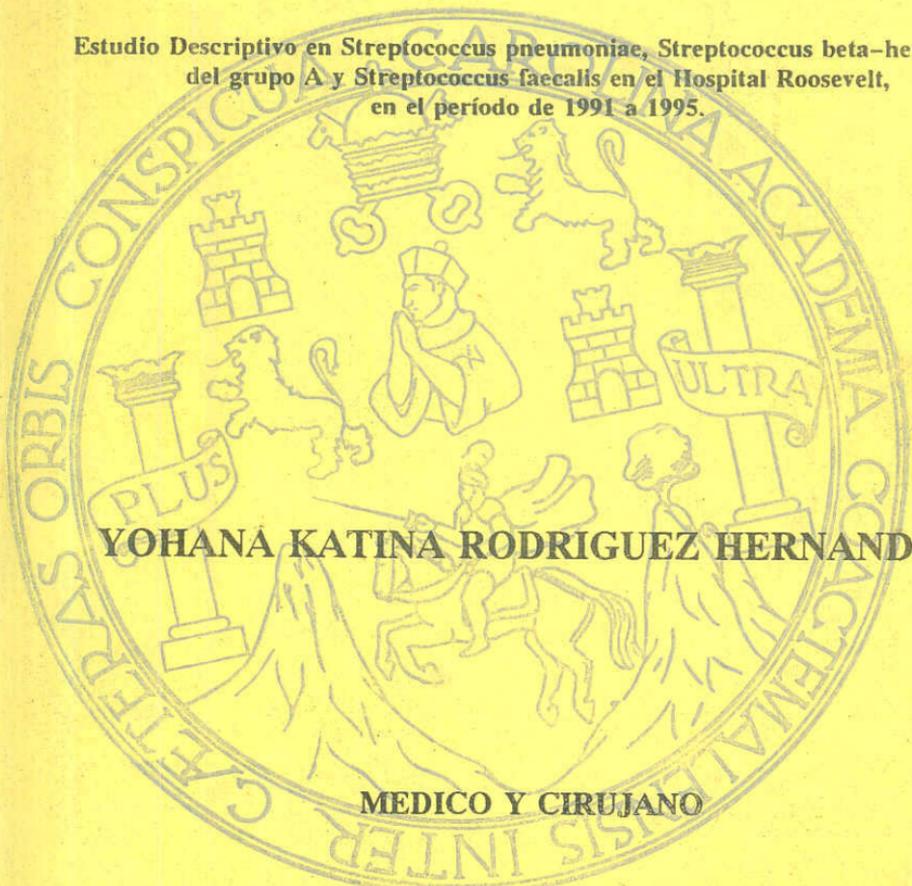


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

RESISTENCIA BACTERIANA EN STREPTOCOCCUS

Estudio Descriptivo en *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus beta-hemolítico del grupo A* y *Streptococcus faecalis* en el Hospital Roosevelt, en el período de 1991 a 1995.



YOHANA KATINA RODRIGUEZ HERNANDEZ

MEDICO Y CIRUJANO

INDICE

I. Introducción	1
II. Definición del Problema	2
III. Justificación	3
IV. Objetivos	4
V. Revisión Bibliográfica	5
V. 1. Descripción de los microorganismos	5
V. 2. Resistencia Bacteriana	7
V. 3. Resistencia de los Microorganismos a antimicrobianos específicos	10
VI. Material y Métodos	23
VII. Presentación de Resultados	26
VIII. Análisis y Discusión de Resultados	44
IX. Conclusiones	51
X. Recomendaciones	52
XI. Resumen	53
XII. Bibliografía	54
XIII. Anexos	61

I. INTRODUCCION

Las bacterias del género *Streptococcus* son causa importante de diferentes tipos de infecciones en el ser humano. Son los responsables de una gran variedad de enfermedades, las cuales dependen del tipo de microorganismo involucrado (7).

Con la introducción de la terapia antimicrobiana se ha logrado disminuir las complicaciones, así como la mortalidad en pacientes con infecciones por *Streptococcus*. Sin embargo, estos microorganismos han desarrollado, a través del tiempo, cierto grado de resistencia ante los antimicrobianos, por lo que actualmente encontramos que *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), que es causa importante de neumonía, meningitis, otitis media, bacteremia, ha adquirido resistencia a antimicrobianos como la penicilina, a la que en un principio era altamente sensible (1,6,39). Además, se ha mencionado en muchos estudios que *Streptococcus beta-hemolítico del grupo A (Streptococcus pyogenes)* ha desarrollado resistencia a la penicilina y a los macrólidos cuando es causa de infecciones sistémicas (Fiebre Reumática) y faringoamigdalitis (53,56,57).

Finalmente tenemos al *Streptococcus faecalis* (enterococo) como agente causal de infecciones del Tracto Urinario, ginecológicas e intraabdominales, en los que también se ha descrito resistencia a ciertos antimicrobianos entre los que podemos citar a los aminoglucósidos (58).

Debido a la alta incidencia de resistencia antimicrobiana se realizó este estudio Descriptivo que identifica la resistencia de *Streptococcus* en el Hospital Roosevelt de 1991 a 1995, el cual podría ser utilizado como referencia para trazar nuevas estrategias terapéuticas contra dicha resistencia, o bien dirigir la vigilancia de la resistencia a gérmenes específicos, para esto se revisó los archivos del laboratorio de Microbiología, encontrando que en *Streptococcus pneumoniae* aislados de sitios considerados estériles (sangre y LCR) la resistencia a penicilina fue baja en contraste con los aislados de aspirado traqueal, que se consideran potencialmente nosocomiales; también se estableció que la resistencia de *Streptococcus pyogenes* a macrólidos fue baja; y con respecto a *Streptococcus faecalis* se identificó alta resistencia a penicilina y aminoglucósidos.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

"La resistencia bacteriana a los agentes antimicrobianos amenaza a la salud pública en todos los pueblos del mundo" (18).

En los hospitales, la resistencia adquirida a polifármacos que desarrollan los microorganismos gram positivos y negativos es tan frecuente, que muchas veces pasa desapercibida hasta que alcanza grados extremos, incluso epidémicos (20).

La resistencia es un fenómeno que se ha observado desde hace muchos años (en 1907 por Paul Ehrlich). La síntesis de antimicrobianos de amplio espectro ha generado nuevos y más graves problemas de resistencia (17,18). Además, diversos microorganismos que anteriormente eran susceptibles a los antimicrobianos se han ido tornando resistentes. Lo anterior es, según el Dr. S.B. Levy de la Escuela de Medicina de la Universidad de Tufis, "Las consecuencias de la resistencia afectan no sólo nuestra capacidad de tratar la infección, sino también el costo y la duración del tratamiento" (18).

Se han reportado diversidad de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina alrededor del mundo, así, en Grecia, en un estudio de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, se registró que 14% de los pacientes presentó resistencia a penicilina (38,41). En Guatemala, delegados de la Dirección General de Servicios de Salud, realizaron un estudio de resistencia de neumococos en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, encontrándose muy poca resistencia (25).

Se realizó un estudio Descriptivo incluyendo todos los cultivos positivos para *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. faecalis* en los que se realizó prueba de susceptibilidad antimicrobiana, en los años de 1991 a 1995.

III. JUSTIFICACION

Diferentes antimicrobianos de los que más frecuentemente se utilizan contra infecciones por *Streptococcus* en diversos hospitales han sido objeto de estudio, ya que se han encontrado variedad de patrones de resistencia. Por ejemplo: Estudios realizados en Israel reportan que la prevalencia de neumococos resistentes a penicilina entre agentes invasivos aumentó de 16% en los años de 1987-1991 a 26% en 1992-1993 (41). En crecimiento de *S. pyogenes* en garganta, piel y muestras de tejidos blandos, la frecuencia de resistencia a eritromicina se ha incrementado de 5.4% en 1988, 4.2% en 1989 a 13% en 1990 (53,57). En Riyadh, Arabia Saudita, de 241 cultivos, en los cuales se aisló *S. faecalis*, 30% fueron resistentes a uno o más pruebas de aminoglucósidos. El patrón más común de resistencia fue el de la kanamicina y estreptomina (58).

