamidas se encuentran *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Calymmatobacterium granulomatis* y *Chlamydia trachomatis*.

Las sulfonamidas son análogos estructurales y antagonistas competitivos del ácido paraaminobenzoico (PABA), evitando así la utilización bacteriana normal del PABA para la síntesis de ácido fólico. Las sulfonamidas son inhibidores competitivos de la dihidropteroato sintetasa, enzima bacteriana responsable de la incorporación de PABA en el ácido dihidropteróico, precursor inmediato del ácido fólico.

Las sulfonamidas se absorben con rapidez en el tracto intestinal alrededor del 70 al 100% de una dosis oral y pueden encontrarse en la orina 30 minutos después. Se absorben en mayor cantidad en el intestino delgado. Todas se unen en forma variable a las proteínas plasmáticas, en particular a la albúmina, y se distribuyen en todos los tejidos del cuerpo. Ingresan con rapidez en los líquidos pleural, peritoneal, sinovial, ocular y fluidos orgánicos similares pudiendo alcanzar un 50 a 80% de las concentraciones plasmáticas. Se alcanzan concentraciones en el LCR que pueden ser efectivas para el tratamiento de meningitis.

Las sulfonamidas sufren metabolismo hepático donde son acetiladas. Se excretan en parte como metabolitos y en parte de forma inalterada. La mayor parte se excreta por la orina, y pequeñas cantidades se eliminan por las heces y la bilis, la leche y otras secreciones.

Las sulfonamidas se clasifican en cuatro grupos de acuerdo a su rapidez de absorción y excreción.

El grupo uno son agentes que se absorben y excretan con rapidez como lo son el Sulfisoxazol, Sulfadiazina, Sulfametoxazol, Sulfacina y Sulfametizol.

El grupo dos son agentes que se absorben muy poco por vía oral, por lo que son activos en la luz intestinal como la Sulfasalazina.

El grupo tres son sulfonamidas de uso tópico principalmente como Sulfacetamida, Mafenida y Sulfadiazina de Plata.

El grupo cuatro sulfonamidas de acción prolongada, que se absorben con rapidez pero se excretan con lentitud como la Sulfadoxina.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas son el producto de una investigación en tierras de diferentes partes del mundo para encontrar microorganismos productores de antibióticos. El primero de estos compuestos introducido es la Clortetraciclina, y a partir de este se desarrollaron de forma semisintética el resto de miembros del grupo.

Las tetraciclinas poseen un amplio rango de actividad antimicrobiana contra bacterias Grampositivas y Gramnegativas que se superpone con el de muchos otros fármacos. Todos los miembros son activos contra casi todos los cocos Grampositivos menos enterococos. También son activos contra *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma* y *Chlamydia*.

Las tetraciclinas actúan inhibiendo la síntesis de proteínas al no permitir la unión de RNAt con el complejo de aminoácidos en los ribosomas.

Son absorbidas de forma incompleta en el tracto gastrointestinal superior. Probablemente la Doxiciclina y la Minociclina son mejor absorbidas y menos afectadas por la comida. Su absorción se ve afectada por iones metálicos como calcio, magnesio, hierro, así como por lácteos y antiácidos. La vida media es diferente entre una y otra, así como las concentraciones

plasmáticas. Se excretan por el riñón y en la bilis. La Doxiciclina no se excreta por el riñón y se ha usado en pacientes con fallo renal.

Clindamicina

La Clindamicina es un derivado del aminoácido ácido trans-L-4-n-propilgrínico, unido a un derivado de una octosa que contiene azufre. Es un congénere de la Lincomicina.

Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis protéica al unirse a la subunidad 50s ribosomal. Puede ser interferida su acción con la Eritromicina y Coranfénicol, ya que tienen el mismo sitio de acción.

Se absorbe casi por completo después de una dosis oral, alcanzándose niveles plasmáticos de 2 a 3 ug/ml después de una hora. Su absorción no se ve afectada por el alimento. Se distribuye por todos los tejidos y secreciones excepto en el LCR donde no se alcanzan concentraciones terapéuticas aún en meningitis. Cerca del 10% se excreta sin cambios por la orina. Sufre metabolismo hepático al convertirse en N- dimetilclindamicina y sulfóxido de Clindamicina.

Es activa contra cocos Grampositivos como *Neumococo*, *S. pyogenes*, *estafilococos* y *Streptococo* del grupo *viridans*.

También son activos contra cepas de bacterias anaerobias como *Costridium*, *Peptococos* y *peptoestreptococos*, y se incluye cepas de bacteroides.

Vancomicina:

La Vancomicina es un glucopéptido tricíclico con peso molecular de cerca de 1500. Se aisló de *S. orientalis*, un actinomiceto obtenido del suelo de Indonesia.

La Vancomicina es activa principalmente contra bacterias Grampositivas incluyendo cepas de *S. aureus* metilicina resistente. Son sensibles cepas de *S. pyogenes* y otros *Streptococos* como *Neumococo* y *Enterococo*. También se incluyen cepas de *Corynebacterias*, y *Clostridium difficile*.

El mecanismo de acción es inhibición de la síntesis de la pared celular en las bacterias sensibles al unirse con elevada afinidad a los precursores de la misma. Parece ser que el sitio crucial de su acción es la porción D-alanil-D-alanina.

Su absorción por vía oral es deficiente excretándose grandes cantidades por las heces. Es efectiva únicamente si se administra por vía parenteral I.V.. Se obtienen concentraciones plasmáticas de 15 a 30 ug/ml 1 hora después de la administración de 1 g por vía I.V.. La vida media es de 6 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en el orden del 30%. Se distribuye ampliamente en tejidos y líquidos incluyendo LCR.

Mecanismos de Resistencia.

Las bacterias han desarrollado resistencia a casi todos los antibióticos actuales. Dicha resistencia puede deberse a diferentes mecanismos.