El Hospital Roosevelt no es la excepción, por lo que consideré importante realizar este trabajo el cual permitirá conocer los antimicrobianos a los que con más frecuencia aparece resistencia, pudiendo utilizar estos resultados como base para la aplicación de nuevos estudios que determinen el por qué de esta situación, o bien para sentar precedentes que sirvan para la aplicación de una terapia antimicrobiana eficaz.

IV. OBJETIVOS

GENERAL

- Identificar la resistencia de los *Streptococcus* a los antibióticos en el Hospital Roosevelt de 1991 a 1995.

ESPECIFICOS

- Cuantificar el patrón de resistencia a los antibióticos de *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus faecalis* en orden de mayor a menor.
- Comparar el sitio de aislamiento corporal del microorganismo con el patrón de resistencia de cada uno de los antimicrobianos estudiados.
- Establecer la procedencia por servicio con mayor número de cepas resistentes a los antimicrobianos.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

V. 1. DESCRIPCION DE LOS MICROORGANISMOS

El diagnóstico de enfermedades por *Streptococcus* es generalmente basada en el examen microscópico directo de los especímenes, la detección del antígeno capsular, el cultivo y la detección serológica del responsable de la infección (1).

Los *Streptococcus* pertenecen a la familia *Streptococcaceae*. Los miembros de esta familia son gram positivos, citocromo negativo, son bacterias coccoidales, que usualmente crecen en cadenas de varias longitudes pero en ocasiones forman pares o cuartetos (2).

Existen diversidad de especies de *Streptococcus* que se caracterizan, cada una, por combinaciones de diversas peculiaridades, entre las que podemos mencionar: características del crecimiento de las colonias, patrones de hemólisis en agar sangre (hemólisis alfa, beta o ausencia de la misma), composición antigénica de sustancias de la pared celular específica del grupo y reacciones bioquímicas.(3)

Así encontramos que *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. faecalis* poseen diferencias en cada uno de los métodos diagnósticos que hay para su identificación.

A continuación se describirán los microorganismos en estudio, es decir, algunas de sus características, así como su identificación en los métodos utilizados para ello.

Streptococcus pneumoniae (neumococo)

En tinción de gram se observan como diplococos gram positivos, frecuentemente lanceolados y agrupados en cadenas cortas y en pares, pueden observarse leucocitos polimorfonucleares y abundantes eritrocitos (5). Pueden ser lisados por agentes tensioactivos (3), son habitantes del aparato respiratorio superior del hombre, y, son la mayor causa de enfermedades tales como: neumonía, bacteriemia, meningitis, sinusitis y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica(1, 6). Con la edad, los microorganismos se convierten en gram negativos y tienden a lisarse espontáneamente (7).

Los pneumococos poseen una cápsula formada por polisacáridos, que permiten la fácil tipificación con antiseros específicos, además puede demostrarse el crecimiento tisular de microorganismos en presencia del antígeno capsular (2).

Además de los métodos ya mencionados, se hace mención de la llamada reacción de Quellung o de hinchazón, en la cual se mezclan pneumococos de un tipo determinado con suero antipolisacárido específico del mismo tipo (o con antisuero polivalente) en un porta objeto, en el cual se observa que la cápsula del pneumococo se hincha (3,4).

El material clínico de rutina para hemocultivo y esputo, el cual se cultiva en agar sangre y se incuba en CO₂ al 5- 10%, es el método standard utilizado y es adecuado para especímenes provenientes de sitios estériles (3,7,8). Los neumococos forman colonias pequeñas y redondas, al principio cupuliformes, que desarrollan más tarde una meseta central con bordes elevados y alfa hemólisis en agar sangre. El crecimiento se intensifica en presencia de CO₂ (4,7).

Además de lo ya señalado anteriormente, puede realizarse pruebas serológicas, en las que se determinan anticuerpos específicos hacia serotipos capsulares que son detectados por radioinmunoensayo posterior a una infección o inmunización(9).

Streptococcus beta-hemolítico del grupo A (S. pyogenes)

Fue considerado el *Streptococcus* de principal patogenicidad para el hombre, relacionado con invasiones locales o generalizadas y trastornos inmunológicos peptoestreptocócicos (7,10). Su importancia radica en enfermedades tales como secuelas no supurativas de faringitis primaria o impétigos. Glomerulonefritis post-estreptocócicas son producidas por impétigo o faringitis, mientras que Fiebre Reumática aguda se produce posterior a faringitis, pero no impétigo. Infecciones de heridas postoperatorias pueden también inducir complicaciones que amenazan la vida del paciente, tales como celulitis, erisipela, fasciitis, gangrena o septicemia (11).

En tinción de gram, los *S. pyogenes*, se observan como diplococos gran positivos, dispuestos en cadenas, que son difíciles de diferenciar de variedad de tipos de *Streptococcus* (7).

Aproximadamente todos los *Streptococcus beta-hemolíticos* obtenidos en infecciones humanas pueden diferenciarse, ya que poseen antígenos para carbohidratos específicos, aglutinación, anticuerpos fluorescentes en suero, que pueden ser usados con extractos, suspensiones de células, y caldos de cultivos, son comercialmente disponibles (12).

El método de cultivo preferido es el de "streak plates" con CO₂ al 5 a 10%. Este método puede ser incubado en condiciones aerobias normales, sin la pérdida en recuperación de *Streptococcus del grupo A*. La temperatura de incubación de todos los cultivos de plata y caldos debe ser entre 35 y 37 grados centígrados. Los *S. pyogenes* en agar sangre de oveja forman, de manera típica, zonas grandes (1 cm de diámetro) de beta hemólisis alrededor de las colonias pequeñas (1 mm de diámetro), esto puede observarse típicamente después de 18 a 24 horas de incubación (7,13).

Streptococcus faecalis (enterococo)

Pertenece a los *Streptococcus* del grupo D. Aproximadamente 20% de los casos de endocarditis bacteriana subaguda y 10% de infecciones del tracto urinario son causadas por estos microorganismos (7,14). Aunque los *Streptococcus* del grupo D tienden a ser aislados

de las heridas infectadas, éstos no son usualmente la causa etiológica de la infección (15). Se encuentran como flora normal en el intestino, y, además pueden, aunque raramente, ser causa de meningitis (7).

En tinción de gram se observan como bacterias cocoidales gram positivas que forman pares o cadenas (7,15).

Las colonias de los *Streptococcus* del grupo D son un poco más largas que las del grupo A en ciertos cultivos de agar sangre (0.5 a 1.0 mm). Estas son menos opacas y algunas cepas son blanco brillante, parecidos a las colonias de *Staphylococcus* en agar sangre (15).

Los *Streptococcus* del grupo D pueden presentar beta- hemólisis, alfa- hemólisis, o pueden no presentar acción hemolítica en eritrocitos, en ambas superficies o subsuperficies. La zona de beta-hemólisis de *Streptococcus* del grupo D son usualmente un poco largas, pueden ser producidas por otros tipos de *Streptococcus* (16).

La hemólisis es afectada por diferencias en la sangre del animal que se utilice para el cultivo para algunas cepas de *S. faecalis*, que son beta-hemolíticos en agar sangre de caballo, de humano y de conejo, pero son alfa-hemolíticos en agar sangre de carnero (16).

Los *Streptococcus* del grupo D también pueden ser identificados presuntivamente con el test de la bilis y, con el test de tolerancia al NaCl al 6.5% (7,16).

La técnica de autoclave es relativamente simple y puede ser utilizada en identificación del grupo. Si, en realidad la técnica de autoclave formamida y HCl son igualmente efectivas con técnicas de identificación utilizadas para *Streptococcus* de grupos A, B, C, D, F y G, en el Centro de Control de Enfermedades (16).

V. 2. RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia es un mecanismo natural de supervivencia de la bacteria(17) que se puede transmitir de una a otra, por lo que se ha convertido en un fenómeno ominoso, pues permite a las cepas resistentes transmitir esta aptitud a las que en el pasado eran susceptibles; de manera que , la resistencia se puede combinar infecciosamente dentro de los confines de una cepa bacteriana, y aun, transmigrar entre especies y géneros (18,19).