Se puede deber a una falla en la penetración del antibiótico, a baja afinidad del fármaco por el ribosoma bacteriano o su inactivación por enzimas microbianas (9, 12, 15, 16, 17).

La penetración del fármaco a través de la membrana externa puede ser demorada pero sin repercusiones clínicas. El paso del antibiótico a través de la membrana interna es una forma de resistencia importante; ya que ese paso es mediado por un proceso activo oxígeno-dependiente. Esto hace a las bacterias estrictamente anaerobias resistentes a estos fármacos por carecer del mecanismo necesario. De igual modo, las bacterias anaerobias facultativas pueden ser resistentes si las condiciones son adecuadas. Esta condición de resistencia puede ser disminuida al combinar la terapéutica con un betalactámico que altere la estructura de la pared.

La resistencia por alteraciones en los ribosomas es menos importante. En la *E. coli*, la mutación de un solo paso produce la sustitución de un solo ácido en una proteína ribosómica crucial que puede evitar la unión del fármaco. Esto es de importancia para los enterococos, ya que el 50% de las cepas aisladas de esta bacteria presentan esta mutación ribosómica (9, 12, 16).

El desarrollo de resistencia suele implicar un cambio genético estable, heredado de generación en generación. Las mutaciones son el mecanismo más común, pero puede adquirirse también por trasducción, transformación y conjugación (9).

Mutación: en cualquier población grande de bacterias susceptibles a antibióticos, pueden existir un grupo de mutantes resistentes a los mismos, que por un proceso de selección estos microorganismos mutantes se multiplican y son suprimidas las bacterias sensibles. Estos cambios mutacionales también pueden modificar los factores de virulencia de la bacteria (9, 16, 17).

Trasducción: se produce mediante un bacteriófago, es decir, un virus que infecta una bacteria, y que en su cubierta protéica puede llevar incorporado ADN bacteriano, el cual al ser incorporado como propio es transferido a la progenie.

Transformación: en este proceso se incorpora DNA que está libre en el ambiente. Se desconoce el impacto real de este fenómeno (9, 17).

Conjugación: este mecanismo consiste en el paso de genes de una bacteria a otra mediante el contacto directo a través de un pilus o puente sexual. Se reportó por primera vez en Japón en el año de 1959 durante un brote de *Shigella* resistente a cuatro grupos de antibióticos, y de ellos se propagó a los demás miembros de la familia de las enterobacteriáceas. El material genético transferido consta de dos juegos de DNA. Uno denominado

Determinante R, que codifica la enzima inactivadora de aminoglucósidos, y la otra denominado Factor de Transferencia de Resistencia o FTR, el cual contiene la información necesaria para la conjugación. Este proceso predomina en los bacilos Gram negativos, y es el responsable de la emergencia durante los últimos 30 años (3, 6, 8, 9, 13, 15, 16).

Patrones de Sensibilidad

Los tests de sensibilidad son considerados como una guía de gran ayuda en la escogencia del medicamento antimicrobiano en cada caso específico. Con ello podemos escoger el agente menos caro y de mejores resultados (5, 6, 10, 18).

El método de difusión del disco usa discos de papel conteniendo antimicrobianos a concentración conocida, los cuales se colocan en las cajas de Petri con agar donde ha sido sembrado un cultivo. El diámetro de inhibición del crecimiento bacteriano es medido en milímetros (21).

Actualmente este método es preferido al método de dilución ya que se pueden apreciar pequeños cambios, a diferencia del método de dilución con el que serían necesarios múltiples ensayos a diferentes concentraciones.

VI METODOLOGIA

6.1 TIPO DE ESTUDIO

El estudio es de tipo descriptivo- retrospectivo.

6.2 SUJETO DE ESTUDIO

Se consideró sujeto de estudio todo cultivo realizado en el Hospital General San Juan de Dios, que fuese positivo para *Escherichia coli*.

6.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estudiaron los 4445 cultivos positivos para *Escherichia coli*, realizados en el Hospital General San Juan de Dios en el período de 1992 a 1995.

6.4 CRITERIOS DE INCLUSION

- Cultivo realizado en el Hospital General San Juan de Dios.
- Que sea positivo para *Escherichia coli*.
- Realizado entre enero de 1992 a diciembre de 1995.

6.5 VARIABLES DE ESTUDIO

6.5.1 MICROORGANISMO RESISTENTE.

Definición Conceptual:

Es aquel que requiere un concentración para ser inhibido o destruido mayor que la que puede ser alcanzada con seguridad.

Definición Operacional:

Se leerá el diámetro de inhibición de crecimiento alrededor del disco y se considerará resistente si es menor al punto de quiebre reportado por el fabricante.

Escala de Medición:

Nominal.

Unidad de medida:

Milímetros.

6.5.2 ANTIBIOTICO.

Definición Conceptual:

Substancia química producida por un microorganismo y que es capaz de detener el crecimiento y a veces producir la destrucción de otro microorganismo.

Definición Operacional:

Fármacos usados en el Hospital General San Juan de Dios para el tratamiento de las infecciones bacterianas.

Escala de Medida:

Nominal.

Unidad de Medida:

Antibióticos usados.

6.5.3 CULTIVO POSITIVO.

Definición Conceptual:

Aislamiento de un microorganismo a partir de una muestra tomada fuera de su hábitat natural.

Definición Operacional:

Cultivo reportando por el laboratorio del Hospital como positivo para *E. coli*.

Escala de Medición:

Nominal.

Unidad de Medida:

Positivo - Negativo.

6.6 RECURSOS

6.6.1 ECONOMICOS:

• Materiales de Escritorio	200.00
• Fotocopias	50.00
• Transporte	100.00

6.6.2 FISICOS:

- Laboratorio Hospital General San Juan de Dios.
- Bibliotecas Facultad de Medicina, USAC; INCAP; Hospital General San Juan de Dios.
- Casa Farmacéutica Roemers.
- Material de escritorio.
- Programa Whonet.

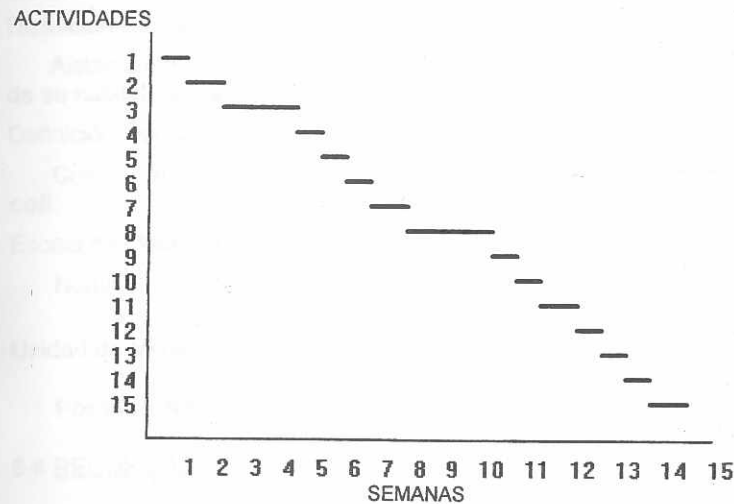
6.6.3 HUMANOS:

Personal de bibliotecas.
Personal de laboratorio.

7. RECOLECCION DE DATOS

Se usará para el efecto el programa Whonet desarrollado específicamente para el control de resistencia de las bacterias a los diferentes antimicrobianos. Las boletas de informe de los antibiogramas serán revisadas y aquellas que cumplan con los requisitos para ser incluidas en el estudio serán ingresadas en la computadora. Posterior a ello se correrá el programa y se analizarán los datos que el mismo produzca, con lo que se llegará a las conclusiones y recomendaciones pertinentes.

GRAFICA DE GANTT
(Tiempo de ejecución de la Investigación)



1. Selección del tema del proyecto de investigación.
2. Elección del asesor y revisor.
3. Recopilación de material bibliográfico.
4. Elaboración del proyecto conjuntamente con asesor.
5. Aprobación del proyecto por el comité investigador.
6. Aprobación del proyecto por la unidad de tesis.
7. Diseño de los instrumentos que se utilizarán para la recolección de la información.
8. Ejecución del trabajo de campo o recopilación de la información.
9. Procesamiento de resultados, elaboración de tablas y gráficas.
10. Análisis y discusión de resultados.
11. Elaboración de conclusiones, recomendaciones y resumen.
12. Presentación del informe final para correcciones.
13. Aprobación del informe final y trámites administrativos.
14. Impresión del informe final y trámites administrativos.
15. Exámen público de defensa de la tesis.

VII PRESENTACION, ANALISIS Y DISCUSION

DE RESULTADOS

Se analizaron la totalidad de cultivos positivos para *Escherichia coli* realizados en el laboratorio clínico del Hospital General San Juan de Dios, a los que se les hizo pruebas de sensibilidad antibiótica para un total de 30 antibióticos usando el método de difusión del disco.

TABLA No. 1

PATRON DE RESISTENCIA DE *ESCHERICHIA COLI*

Resistencia a Penicilinas

H.G.S.J.D. 1992 - 1995

	1992	1993	1994	1995
	%	%	%	%
PENICILINAS				
Ampicilina	68	64	70	65
Ampicilina+sulbactam	62	34	31	44
Azlocilina	77	76	31	89
Amoxicilina+Acido Clavulanico	55	51	27	41
Mezlocilina	84	85	81	80
Oxacilina		90	25	80
Penicilina G		89	70	100
Piperacilina	77	76	80	79
Ticarclina	69	75	88	79

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Del grupo de las penicilinas se realizó pruebas para nueve antibióticos (Tabla y Gráfica No. 1) Se puede observar que las tres drogas que presentan un porcentaje mayor de resistencia son la Penicilina G, Azlocilina y Mezlocilina. La Penicilina G aumentó su resistencia de 89% para 1993 a un 100% para 1995 siendo el único antibiótico del estudio que presentó dicho fenómeno. La Azlocilina también presentó aumento en su resistencia, ya que pasó de 77% a 89% en el mismo período de tiempo. La Piperacilina y Ticarcilina junto con la Azlocilina y Mezlocilina forman parte de las llamadas penicilinas anti-pseudomona y presenta un alto porcentaje de resistencia ya que poseen un espectro de acción similar y son específicas para cepas de Pseudomona. El comportamiento no fue definido a diferencia de la Azlocilina que ya fue comentado. La Oxacilina presentó un alto porcentaje de resistencia del orden del 80% al final del estudio, aunque sin un patrón de comportamiento definido. Su alta resistencia se explica ya que pertenece a