Anteriormente se pensaba que la propagación rápida de resistencia estaba confinada a los Hospitales grandes, debido al uso masivo de medicamentos antimicrobianos. Pero, las bacterias resistentes hoy causan muchas de las infecciones adquiridas en la comunidad, siendo el pneumococo uno de estos microorganismos involucrados (18,20).

Existen varios mecanismos propagadores de la resistencia, entre los cuales podemos mencionar:

- Plasmidios: Material Genético de Resistencia "Ya Hecho"

El modo más frecuente de propagación epidémica de resistencia a fármacos es el traspaso interbacteriano de genes de resistencia "ya hechos". Los elementos así transducidos son denominados plasmidios (21). Si el plasmidio contiene paquetes de genes con la codificación que confiere resistencia a drogas, se le denomina Factor-R o Plasmidio-R (21,22). Los plasmidios pueden aparearse entre sí (conjugarse y de este modo transmitir rápidamente la resistencia genética entre microorganismos). Esta transmisión sexual de los genes plasmídicos les permite replicarse más rápidamente que los genes cromosómicos, lo que favorece la propagación infecciosa de resistencia a los antimicrobianos (21,23).

Además los plasmidios pueden portar uno o más de los genes que proporcionan insensibilidad a fármacos y esto puede conferirle al microorganismo resistencia a uno o más antimicrobianos (24). Por ejemplo, cuando se descubrieron los Factores-R en 1959 en un brote de Shigellosis en el Japón, se aisló un plasmidio que confería resistencia a estreptomycin, tetraciclina, sulfonamidas y cloranfenicol. La resistencia simultánea a todos estos agentes se transmitía de la cepa infectante de *Shigella* a cepas susceptibles de todos los miembros de la familia de las Enterobacteriaceas y aun a *Vibrio Cholerae* y *Yersinia pestis* (21).

- Genes "Viajantes"

Los genes que expresan resistencia también se pueden organizar como elementos móviles de ADN que se conocen con el nombre de transposones. Aunque se pueden localizar en los plasmidios, estos elementos tienen la capacidad de "saltar" de un plasmidio a otro, de plasmidios a cromosomas y de plasmidios a bacteriófagos (25,26). Levy nos señala que "La movilidad de los transposones, mediante vectores de plasmidios y bacteriófagos, vuelven rápidamente a todos los microorganismos vulnerables a genes resistentes"(18).

- Diseminación por Mutación

Los microorganismos también evitan la toxicidad de los antimicrobianos mediante alteraciones cromosómicas espontáneas (mutaciones). La proporción de microorganismos mutantes es de una por cada 10 a 10 divisiones celulares, y es posible que estos raros microorganismos mutantes sean resistentes a un antimicrobiano dado. Si este antimicrobiano entonces logra erradicar al microorganismo "natural", es posible que los mutantes se propaguen (24).

Por lo general, la difusión de la resistencia cromosómica es relativamente lenta. Por lo consiguiente, los plasmidios son los que comunican la mayoría de los casos de resistencia a drogas. Sin embargo, "algunas de las resistencias transmitidas por cromosomas, la resistencia a rifampicina, metilicina, ácido nalidixico e isoniacida, continúan presentando un problema terapéutico" (18).

MECANISMOS COMUNES DE RESISTENCIA

Las bacterias evaden la toxicidad de los antimicrobianos mediante una serie de mecanismos, que incluyen los siguientes:

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

TABLA 1
MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS

Mecanismo	Antibiótico	Bacteria
ARN polimerasa Proteínas de unión a penicilinas	Rifampicina Penicilina	<i>Streptococcus: pneumoniae faecalis</i>
Inactivación enzimática de la droga Betalactamsas	Betalactámicos: Penicilinas Cefalosporinas	Gram positivos y negativos
Cloranfenicol Acetiltransferasa	Cloranfenicol	Gram positivos y negativos
Adenilación	Aminoglucósidos	<i>Streptococcus</i>

Limitación de la Resistencia (7)

La emergencia de la resistencia a los antimicrobianos en las infecciones puede reducirse al máximo en las siguientes formas:

- Manteniendo cifras suficientemente elevadas del antimicrobiano en los tejidos para inhibir la población original y a los mutantes iniciales.
- Administrar simultáneamente dos antimicrobianos que no tengan resistencia cruzada, cada uno de los cuales retardará la emergencia de mutantes resistentes al otro antimicrobiano (por ejemplo rifampicina e isoniacida en el tratamiento de la tuberculosis).
- Evitar la exposición de microorganismos a algún antimicrobiano particularmente valioso, restringiendo su paso, sobre todo en Hospitales y en los alimentos para animales.

V.3. RESISTENCIA DE LOS MICROORGANISMOS A ANTIMICROBIANOS ESPECIFICOS

Siempre han existido microorganismos resistentes al tratamiento antimicrobiano, sin embargo, el número de microorganismos resistentes ha ido aumentando con el pasar de los años, de manera que algunos consideran que la década actual es muy similar a la era pre-antibiótica (25).

Han sido considerados varios factores de riesgo para adquirir resistencia, tales como: estancia hospitalaria prolongada, estancia del paciente en una unidad de cuidados intensivos, y, el uso inadecuado de los antimicrobianos prescritos, entre los más prevalentes (25,26). A continuación se enumeran los *Streptococcus* y la resistencia de éstos a cada grupo de antimicrobianos.

3.A. *Streptococcus pneumoniae* (neumococo)

La presencia de resistencia de neumococo fue descubriéndose alrededor del mundo de la manera siguiente: (25,28,29,30,39,41)

- 1943 Resistencia in vitro e in vivo en un modelo animal en Europa.
- 1967 Resistencia en Boston.
- 1971 Resistencia en Australia.
- 1977 Resistencia en mineros en Sudáfrica.

3.A.1. RESISTENCIA A BETA-LACTAMICOS

En el caso de resistencia de neumococos a antimicrobianos beta-lactámicos alteraciones cromosómicas de genes normales, o transformaciones genéticas (29).

3.A.1.a. Resistencia a Penicilinas

En un estudio realizado en México se ha descrito que 1 de cada 3 pacientes con infecciones por *S. pneumoniae* presenta resistencia a penicilina y, que 1 de cada 5 presenta resistencia elevada a penicilina en concentraciones de hasta 8 microg./ml. La primera vez que se describió resistencia de neumococo a la penicilina fue en un paciente con diagnóstico de hipogammaglobulinemia, que había sido expuesto a múltiples antimicrobianos (25,27).

El grado de resistencia de microorganismos productores de beta-lactamasa varía de una comunidad a otra. Sin embargo, casi en todas las poblaciones se ha observado un incremento regular en la aparición de estos microorganismos (39,40,41).

La resistencia a antimicrobianos beta-lactámicos es enteramente debida al desarrollo de formas alteradas del gran peso molecular de proteínas fijadoras de penicilina (high-Mr PBPs) que tienen afinidad reducida a estos antimicrobianos (30,31). Esto se debe a una estructura en mosaico de los genes de las proteínas de unión a las penicilinas. Los neumococos son los más espectaculares ejemplos de resistencia debido a este mecanismo y al aislamiento que tiene más de un doble de mil de niveles de crecimiento de resistencia a penicilina, cefotaxime y ceftriaxone, comparado con verdaderos aislantes susceptibles, los cuales han sido descritos. Neumococo que ha sido resistente a concentraciones > 8 microg./ml de bencilpenicilina han sido reportados de Hungría, Checoslovaquia, y, aislamientos con concentraciones Inhibitorias Mínimas (MIC) >16 microg./ml a cefotaxime >8 microg. a ceftriaxone han sido reportados en USA (25,29,30,33,34).

Como penicilina y otros beta-lactámicos destruyen neumococos por inactivación de más de una high-Mr PBPs, el desarrollo de la resistencia ocurre primero reduciendo la actividad del PBP causando la inhibición del crecimiento con la MIC (31).

Una reducción en la activación de este PBP provee solamente un aumento limitado de resistencia mientras la muerte continúa ocurriendo, como alguna alta concentración de antimicrobianos beta-lactámicos, por la inactivación de la high-Mr PBP con la próxima alta afinidad para el antibiótico. Diversos desarrollos de resistencia requieren una reducción en la afinidad de los próximos PBP que proveen un crecimiento adicional en el MIC, con diversas alteraciones en los requerimientos de crecimiento en los otros PBPs que han sido envueltos en la destrucción del anillo beta-lactámico (31).