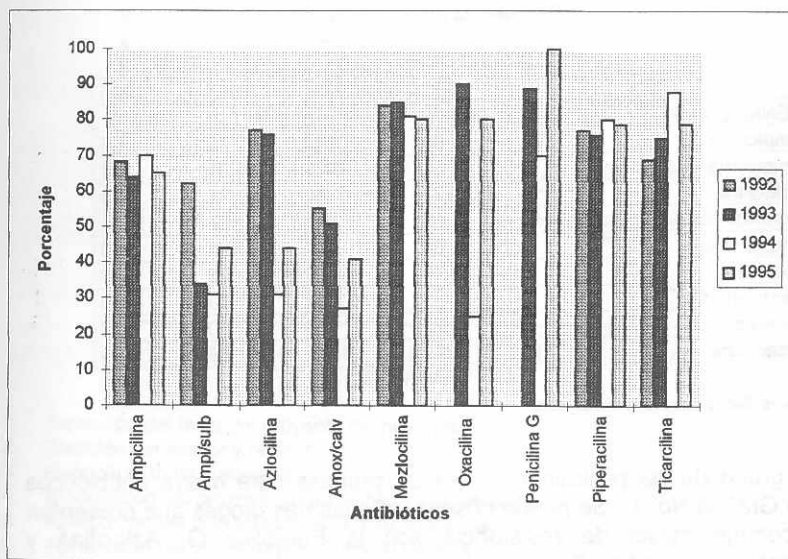
las penicilinas penicilinasa resistentes, las que no son activas contra bacterias Gram-negativas. La Ampicilina presentó un porcentaje elevado sin variar significativamente su resistencia a lo largo de los años estudiados. Dicho porcentaje se mantuvo entre 65% y 70%.

GRAFICA No. 1.

Patrón de Resistencia de *Escherichia coli*

Resistencia a Penicilinas

H.G.S.J.D. 1992-1995



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Es de hacer mención que se incluyen cepas de la comunidad aisladas de pacientes de consulta externa y cepas hospitalarias, por lo que no se puede decir nada concluyente sobre el uso o no de Ampicilina para tratar infecciones por *E. coli* en la comunidad. El uso de inhibidores de penicilinasa redujo el porcentaje de resistencia como se puede observar. Con Ampicilina+Sulbactam existe una diferencia bastante significativa con

Ampicilina solamente, lo cual nos habla de cepas de *E. coli* productoras de penicilinasa.

TABLA No. 2

PATRON DE RESISTENCIA DE *ESCHERICHIA COLI*

Resistencia a Cefalosporinas

H.G.S.J.D. 1992 - 1995

	1992	1993	1994	1995
CEFALOSPORINA	%	%	%	%
Cefoperazona	55	46	17	15
Cefotaxima	10	7	2	2
Cefoxitina	15	13	11	11
Ceftazidima	15	12	12	8
Ceftriaxona	11	9	5	2
Cefalotina	48	38	28	32

Fuente: Boleta de recolección de datos.

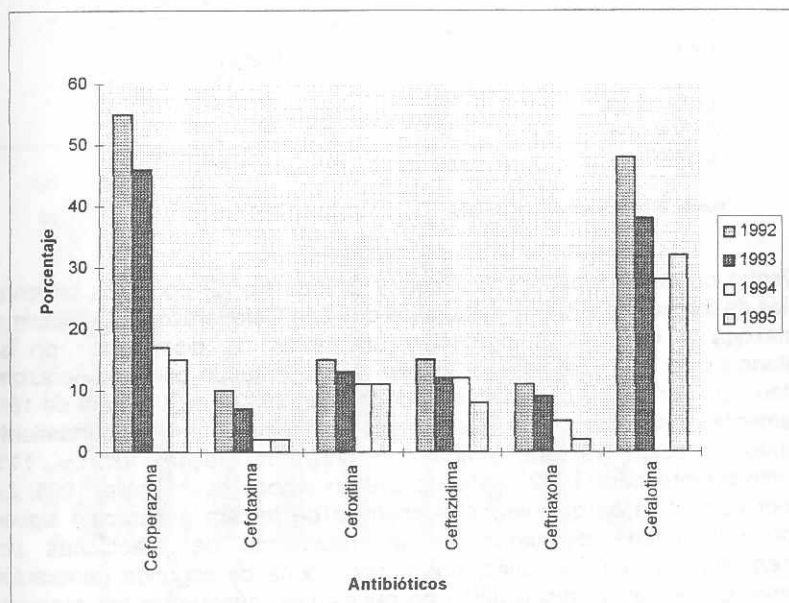
Dentro de las cefalosporinas (Tabla y Gráfica No. 2) podemos observar que las de tercera generación estudiadas que son Cefoperazona, Cefotaxima, Ceftriaxona y Ceftazidima presentan un patrón de disminución de su resistencia a lo largo del estudio, siendo más acentuado con Cefoperazona que tenía un porcentaje de resistencia de 55% en 1992 y en 1995 era de 15% únicamente. Cefotaxima y Ceftriaxona presentan un comportamiento bastante parecido ya que ambas disminuyeron desde 10% y 11% respectivamente para 1992 hasta un 2% en ambos casos para 1995. Lo anterior nos habla de que las cefalosporinas de tercera generación siguen siendo una buena alternativa en el tratamiento de infecciones por *Escherichia coli*. La Cefoxitina, una cefalosporina de segunda generación presentó un patrón de disminución de resistencia, aunque no tan marcado como las de tercera, ya que ésta disminuyó de 15% para 1992 a un 11% para 1995 pero continúa siendo un buen medicamento. La cefalotina, una cefalosporina de primera generación, al igual que las demás drogas probadas del mismo grupo, presentó disminución de su resistencia a *Escherichia coli*. Disminuyó de 48% en 1992 a 32% en 1995. Se confirma el espectro de acción de estas drogas, ya que las de primera generación presentaron mayor resistencia que las de tercera generación.

GRAFICA No.2.

Patrón de Resistencia de *Escherichia coli*.

Resistencia a Cefalosporinas.

H.G.S.J.D. 1992-1995.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Entre los demás medicamentos del grupo de los B-lactámicos (Tabla y Gráfica No. 3), el Aztreonam presenta, al igual que las cefalosporinas, una tendencia a disminuir su porcentaje de resistencia de 27% para 1992 a 13% para 1995. El Imipenem, otro medicamento B-lactámico presenta un comportamiento diferente al resto, ya que en 1992 y 1993 no se aisló cepas de *E. coli* resistentes, pero para 1994, presentó 1% de resistencia y en 1995 un 2%. Aunque continúa siendo una excelente opción, el aumento de su uso ha creado bacterias resistentes, aunque en pequeña cantidad es de ponerle atención.

TABLA No. 3

PATRON DE RESISTENCIA DE *ESCHERICHIA COLI*

Resistencia a Aztreonam e Imipenem

H.G.S.J.D. 1992 - 1995

ANTIBIOTICO	1992 %	1993 %	1994 %	1995 %
Aztreonam	27	19	16	13
Imipenem	0	0	1	2

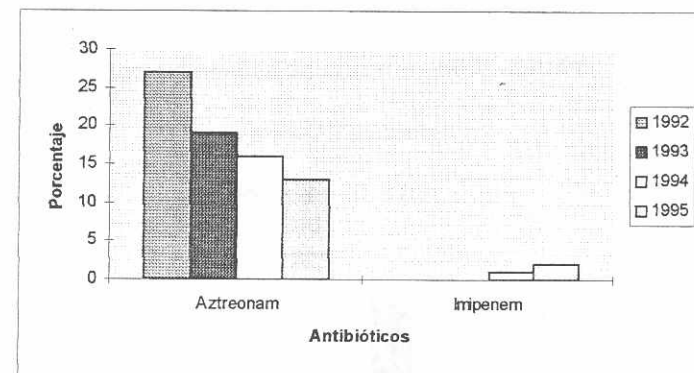
Fuente: Boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 3

PATRON DE RESISTENCIA DE *ESCHERICHIA COLI*

Resistencia a B-Lactámicos

H.G.S.J.D. 1992-1995



Fuente: Boleta de recolección de datos

Dentro del grupo de las quinolonas (Tabla y Gráfica No.4), la Ciprofloxacina y la Norfloxacina presentaron ambas un incremento en su porcentaje de resistencia a *E. coli* siendo en 1992 del 5% y 2% respectivamente, y para 1995 aumento a 14% y 8%. Dichos medicamentos son de primera elección para organismos Gram negativos, pero su uso difundido en el hospital ha creado cepas resistentes. De los dos, el de uso

más difundido es la Ciprofloxacina siendo también ésta la que ha presentado mayor resistencia. Es de hacer notar que la resistencia ha aumentado 3 y 4 veces en estos medicamentos, por lo que se hace necesario una vigilancia adecuada, ya que de seguir la misma tendencia muy pronto dejarán de ser útiles. El Acido Nalidixico, a pesar de tener un porcentaje de resistencia bajo y sin cambios, 10% en 1994 y 11% en 1995, casi no se usa en la terapéutica por la superioridad demostrada por las fluoroquinolonas en su baja toxicidad y menor creación de resistencia.

TABLA No. 4

PATRON DE RESISTENCIA DE *ESCHERICIA COLI*

Resistencia a Quinolonas

H.G.S.J.D. 1992 - 1995

QUINOLONAS	1992	1993	1994	1995
	%	%	%	%
Acido Nalidixico			10	11
Ciprofloxacina	5	12	14	14
Norfloxacina	2	3	8	8

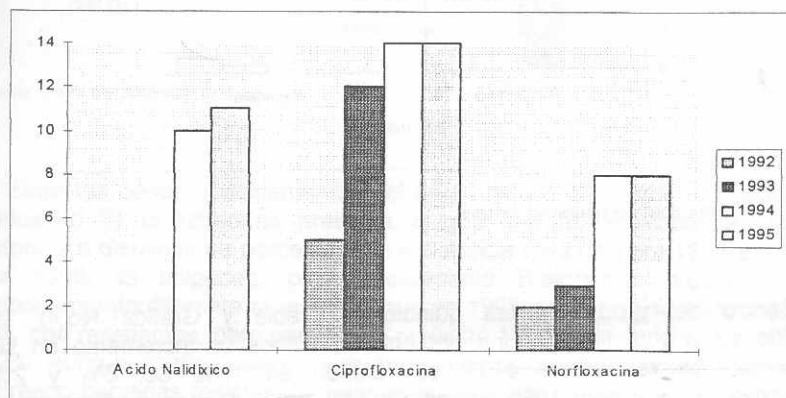
Fuente: Boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 4

PATRON DE RESISTENCIA DE *ESCHERICIA COLI*

Resistencia a Quinolonas

H.G.S.J.D. 1992-1995



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Del grupo de los aminoglucósidos (Tabla y Gráfica No. 5) se observa una tendencia a disminuir su porcentaje de resistencia a lo largo del estudio. De los aminoglucósidos estudiados, que fueron Amikacina, Gentamicina, Tobramicina y Kanamicina, la Amikacina presentó una disminución mas drástica, en un poco más de 4 veces a lo largo del estudio ya que bajó de 27% en 1992 a 6% en 1995.

La Gentamicina presentó un comportamiento igual que la Amikacina pero no en la misma dimensión, ya que la Gentamicina presentó un porcentaje de resistencia en 1992 de 25% y para 1995 era de 7% lo que equivale a una disminución de casi 4 veces. Es de hacer notar que estos dos son los aminoglucósidos que más se usan en el hospital para el tratamiento de infecciones por Gram-negativos aunque no se usan como monoterapia, lo cual puede influir en la disminución de su resistencia.

TABLA No. 5

PATRON DE RESISTENCIA DE *ESCHERICIA COLI*

Resistencia a Aminoglucósidos

H.G.S.J.D. 1992 - 1995

AMINOGLUCOSIDOS	1992	1993	1994	1995
	%	%	%	%
Amikacina	27	8	5	6
Gentamicina	25	9	10	7
Tobramicina	29	19	17	14
Kanamicina	44	25	21	19

Fuente: Boleta de recolección de datos.