Los neumococos poseen 5 high-Mr PBPs (1A,1B,2A,2B y 2X) y el low-Mr PBP3, el cual no parece estar envuelto en la destrucción de antimicrobianos beta-lactámicos (32).

Sin embargo, pueden mencionarse algunos factores de riesgo para adquirir infecciones por neumococos resistentes a penicilina, tales como: Neumonía previa, uso previo de antimicrobianos beta-lactámicos, hospitalización previa, Neumonía nosocomial, paciente en condiciones críticas, prescripción excesiva de penicilinas, todo lo cual puede llevar al paciente a adquirir una infección invasiva y/o a una evolución fatal (25,35).

En un simposio satélite el Dr. Kleith Klugman, de la Universidad de Withwatersrand, presentó estudios que mostraban un 65% de incidencia de infecciones neumocócicas invasivas en pacientes tratados con beta-lactámicos, comparada con un 17% de incidencia en pacientes no tratados previamente (35).

Se han reportado diversidad de cepas de neumococos resistentes a penicilina alrededor del mundo, así, en Grecia, en un estudio de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, se registró que 14% de los pacientes presentó resistencia a penicilina, esto en un periodo de 18 meses, además se determinó la asociación de resistencia a antimicrobianos beta-lactámicos con la resistencia a penicilina (38,41). En Guatemala, delegados de la Dirección General de Servicios de Salud, realizaron un estudio de resistencia de neumococos en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, encontrándose muy poca resistencia, contrastando esto con países europeos como España y Hungría que presentan altos grados de resistencia, pudiendo ser éste el punto de partida para la diseminación posterior en países adyacentes y distantes (25,40).

En Europa las cepas resistente pertenecen predominantemente a los tipos 6, 9, 14, 19 y 23 y son aislados más frecuentemente en pacientes pediátricos que en adultos, y, en vías respiratorias más que en sangre (40).

Estudios realizados en Israel reportan que la prevalencia de neumococos resistentes a penicilina entre agentes invasivos aumentó de 16% en los años de 1987-1991 a 36% en 1992-1993, el cual fue notado mayormente por tipos con resistencia intermedia (MIC 0.12-1.0 microg./ml) en tanto que la resistencia de tipos altamente resistentes fue de 3 y 2% para los dos periodos respectivamente. La prevalencia de neumococos resistentes a penicilina en microorganismos del oído en 1992 a 1993 fue de 42% (41).

3.a.1.b. Resistencia a Cefalosporinas

Neumococos resistentes a penicilina muestran reacción cruzada de resistencia a cefalosporinas, típicamente la MIC de cefotaxime y ceftriaxone son alrededor de la mitad de la de bencilpenicilina. En los últimos años neumococos con niveles de resistencia a ceftriaxone y cefotaxime que son substancialmente más altos que aquellos que la penicilina ha mostrado (33).

La afinidad de antimicrobianos beta-lactámicos para cada una de las PBP neumocócicas es variable. Consecuentemente la high-Mr PBPs involucrada en la acción destructora de los beta-lactámicos permite diferenciarlos, y el desarrollo de resistencia requiere la destrucción de diferentes PBPs. Esta situación favorece la destrucción de neumococos por bencilpenicilina y cefalosporinas. De cualquier manera, cefalosporinas de tercera generación tienen muy poca afinidad para PBP 2B y reducción en la actividad de esta enzima no contribuye en resistencia de cefalosporinas de tercera generación (32,42,45).

Resistencia para cefalosporinas es tan simple como resistencia para penicilinas, desde reducciones en las afinidades de dos PBPs (1A y 2X) están involucradas (42).

La resistencia a cefalosporinas de tercera generación no siempre están asociadas a resistencia a penicilinas (43).

Se han reportado casos de resistencia a cefotaxime y otras cefalosporinas, en Francia en 1995, un caso de resistencia a cefotaxime en un paciente con meningitis (44).

La ceftazidime y ceftriaxone no deberían ser usados debido a su alta MIC contra las cepas resistentes a penicilina (46).

3.A.2. Resistencia a Macrólidos

La resistencia a macrólidos se ha visto frecuentemente incrementada en *Streptococcus pneumoniae* (47):

- Mientras que sólo el 1-2% de los *S. pneumoniae* son resistentes a eritromicina, >50% de los que son resistentes a penicilina, lo son a eritromicina.

El mecanismo de resistencia a macrólidos descrito en mayor profundidad, consiste en una metilación ribosomal, codificada por *erm*, una larga familia de los genes relacionados y encontrados en muchas especies diferentes.

- La producción de metilaciones en *Streptococcus* sp. está codificada por *ermAM*.

Los análisis de PCR han mostrado recientemente que la mayoría de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* con resistencia intermedia a eritromicina carecen de DNA homólogo a las secuencias conocidas como *erm*.

- Estas cepas, poseen un nuevo mecanismo de resistencia a macrólidos.

Las cepas neumocócicas con valores intermedios y especialmente con resistencia total a penicilina G, pueden ser resistentes a la eritromicina. En Estados Unidos, Breiman y cols. demostraron en 1991-1992 tasas de resistencia a eritromicina de 3.7% y 2.2% en pacientes de 1-2 y 4 años de edad respectivamente. En Europa las tasas de resistencia a eritromicina son más elevadas. Por ejemplo, el 27.5% de todos los neumococos estudiados en Francia durante 1992 (63% de las cepas resistentes a penicilina) eran resistentes a eritromicina. La evidencia demuestra que la claritromicina produce, en general, valores de MIC neumocócicas que son una o dos diluciones más bajas que las de los demás macrólidos; sin embargo, los neumococos cuyas MIC para eritromicina son 64.0 microg./ml, son resistentes a todos los macrólidos. Existe la urgente necesidad de disponer de compuestos activos frente a estos neumococos resistentes (47).

3.A.3. Resistencia a Quinolonas

En los últimos años se han empleado las quinolonas de tercera generación para infecciones neumocócicas, vía tópica y sistémica, obteniendo resultados alentadores en los reportes con que a la fecha se cuentan, dentro de este grupo la ciprofloxacina es la que mejor respuesta ha mostrado y en la que más se ha estudiado su aplicación tópica, la cual tiene varias ventajas como fácil aplicación y preparación, así como su bajo costo comparado con el tratamiento sistémico (48).

En un estudio realizado por el Dr. Jerry Schentag, de la Universidad del estado de Nueva York en Buffalo, USA, se demostró el 100% de erradicación bacteriana de *S. pneumoniae* con ciprofloxacina. El Dr. Schentag dijo que "este resultado fue esperanzador e inesperado, las dosis elevadas de ciprofloxacina parecen ser capaces de exceder las MIC de este microorganismo al cabo de 8 horas" (35).

Con más de 400 pacientes con neumonía grave estudiados en 20 hospitales, el Dr. Schentag destacó que sólo alrededor de un 5% fue excluido debido al aislamiento de microorganismos resistentes al inicio del estudio" (35).

En exacerbaciones agudas de bronquitis crónica se indica que las fluoroquinolonas pueden ser menos activas contra *Streptococcus pneumoniae* (35,48).

3.A.4. Resistencia a Otros Antibióticos (Tetraciclinas, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Cloramfenicol, Aminoglucósidos)

En vista de que *S. pneumoniae* son los gérmenes más frecuentemente aislados en otitis media aguda, que algunos son resistentes a antibióticos beta-lactámicos de tipo ampicilina, queda claro que se deben tener más opciones para el tratamiento de pacientes donde se aislen estas cepas o donde sin posibilidad microbiológica de aislarse no exista una respuesta adecuada en las primeras 48 ó 72 horas de tratamiento. Una de estas opciones es la combinación de eritromicina-sulfisoxazol, que ha demostrado actividad terapéutica en casos de otitis media que incluyen cepas productoras de beta-lactamasas (49). En un estudio realizado en niños con enfermedades infecciosas por neumococo se reportaron cepas resistentes a uno o más de los siguientes antimicrobianos: tetraciclina, eritromicina, clindamicina o cloramfenicol en un 16%, y, resistencia múltiple (a más de tres agentes antimicrobianos) en un 5% (41).