La Tobramicina y Kanamicina presentan un comportamiento similar, ya que ambas disminuyeron su porcentaje de resistencia en la mitad durante el estudio. La primera lo hizo de 29% a 14% y la segunda de 44% a 29%. Estas dos drogas no son de uso tan común como la Amikacina y Gentamicina, aunque la Tobramicina se usa más que la Kanamicina la cual casi no tiene uso en el hospital. Al igual que la Amikacina y Gentamicina, la Tobramicina no se usa como monoterapia salvo en ciertos casos especiales.

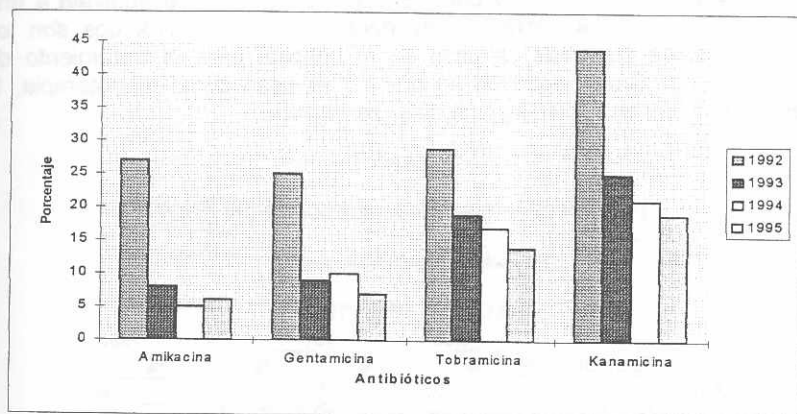
Es importante hacer mención sobre la disminución de la resistencia de las cefalosporinas, en especial las de tercera generación, así como de los aminoglucósidos, hecho que se produce conjuntamente con el aumento de la resistencia de las quinolonas. Este hecho coincide con el aumento del uso de las quinolonas y disminución del uso de cefalosporinas y aminoglucósidos para el tratamiento de bacterias Gramnegativas, lo que hace pensar en que no son dos hechos aislados, sino por el contrario, se encuentran de algún modo relacionados.

GRAFICA No. 5

PATRON DE RESISTENCIA DE *ESCHERICHIA COLI*

Resistencia a Aminoglucósidos

H.G.S.J.D. 1992-1995



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Del grupo de las sulfonamidas (Tabla y Gráfica No. 6) se estudió la Sulfonamida y la combinación del Trimetoprim-Sulfametoxazole. Ambos medicamentos no presentan mayor cambio de su porcentaje de resistencia a lo largo del estudio y tampoco un patrón específico. Es de hacer notar que de los dos, la Sulfonamida prácticamente no se usa. El Trimetoprim-Sulfametoxazole si tiene utilidad clínica pero casi exclusivamente en pacientes de consulta externa o emergencia, a quienes se les da tratamiento ambulatorio o en infecciones detectadas en pacientes hospitalizados pero que fueron adquiridas en la comunidad. Este medicamento presentó porcentajes de resistencia a lo largo del estudio de 65%, 51%, 56% y 62% para cada año. Es de hacer mención que no se hacen diferencias de cepas hospitalarias y de la comunidad, por lo que no se puede conjeturar sobre su eficacia o no para tratar infecciones por *E. coli* de la comunidad.

TABLA No. 6

PATRON DE RESISTENCIA DE *ESCHERICHIA COLI*

Resistencia a Sulfonamidas

H.G.S.J.D. 1992 - 1995

	1992	1993	1994	1995
	%	%	%	%
SULFONAMIDAS				
Sulfonamida	74	69	75	67
Trimetoprim-Sulfametoxazole	56	51	56	52

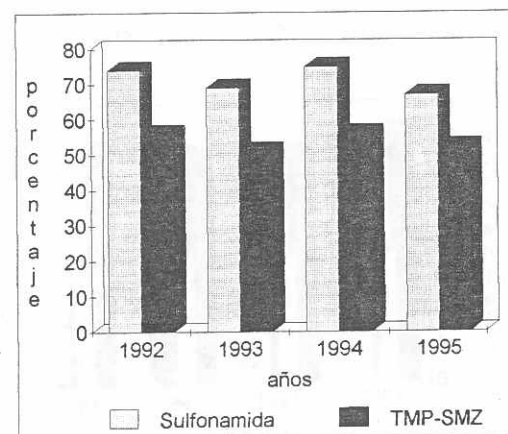
Fuente: Boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 6

PATRON DE RESISTENCIA DE *ESCHERICHIA COLI*

Resistencia a Sulfonamidas

H.G.S.J.D. 1992-1995



TMP-SMZ= Trimetoprim-Sulfametoxazole.

Fuente: Boleta de recolección de datos.

La Tetraciclina (Tabla y Gráfica No. 7), única droga de este grupo probada en el estudio, al igual que las Sulfonamidas no presenta un patrón específico, pero si se observa un porcentaje alto de resistencia a lo largo del estudio del orden de 75%, 68%, 68% y 70% para cada año.

TABLA No. 7

PATRON DE RESISTENCIA DE *ESCHERICHIA COLI*

Resistencia a Antibióticos Varios

H.G.S.J.D. 1992 - 1995				
ANTIBIOTICO	1992	1993	1994	1995
	%	%	%	%
Tetraciclina	75	68	68	70
Cloranfenicol	38	37	37	33
Clindamicina			30	0
Nitrofurantoina	5	5	2	2

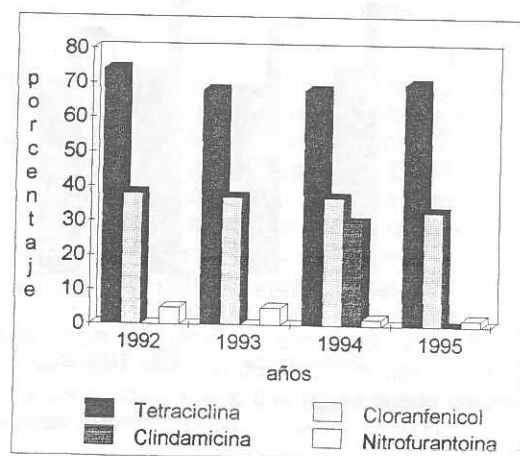
Fuente: Boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 7

PATRON DE RESISTENCIA DE *ESCHERICHIA COLI*

Resistencia a Antibióticos varios

H.G.S.J.D. 1992-1995



Fuente: Boleta de recolección de datos.

En el grupo de antibióticos varios (Tabla y Gráfica No. 7) se evaluaron 3 antibióticos siendo estos Cloranfenicol, Clindamicina y Nitrofurantoina. El Cloranfenicol presenta un comportamiento estable a lo largo del estudio, ya que su porcentaje de resistencia fué de 38%, 37%, 37% y 33% para cada año del estudio. A pesar de que no presenta una resistencia alta, no es un medicamento de primera elección para Gram-negativos sino se prefiere usar en casos de infecciones por gérmenes anaerobios. La Clindamicina se encuentra en la misma situación que el Cloranfenicol al respecto de su indicación clínica pero presenta menor porcentaje de resistencia el cual fué de 0% para 1995.

La Nitrofurantoina es un medicamento cuyo espectro de acción está casi restringido para infecciones del tracto urinario especialmente a las causadas por *E. coli* y para evitar las recidivas. Aunque posee bajo porcentaje de resistencia, 5%, 5%, 2% y 2% para cada año, prácticamente no se usa en el hospital a no ser en algunos pacientes de consulta externa.

VIII CONCLUSIONES

1. - Se revisaron todos los cultivos positivos para *Escherichia coli* reportados en el Hospital General San Juan de Dios durante 1992 a 1995 realizándose prueba de sensibilidad contra treinta antibióticos.
2. - Del grupo de las penicilinas se pudo constatar una alta resistencia a todas las drogas probadas, siendo mayor en Penicilina G, Azlocilina y Mezlocilina. La menor resistencia se observó al agregar un inhibidor de penicilinasa lo que indica la producción de esta enzima como mecanismo de resistencia de *E. coli* pero no el único.
3. - Las cefalosporinas de tercera generación presentaron menor porcentaje de resistencia, y de estas, la Cefotaxima y Ceftriaxona ya que bajaron de 10% y 11% de resistencia respectivamente para 1992 a 2% en ambos casos en 1995.
4. - Entre las demás drogas B-lactámicas, el Imipenem es la que presentó la menor resistencia en su grupo y en todo el estudio, ya que en 1992 no se aislaron cepas resistentes y lo mismo sucedió en 1993. Hasta en 1994 se aisló el 1% y en 1995 el 2% de resistencia. Es de hacer notar la aparición de resistencia a esta droga.
5. - Entre las quinolonas se observó un aumento bastante significativo de resistencia siendo para Ciprofloxacina de 5% en 1992 a 14% en 1995, y para Norfloxacina de 2% en 1992 y en 1995 de 8%.
6. - En el grupo de los aminoglucósidos se observó una disminución del porcentaje de resistencia en las cuatro drogas de este grupo en el estudio. De ellas, Amikacina y Gentamicina presentaron una disminución mas drástica, ya que en 1992 era de 27% y 25% respectivamente y en 1995 de 6% y 7%.
7. - Se encontraron datos para apoyar una probable relación entre la disminución de resistencia de las cefalosporinas y aminoglucósidos y un aumento en las quinolonas.
8. - Las sulfonamidas y tetraciclinas presentaron un comportamiento igual a lo largo del estudio manteniendo su porcentaje de resistencia sin alteraciones significativas. Igual comportamiento se observó con Cloranfenicol y Nitrofurantoína.

IX RECOMENDACIONES

1. - Se recomienda la implementación del control de sensibilidad y resistencia antibiótica para todas las bacterias aisladas en el hospital.
2. - Es aconsejable realizar analisis de resistencia y sensibilidad en los diferentes servicios del hospital para diferenciar las bacterias intrahospitalarias y de la comunidad y sus diferentes patrones de sensibilidad.
3. - Sería ideal que se implementara la identificación de cepas diferentes para cada bacteria aislada, y así poder evaluar de manera más efectiva la sensibilidad y resistencia de las mismas.
4. - Hacer un análisis entre el uso de cefalosporinas, aminoglucósidos y quinolonas y determinar la relación con los cambios encontrados en la resistencia y sensibilidad de los mismos.

X RESUMEN

El presente es un trabajo Descriptivo-Retrospectivo que analiza el patrón de resistencia de *Escherichia coli* en todos los cultivos donde se aisló esta bacteria en el Hospital General San Juan de Dios en la Ciudad de Guatemala durante Enero de 1992 a Diciembre de 1995. El análisis por grupos de antibióticos revela para los B-lactámicos, que la Penicilina G presenta un 100% de resistencia para 1995. La más baja incidencia de resistencia la presentan las cefalosporinas de 3a. generación y el Imipenem. Se observó aumento significativo de resistencia en Quinolonas que llegó a 14% para Ciprofloxacina en 1995. Los aminoglucósidos presentaron disminución de su resistencia en el estudio siendo más significativa con Amikacina y Gentamicina en las que se redujo de 27% y 25% en 1992 a 6% y 7% en 1995. Es importante hacer ver la probable relación de los cambios de resistencia de las cefalosporinas, aminoglucósidos y quinolonas. Las sulfonamidas y Trimetropin-Sulfametoxazole no variaron su resistencia, pero presentan resistencia del orden del 70% en promedio. Igual comportamiento se observó con Tetraciclinas, Cloranfenicol y Nitrofurantoína aunque no tienen porcentaje de resistencia tan elevados. No se hizo diferencia entre los diferentes servicios del hospital ni se identificaron las diferentes cepas de *Escherichia coli*.