En un estudio realizado en Grecia se reporta que los valores de resistencia de neumococos fueron de: 20% para eritromicina, 26% para tetraciclina y 1% para cloramfenicol. La resistencia a antimicrobianos beta-lactámicos fue asociada con la resistencia a penicilina con niveles estadísticos similares (38).

Otro estudio realizado en un Hospital de niños en St. Louis reportó que el 40% de *S. pneumoniae* fue resistente a Trimetoprim-sulfametoxazol (51).

3.A.5. Manejo de Infecciones Causadas por *S. pneumoniae* Resistente a Antimicrobianos

Se sugiere que el tratamiento potencial de neumonía causada por *S. pneumoniae* resistente a penicilina debe incluir: (25)

- Ceftriaxone o cefotaxime.
- Cloramfenicol.
- Vancomicina.
- Imipenem (este no es efectivo en pacientes con sepsis o meningitis).

Es esencial determinar la susceptibilidad de clases individuales de penicilinas y otros agentes antimicrobianos que pueden ser utilizados para terapia. La comunicación entre el clínico y el laboratorio es vital para determinar la mejor opción terapéutica. El reciente reconocimiento de clases de cefalosporinas resistentes enfatiza la necesidad para determinar la susceptibilidad a cefalosporinas. Hasta que la enfermedad neumocócica pueda ser efectivamente prevenida, podemos esperar que las infecciones resistentes de neumococo continúen creando dificultades terapéuticas (37).

Mientras la prevención con vacuna neumocócica parece ser la principal solución razonable sobre la utilización de vacuna, un incremento en el número de individuos inmunocomprometidos limitó el éxito de este logro. El *S. pneumoniae* está aumentando su resistencia a penicilina en algunos países europeos alcanzando hasta el 60% de resistencia en Hungría. Como consecuencia la unión de terapia de penicilina con otros agentes es mandatorio en infecciones causadas por cepas resistentes a penicilina. La bencilpenicilina, sin embargo, puede usarse más para infecciones causadas por cepas con resistencia intermedia y toda infección causada por cepas sensibles a penicilina. Las cefalosporinas de tercera generación y en particular la cefotaxime son una alternativa opcional, particularmente en vista de su baja MIC contra la cepas susceptibles a penicilina y con resistencia intermedia y otras cepas resistentes, y la concentración terapéutica alcanzada fácilmente en suero, tejido pulmonar y otros componentes cuando ocurre enfermedad neumocócica. Las cefalosporinas de tercera generación tienen un alto grado de seguridad en niños, mujeres embarazadas y ancianos. La ceftazidime y ceftriaxone no deberían ser usados debido a su alto MIC contra las cepas resistentes a penicilina (46).

3.B. Streptococcus beta-hemolítico del grupo A (S. pyogenes)

3.B.1. Resistencia a Antimicrobianos Beta-lactámicos

3.B.1.a. Resistencia a Penicilina

La penicilina sigue siendo la droga de elección para el tratamiento; sin embargo, habrá situaciones en las que será necesario utilizar una alternativa a la penicilina por varias razones (52).

Durante el VII Congreso Panamericano de Enfermedades Infecciosas, efectuado en Cartagena, Colombia, el Dr. Gutiérrez presentó los tratamientos medicamentosos alternos y comentó inquietudes recientes con respecto a las tasas más bajas de erradicación con la penicilina en el tratamiento de las infecciones por *S. pyogenes*. Después de más de 50 años de ser el antimicrobiano de elección para estas infecciones, la penicilina está produciendo tasas más bajas de erradicación ahora en relación a las décadas de 1950 y 1960. Las tasas de fracaso terapéutico, que fueron estimadas en un 10% de los casos en 1950, fueron estimadas en un 30% a un 35% en los años de 1950 (53).

Las posibles razones para el fracaso del tratamiento incluyen la administración temprana de penicilina, que puede suprimir la respuesta inmune del paciente y la respuesta de patógenos indirectos, ya sea flora comensal en la faringe o flora autóctona de la faringe, capaz de producir beta-lactamasas que podrían inactivar a la penicilina (53).

3.B.1.b. Resistencia a Cefalosporinas

Las cefalosporinas, incluyendo la cefalexina (primera generación), el cefaclor (segunda generación) y los productos orales de tercera generación, se comparan favorablemente con la penicilina en cuanto a la eficacia clínica contra la faringitis estreptocócica, y, tradicionalmente, estos antimicrobianos han sido empleados como tratamiento alternativo para las infecciones por estreptococos. La eficacia clínica para las cefalosporinas cubre un rango entre el 93% y el 98%, versus una del 77% al 86% para la penicilina, con tasas similares de erradicación microbiológica, desde un 92% para la penicilina hasta el 98% para las cefalosporinas. Las tasas de fracaso van desde un 10% para las cefalosporinas hasta un 23% para la penicilina (53).

Las cefalosporinas tienen muchas ventajas, incluyendo su potencia y tasas menores de recaída de la infección. Son estables ante las beta-lactamasas, son mejor toleradas por los pacientes y tienen mejor sabor (52,53).

Las cefalosporinas no están exentas de desventajas, y, una de ellas es su amplio espectro, eventualmente, esto podría conducir al desarrollo de resistencia bacteriana debido al uso indiscriminado de estos antimicrobianos (53).

El cefixime es activo contra microorganismos que más comúnmente están implicadas en infecciones del tracto respiratorio superior adquiridos en la comunidad como *S. pyogenes* (54).

Ventajas de las Cefalosporinas (53)

- Eficacia clínica y microbiológica igual o superior.
- Menos tasas de recaída en tratamiento de 10 días.
- Menor tiempo de tratamiento.
- Pobre actividad sobre otros estreptococos.
- Estabilidad frente a las beta-lactamasas.
- Mejor sabor.

3.B.2. Resistencia a la Eritromicina

Resistencia a eritromicina en *S. pyogenes* se ha convertido en un importante problema en pacientes ambulatorios en Finlandia. La prevención de tales problemas requiere información acerca de la relación entre el consumo antimicrobiano y resistencia antimicrobiana (55).

El desarrollo de resistencia a eritromicina en *Streptococcus del grupo A* es un problema clínicamente importante en el manejo de infecciones estreptocócicas (56,57). Por ejemplo: En crecimiento de *S. del grupo A* en garganta y piel y muestras de tejidos blandos, la frecuencia de resistencia a eritromicina se ha incrementado de 5.4% en 1988 (4.2% en 1989) a 13% en 1990. En el número de crecimiento en hemocultivos, la resistencia se ha incrementado de 4% en 1988 a 24% en 1990 (53,57).

El antimicrobiano de elección recomendado para faringitis estreptocócica es penicilina, a la cual todos los estreptococos del grupo A son susceptibles, sin embargo, se utiliza eritromicina en pacientes alérgicos a las penicilinas (57).

Un estudio realizado en Finlandia reporta que el 16% de los *S. del grupo A* fueron resistentes a eritromicina, de los cuales, presentaron resistencia 17% de los aislados en garganta y 14% de los aislados en piel y tejidos blandos (55).

En un estudio realizado en Japón respecto al descenso de resistencia a eritromicina del *S. beta-hemolítico del grupo A*, se encontró que la susceptibilidad a eritromicina está ahora entre las más bajas del mundo, mientras que hace una década se encontraba elevada, además demuestra que todas las muestras fueron susceptibles a penicilina (58).

Se realizó un estudio en el que se utilizó varios macrólidos, encontrándose que en el grupo de la azitromicina, con una dosis de 50 ó 100 mg, todos los cultivos fueron negativos

después del tratamiento. La claritromicina en dosis de 50 y 100 mg. no produjo cultivos negativos, pero los recuentos de colonias disminuyeron en forma significativa. La roxitromicina produjo dos cultivos negativos con dosis de 100 mg. También se observó una disminución en las UFC con la eritromicina, aunque de nuevo no produjo cultivos negativos (53).

El factor limitante más importante del uso de eritromicina es el aumento en las tasas de resistencia que se observan en los *Streptococcus* (53).

Los efectos colaterales obviamente son sus efectos gastrointestinales y sus interacciones medicamentosas. Estos efectos condujeron a la investigación y desarrollo de nuevas moléculas macrolídicas. llamados "macrólidos glorificados", es en estos fármacos en donde encontraremos una mejor opción que con las cefalosporinas, para el manejo de infecciones por estreptococos del grupo A, tanto faríngeas como de piel y tejidos blandos (53).

3.B.3. Resistencia a Clindamicina

La clindamicina es un antimicrobiano de amplio espectro, derivado clorado, parecido a la eritromicina en su modo de acción, espectro antibacteriano y receptores ribosómicos, pero son químicamente distintos (7).

Se ha comprobado que es un excelente producto para tratar las infecciones pulmonares en las que el tratamiento con penicilina ha fracasado. Este antimicrobiano no debe emplearse en las infecciones graves debidas a bacterias resistentes a la eritromicina porque aparecerá resistencia a la clindamicina (56).

3.B.4. Resistencia a Trimetoprim-Sulfametoxazol

Los microorganismos que no usan el PABA extracelular pero pueden utilizar ácido fólico de formación previa como las células de los mamíferos son resistentes a las sulfonamidas (7).

La resistencia al Trimetoprim está mediada por plásmidos y transcriptores y se debe a la elaboración de una enzima-reductasa de dihidrofolato alterada que posee una afinidad considerablemente disminuida para el trimetoprim. La resistencia al trimetoprim aparece bastante despacio (7). Las sulfonamidas son ineficaces para eliminar una infección estreptocócica ya establecida, pero son útiles para evitar el asiento en la faringe de nuevas cepas de *S. del grupo A* (7,56).

3.B.5. Resistencia a Rifampicina

La rifampicina se liga fuertemente a la RNA polimerasa, dependiente del DNA, y por lo tanto, inhibe la síntesis del RNA en las bacterias. Los mutantes resistentes a este antimicrobiano pueden presentar una RNA polimerasa alterada, esto debido al cambio de un aminoácido en la subunidad beta de la polimerasa, que altera la unión de la rifampicina a la enzima. El grado de resistencia depende del cambio sufrido por la enzima. La resistencia puede aparecer durante el tratamiento debido a la selección de una subpoblación de microorganismos con polimerasa alterada (7).

3.B.6. Resistencia a Quinolonas (Ciprofloxacina)

La resistencia a quinolonas se debe a la alteración de la subunidad A de la girasa de ADN y a la falta de captación de los fármacos a causa de las pérdidas de proteínas externas de la membrana (7).

La ciprofloxacina es una fluoroquinolona de amplio espectro, es muy activa inhibiendo a las cepas resistentes a los beta-lactámicos y aminoglucósidos a menor o igual 0.5 microg/ml (7,35).

3.C. *Streptococcus faecalis* (enterococo)

3.C.1. Resistencia a Aminoglucósidos

Enterococos con altos niveles de resistencia a aminoglucósidos han sido reportados desde distintas partes del mundo con elevada frecuencia (58). La resistencia de los enterococos a aminoglucósidos está basada en la falta de unión a ribosomas, cambios del receptor, e interferencia en la permeabilidad de la membrana, además se sabe que la resistencia es mediada por plásmidos (25).

Los aminoglucósidos poseen dos tipos de efectos, uno de los cuales es positivo y otro negativo:

- Time Kill: Mientras más alta es la dosis, la droga es efectiva.
- Efecto post-antibiótico: A excepción del *S. pneumoniae*, el número de bacterias aumenta después de administrar una dosis corta (25).

La efectividad de los aminoglucósidos para infecciones por enterococos es debido a que aumenta la concentración intracelular en éstos. Aminoglucósidos están indicados en profilaxis de infecciones sistémicas, genitourinarias y gastrointestinales por enterococos (25).

El tratamiento de infecciones causadas por enterococos resistentes a aminoglucósidos está asociado con la alta frecuencia de fracasos o reincidencia. Esto se atribuye a la pérdida de efecto sinérgico de los aminoglucósidos y la pared celular activa contra agentes presentando este tipo de resistencia (58).

Para determinar la prevalencia de enterococo con altos niveles de resistencia a aminoglucósidos en Riyadh, Arabia Saudita, 241 diferentes agentes clínicos fueron examinados por medio del método de difusión en disco utilizando altos contenidos de discos de aminoglucósidos. 74 muestras (30%) fueron resistentes a una o más pruebas de aminoglucósidos. El patrón más común de resistencia fue el de la estreptomina y kanamicina. De las 241 muestras, 29 (12%) fueron resistentes a altos niveles de gentamicina, 35 (15%) a tobramicina, 65 (27%) a kanamicina y 53 (22%) a estreptomina. El valor más alto de resistencia a niveles altos de gentamicina fue encontrado entre muestras de enterococos en sangre (30%) (58).

Se asocia la bacteriemia por enterococo con una alta mortalidad (30-60%). El organismo se caracteriza frecuentemente por su alto nivel de resistencia a la gentamicina. La atención a los resultados de susceptibilidad de laboratorio, manifestaciones clínicas y el tratamiento con antimicrobianos adecuados de alto nivel de resistencia a gentamicina son cruciales para el manejo de esta infección difícil de tratar (59).

3.C.2. Resistencia a Ampicilina

5 clases de agentes clínicos de enterococos resistentes a ampicilina fueron analizados para una correlación entre la sobreproducción de una baja afinidad a la proteína de unión y al nivel de resistencia de la ampicilina. La comparación fue hecha con un agente clínico susceptible y su derivado resistente a la ampicilina obtenido en el laboratorio por selección con concentraciones elevadas de penicilina (60).

La sobreproducción de niveles bajos de proteína unida a la penicilina relativa a la susceptibilidad del agente fue notada en clases moderadamente resistentes (MIC 32 mg/ml) pero no en clases altamente resistentes (MIC 128mg/ml). Anticuerpos policlonales específicamente reaccionando con niveles bajos de proteína de unión (PUP) de enterococos fueron usados para determinar el número de PUP en enterococos. En todas las clases la preparación de anticuerpos reaccionó con la proteína de la membrana de la misma masa molecular como con PUPs. Estos resultados sugieren que la alta resistencia de clases también sobreproduce la baja afinidad de PUP, la cual, comparada con PUPs de clase moderadamente resistente, pareció ser modificada en su capacidad de unir penicilinas (60).

3.C.3. Resistencia a Quinolonas (Clinafloxacin)

Enterococo resistente a ampicilina, vancomicina y/o aminoglucósidos se han convertido en un grave problema clínico (61).

Se realizó un estudio en Nueva York en donde se determina la actividad in vitro de la nueva fluoroquinolona, clinafloxacin, contra 14 microorganismos multiresistentes de enterococos. En estudio "Kill-kinetic", la clinafloxacin (1mg/ml) fue bactericida contra 7 de 12 agentes susceptibles, aunque un recrecimiento substancial ocurrió en 4 agentes a las 48 horas. La inclusión de ampicilina (20mg/ml) resultó con actividad bactericida en los 12 agentes y no se observó recrecimiento. Para 3 agentes resistentes a clinafloxacin, no se observó una eliminación efectiva a estas concentraciones de antimicrobianos. La clinafloxacin asociada a la ampicilina promete actividad contra muchos de estos enterococos multiresistentes (61).

3.C.4. Resistencia a Vancomicina

Enterococos han surgido recientemente como el segundo microorganismo nosocomial más común (62). De 1989 a 1993, el porcentaje de resistencia de enterococos en infecciones nosocomiales a vancomicina reportados por el National Nosocomial Infections Surveillance System of the Center for Disease Control and Prevention aumentó de 0.3% a 0.9%. Infecciones por *Streptococcus faecalis* resistentes a vancomicina (VREF) pueden ser el resultado de flora endógena, pero ellos también se pueden diseminar directamente de paciente a paciente, tanto por vía indirecta, tales como: las manos del personal del hospital, equipo para el cuidado del paciente o superficies contaminadas del paciente (63).