XII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. - Aronsson, B; Ericsson, M; Herin, P; Rylander, M. Gentamicin-resistant *Klebsiella spp.* and *Escherichia coli* in a neonatal intensive care unit. Scand J Infect Dis. 23(2): 195-9. 1991
2. - Argueta Moreno, Ana Patricia. Sensibilidad Antibiótica de Bacilos Gram Negativos Causantes de Infección Nosocomial e Infección Comunitaria. Tesis en Grado de Licenciatura. Facultad de Ciencias Médicas. USAC. 1992.
3. - Buirma, R; Horrevorts, A; Wagenvoort, J. Incidence of multi-resistant Gram-negative isolates in eight Dutch hospitals. The 1990 Dutch Surveillance Study. Scand J Infect Dis Suppl. 78: 35-44. 1991.
4. - Cécil. Tratado de Medicina Interna. Capítulo 288. Edit. Interamericana. 17 edición. México. 1987.
5. - Croww, Helen; Quintiliani, Richard. Antibiotic Formulary Selection. Medical Clinics of North America. 79: 3 May 1995.
6. - Chamberland, S et al. Antibiotic susceptibility profiles of 941 Gram-negative bacteria isolated from septicemic patients throughout Canada. The Canadian Study Group. Clin Infect Dis. 15(4): 615-28. Oct; 1992.
7. - Goodman, Alfred. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Sección XI. 8a. Edición Editorial Médica Panamericana. México. 1991.
8. - Harrison. Principios de Medicina Interna. Capítulo 111. 12 Edición. Editorial Interamericana. México. 1991.
9. - Jawetz, Ernest. Microbiología Médica. Capítulo 16. 10a. Edición. Editorial Moderno. México 1990.
10. - Kallova, J. et al. Transferable amikacin resistance in Gram-negative bacterial isolates. Chemotherapy. 41(3): 187-92. May-Jun. 1995.
11. - Kilic, H; Karahan, M. In vitro sensitivity of Gram-negative bacteria isolated from urinary tract infections to various antibiotics. Mikrobiyol-Bul. 25(1): 28-35. Jan. 1991.
12. - Kim, Harold. et al. Characteristics of antibiotic-resistant *Escherichia coli* O157:H7 in Washington State, 1984-1991. The Journal of Infectious Diseases. 170: 1606-9. 1994.
13. - Landuyt, Herman. et al. Surveillance of aminoglycoside resistance. The American Journal of Medicine. 80 suppl 6B. 1986.
14. - Levy, Stuart. Microbial Resistance to Antibiotics. Lancet 2:83. 1983.
15. - Ma, Mary. Rho, Jay. Considerations in antimicrobial prescribing. Medical Clinics of North America. 79:3 1995.

16. - Marroquín Martínez, Rubén Heriberto. Estado Microbiológico Reportado en el Hospital General San Juan de Dios Año de 1989. Tesis en Grado de Licenciatura. Facultad de Ciencias Médicas USAC. 1991.
17. - Michéa_Hamzehpour, Mehri. et al. Combination Therapy: A way to limit emergence of resistance?. The American Journal of Medicine. 80 suppl 6B. 1986.
18. - Pelczar, Michael. Microbiología. Capítulo 29. Mac Graw- Hill. 4 edición. México. 1986.
19. - Phillips Ian. et al. Prevalence and mechanisms of aminoglycoside resistance. The American Journal of Medicine. 80 suppl 6B. 1986.
20. - Ristuccia, Angela; Cumha, Burke. The aminoglycosides. Medical Clinics of North America. 66: 1. 1982.
21. - Rosenblatt, Jon. Laboratory Test Used to Guide Antimicrobial Therapy. Mayo Clin Proc. 66: 942-948. 22.-Vazquez, F. et al. Survey of *Escherichia coli* septicemia over a six-year period. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 11(2): 110-7. 1992.

XII ANEXOS

Boleta de Recolección de Datos.

Patron de Resistencia de *Eschericia coli*.

Universidad de San Carlos de Guatemala
 Facultad de Ciencias Médicas
 Investigador: Tomás R. Letona
 Hospital General San Juan de Dios

No. de Ingreso _____ No. de Muestra _____
 No. de Historia _____ Sello Médico _____
 Nombre _____ Sexo _____ Edad _____
 Cultivo de _____ Servicio _____
 Fecha de Muestra _____ Fecha de Admisión _____

Microorganismo Aislado _____
 Fecha _____

Susceptibilidad Antibiótica.

	S	R		S	R
Amikacina	_____	_____	Gentamicina	_____	_____
Ampicilina	_____	_____	Imipenen	_____	_____
Amp/Sulbactam	_____	_____	Kanamycin	_____	_____
Azlocilina	_____	_____	Mezlocilin	_____	_____
Aztreonam	_____	_____	Ac. Nalidixico	_____	_____
Amox/ac. clav.	_____	_____	Nitrofurantoina	_____	_____
Cefoperazona	_____	_____	Norfloxacin	_____	_____
Cefotaxima	_____	_____	Oxacilina	_____	_____
Cefoxitin	_____	_____	Penicilina	_____	_____
Ceftazidima	_____	_____	Piperacilina	_____	_____
Ceftriaxona	_____	_____	Sulfonamida	_____	_____
Cefalotina	_____	_____	Tetraciclina	_____	_____
Cloranfenicol	_____	_____	Ticarcilina	_____	_____
Ciprofloxacina	_____	_____	Tobramicina	_____	_____
Clindamicina	_____	_____	Trimetro/sulfa	_____	_____
Eritromicina	_____	_____	Vancomicina	_____	_____