En Alanta, se realizó un estudio en la Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, and Department of Pathology, Saint Luke's Medical Center, Cleveland Ohio, en el cual se describe la transmisión de VREF de un miembro de una comunidad que ha sido colonizado e infectado con este organismo por otro miembro a quien se le dio primeros auxilios (64). Una mujer de 79 años con esclerosis múltiple, admitida en el Hospital en julio de 1994 por sospecha de neumonía. Durante esta admisión un urocultivo produjo VREF. Controles de coprocultivos indican colonización por VREF. Una repetición de urocultivo (efectuado el 12-09-94) y repetidos controles de cultivos produjeron VREF. El esposo de la paciente, que siempre estuvo a su cuidado, fue admitido en el Hospital el 01-09-94 por evaluación de síncope. En la admisión un catéter fue colocado para liberar retención urinaria. Urocultivos obtenidos en la admisión produjeron VREF. Y, el control de coprocultivos también produjeron VREF. Ambos pacientes fueron dados de alta, y, controles de cultivos ambientales fueron efectuados de especímenes colectados en su casa el 12-09-94. El control de urocultivos y especímenes de íngule y recto del caso indicado produjeron VREF. El organismo fue recobrado de la orina, recto y manos del esposo. Cultivos ambientales fueron negativos para VREF (65).

Una infección de fractura expuesta debida a VREF fue recientemente observada en un Hospital en el sur de California. Varios pacientes desarrollaron bacteriemia fatal o infección intraabdominal debida a VREF. El tracto gastrointestinal es el principal sitio de infección por *Streptococcus faecalis* resistente a vancomicina, y la colonización previa con bacteria resistente frecuentemente procede de infección que amenaza la vida del paciente (64). Durante la epidemia varios pacientes en el Hospital y pacientes que requieren control periódico, tienen colonización gastrointestinal significativa de VREF (determinada por la realización de coprocultivos). Todos los cultivos fueron altamente resistentes a vancomicina (MIC >32 microg/ml), penicilina, gentamicina y estreptomycinina, pero fueron susceptibles a bacitracina y nitrofurantoina (en un nivel de <16 microg/ml). Todos los pacientes colonizados fueron colocados en aislamiento común, y tratados con bacitracina, obteniendo resultados favorables(66).

VI. MATERIAL Y METODOS

A. Tipo de Estudio:

Retrospectivo-descriptivo.

B. Selección del Objeto de Estudio:

Se revisaron 389 cultivos para *S. pneumoniae*, 799 de *S. pyogenes* y 846 de *S. faecalis*. Revisión de Registros del laboratorio de Microbiología del Hospital Roosevelt, tomando como muestra los cultivos realizados del 1 de enero de 1991 al 31 de diciembre de 1995, en los que se aisló *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. faecalis*.

C. Criterios de Inclusión y Exclusión

C.1. De Inclusión

Se incluirán todos los cultivos positivos en los que se haya aislado *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. faecalis* en los que se haya realizado pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

C.2. De Exclusión

Boletas sin número de registros médicos.

Boletas extraviadas del departamento de microbiología.

C.3. Variables

Variable	Def. Conceptual	Def. Operacional	Unidad de Medida
Bacteria	Microorganismo unicelular de forma alargada (bacilo) o esférica (coco).	Tipo de microorganismo más frecuentemente encontrado en los cultivos.	Nominal
Sitio de Aislamiento	Sitio: lugar o espacio que ocupa una persona. Aislamiento: Acción y efecto de aislar o aislarse.	Región anatómica de donde procede la muestra del cultivo.	Nominal
Servicio de donde Procede	Servicio: Dormitorio en un Hospital. Proceder: Provenir u originarse una cosa de otra.	Sala del Hospital a donde pertenece el paciente a quien se tomó el cultivo.	Nominal

Variable	Def. Conceptual	Def. Operacional	Unidad de Medida
Patrón de Resistencia	Propiedad que tiene un cuerpo de reaccionar contra otro cuerpo.	Disco de sensibilidad que demuestra la resistencia especifica a cada antibiótico, según Bauer y Kirby.	Nominal

c.4. Plan de Recolección de Datos:

Se elaboró boleta de recolección de datos para cada microorganismo individual, tomando como base la boleta utilizada en el Departamento de Enfermedades Infecciosas. Posteriormente se revisaron los archivos del departamento de Microbiología de los años de 1991 a 1995, por separado para cada sitio anatómico de donde procedía la muestra.

c.5. Plan de Análisis de Datos:

Se tabuló por separado cada uno de los microorganismos aislados y el sitio anatómico de donde procedían y se sacó el porcentaje de resistencia tomando como base el número de cultivos a los cuales se les realizó prueba de susceptibilidad antimicrobiana para cada antimicrobiano individual, haciéndose de igual manera con los Servicios del Hospital de donde provenían. Y también fue así como se analizaron los datos y se sacaron conclusiones y recomendaciones.

D. RECURSOS

d.1. Materiales:

- *Boleta de recolección (Boleta del comité de infecciosas del Hospital Roosevelt).
- *Registros del Laboratorio de Microbiología de 1991 a 1995.

d.2. Físicos:

- *Hospital Roosevelt (laboratorio de microbiología).
- *Biblioteca de la USAC.

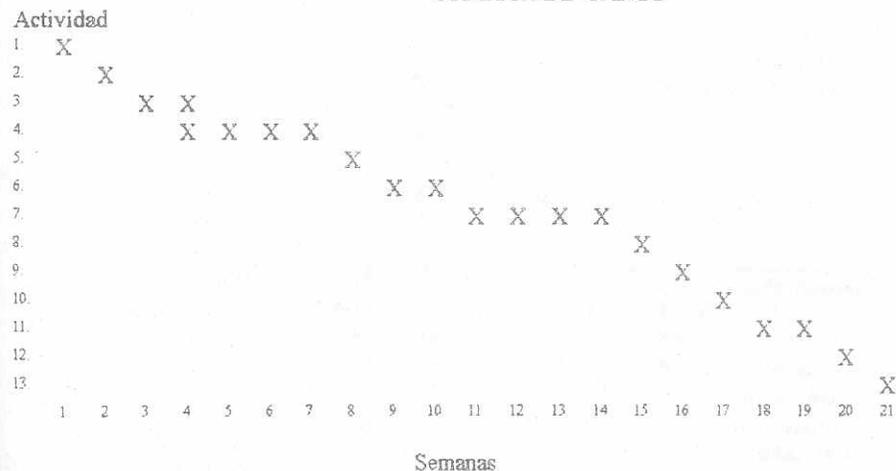
d.3. Humanos

- *Personal de Biblioteca.
- *Personal de Registro Microbiológico del Hospital Roosevelt.

ACTIVIDADES

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 el asesor y revisor.
5. Aprobación del proyecto por el comité de Docencia del Hospital Roosevelt.
6. Aprobación del Proyecto por la Unidad de Tesis.
7. Ejecución del Trabajo de campo.
8. Procesamiento de resultados, elaboración de tablas y gráficas.
9. Elaboración de conclusiones, recomendaciones y resumen.
10. Presentación del informe final para correcciones.
11. Aprobación del Informe final.
12. Impresión del informe final y trámites administrativos.
13. Examen público de defensa de la tesis.

GRAFICA DE GANTT



VII. PRESENTACION DE RESULTADOS

Los porcentajes de resistencia se sacaron en base al número de cepas evaluadas (con prueba de susceptibilidad antimicrobiana) para cada antimicrobiano individual.

CUADRO # 1

Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus pneumoniae*
Aislado en Hemocultivos en los años de 1991 a 1995

Antimicrobiano	*PSA	**% R
Oxacilina	37	10.8
Vancomicina	9	0
Eritromicina	44	10.2
Trimetoprim sulfametoxazol	33	15
Cefotaxime	26	3.8
Clindamicina	10	10
Cloranfenicol	1	0
Ceftriaxone	1	0

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

Hemocultivos Positivos: 49

*Con Pruebas de Suceptibilidad Antimicrobiana Efectuadas (PSA): 49

**Porcentaje de Resistencia

CUADRO #2

Porcentaje de Resistencia por Servicio *Streptococcus pneumoniae*
Aislado de Hemocultivos en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	***E. Ad.		***E. P.		**UTIA		*Otros	
	PSA: 23	PSA: 23	PSA: 12	PSA: 12	PSA: 6	PSA: 6	PSA: 8	PSA: 8
	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R
Oxacilina	(16)	12.5	(12)	8.3	(4)	25	(5)	0
Clindamicina	(4)	0	(1)	0	(1)	100	(4)	0
Cloranfenicol	(1)	0	(0)	-	(0)	-	(0)	-
Cefotaxime	(11)	0	(10)	10	(0)	-	(5)	0
Ceftriaxone	(0)	-	(1)	0	(0)	-	(0)	-
Vancomicina	(3)	0	(0)	-	(3)	0	(3)	0
Eritromicina	(21)	14.3	(11)	18.2	(5)	20	(7)	0
Trimetoprim ^Sulfa	(15)	20	(10)	10	(4)	0	(4)	25
Tetraciclina	(1)	0	(0)	-	(0)	-	(0)	-

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

* Camillas, Encamamiento. **Unidad de Terapia Intensiva de Adultos

*** Emergencia de Pediatría **** Emergencia de Adultos ^ Sulfametoxazol

CUADRO # 3

Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus pneumoniae*
Aislado en L.C.R. en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	PSA	% R
Oxacilina	43	4.6
Clindamicina	19	0
Cloranfenicol	3	33.3
Cefotaxime	26	0
Ceftriaxone	25	0
Vancomicina	17	0
Eritromicina	70	4.3
Trimetoprim Sulfa	44	13.6
Tetraciclina	2	0

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

Cultivos Positivos: 80 PSA: 77

CUADRO # 4

Porcentaje de Resistencia por Servicio de *Streptococcus pneumoniae*
Aislado en LCR en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	E. P		E. Ad.		UTIA		*UCIP		**Otros	
	PSA: 27	PSA: 27	PSA: 34	PSA: 34	PSA: 7	PSA: 7	PSA: 6	PSA: 6	PSA: 7	PSA: 7
	PSA - %R									
Oxacilina	(12)	0	(18)	11.1	(5)	0	(5)	0	(3)	0
Clindamicina	(3)	0	(5)	0	(5)	0	(2)	0	(4)	0
Cloranfenicol	(1)	0	(2)	50	(0)	-	(0)	-	(0)	-
Cefotaxima	(8)	0	(11)	0	(1)	0	(2)	0	(4)	0
Ceftriaxona	(12)	0	(5)	0	(0)	-	(2)	0	(2)	0
Vancomicina	(5)	0	(4)	0	(2)	0	(3)	0	(3)	0
Eritromicina	(24)	8.3	(31)	3.2	(7)	0	(6)	0	(2)	0
Trimetoprim Sulfa	(16)	6.2	(23)	13	(1)	0	(2)	50	(2)	0
Tetraciclina	(1)	0	(1)	0	(0)	-	(0)	-	(0)	-

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

* Unidad de Cuidado Intensivo de Pediatría

** Encamamiento de Pediatría, Cuidado Intensivo de Recién Nacidos, Observación de Pediatría y Adultos.

CUADRO # 5

Porcentaje de Resistencia por Año de *Streptococcus pneumoniae*
Aislado en Aspirado Traqueal en los años de 1991 - 1995

Antimicrobiano	1991		1992		1993		1994		1995	
	PSA: 28		PSA: 45		PSA: 19		PSA: 14		PSA: 32	
	PSA	%R								
Oxacilina	(13)	7.7	(26)	15.4	(6)	0	(10)	33.3	(32)	21.9
Clindamicina	(1)	0	(1)	100	(0)	-	(0)	-	(18)	22.2
Cloranfenicol	(2)	50	(1)	0	(1)	100	(0)	-	(8)	0
Cefotaxima	(4)	0	(40)	7.5	(4)	25	(9)	11.1	(13)	15.4
Ceftriaxona	(7)	14.3	(13)	15.4	(4)	0	(5)	20	(7)	0
Vancomicina	(0)	-	(2)	0	(7)	0	(8)	0	(24)	0
Eritromicina	(26)	0	(41)	4.9	(15)	6.7	(14)	0	(30)	6.7
Trimetoprim Sulfa	(27)	7.4	(33)	15.1	(8)	37.5	(8)	12.5	(0)	-
Tetraciclina	(0)	-	(2)	50	(1)	100	(1)	0	(0)	-

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

Cultivos Positivos: 138 PSA: 135

CUADRO # 6

Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus pneumoniae*
Aislado de Aspirado Traqueal en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	PSA	% R
Oxacilina	87	17.2
Clindamicina	20	25
Cloranfenicol	12	16.7
Cefotaxime	70	10
Ceftriaxone	36	11.1
Vancomicina	41	0
Eritromicina	126	4
Trimetoprim Sulfa	76	14.5
Tetraciclina	4	50

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

CUADRO # 7

Porcentaje de Resistencia por Año de *Streptococcus pneumoniae*
Aislado de Líquido Pleural 1991 - 1995

Antimicrobiano	1991		1992		1993		1994		1995	
	PSA: 7		PSA: 4		PSA: 5		PSA: 1		PSA: 13	
	PSA	%R	PSA	%R	PSA	%R	PSA	%R	PSA	%R
Oxacilina	(3)	0	(2)	0	(1)	0	(1)	0	(11)	0
Clindamicina	(0)	-	(0)	-	(0)	-	(1)	100	(2)	0
Cloranfenicol	(0)	-	(0)	-	(1)	0	(0)	-	(2)	0
Cefotaxima	(0)	-	(4)	0	(5)	0	(1)	0	(8)	0
Ceftriaxona	(4)	0	(3)	0	(1)	0	(0)	-	(7)	0
Vancomicina	(0)	-	(0)	-	(2)	0	(0)	-	(10)	0
Eritromicina	(6)	0	(4)	0	(5)	0	(1)	0	(9)	0
Trimetoprim Sulfa	(6)	16.7	(2)	0	(2)	0	(1)	0	(0)	-

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

Cultivos Positivos: 30 PSA: 28

CUADRO # 8

Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus pneumoniae*
Aislado en Líquido Pleural en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	PSA	% R
Oxacilina	18	0
Clindamicina	3	33.3
Cloranfenicol	3	0
Cefotaxime	18	0
Ceftriaxone	15	0
Vancomicina	12	0
Eritromicina	25	0
Trimetoprim Sulfa	11	9.1

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

CUADRO # 9

Porcentaje de Resistencia por año de *Streptococcus pneumoniae*
Aislado en *Secreciones en los años de 1991 - 1995

Antimicrobiano	1991		1992		1993		1994		1995	
	PSA: 19	PSA: 31	PSA: 23	PSA: 8	PSA: 11	PSA: 19	PSA: 31	PSA: 23	PSA: 8	PSA: 11
Oxacilina	(6) 16.7	(15) 20	(10) 0	(8) 12.5	(9) 11.1	(6) 16.7	(15) 20	(10) 0	(8) 12.5	(9) 11.1
Clindamicina	(0) -	(0) -	(0) -	(0) -	(7) 0	(0) -	(0) -	(0) -	(0) -	(7) 0
Cloranfenicol	(0) -	(2) 0	(1) 0	(0) 0	(4) 0	(0) -	(2) 0	(1) 0	(0) 0	(4) 0
Cefotaxima	(3) 0	(23) 0	(6) 0	(7) 0	(4) 25	(3) 0	(23) 0	(6) 0	(7) 0	(4) 25
Ceftriaxona	(13) 25	(12) 0	(14) 0	(5) 0	(6) 0	(13) 25	(12) 0	(14) 0	(5) 0	(6) 0
Vancomicina	(0) -	(0) -	(6) 0	(6) 0	(7) 0	(0) -	(0) -	(6) 0	(6) 0	(7) 0
Eritromicina	(1) 0	(29) 6.9	(14) 14.3	(6) 0	(9) 0	(1) 0	(29) 6.9	(14) 14.3	(6) 0	(9) 0
Trimetoprim Sulfa	(19) 21	(26) 15.4	(14) 14.3	(1) -	(1) 0	(19) 21	(26) 15.4	(14) 14.3	(1) -	(1) 0
Tetraciclina	(0) -	(0) -	(2) 0	(4) 0	(1) 0	(0) -	(0) -	(2) 0	(4) 0	(1) 0

Fuente : Boleta de Recolección de Datos.

* Oculares, esputo, abscesos en piel.

Cultivos Positivos: 92 PSA: 89

CUADRO # 10

Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus pneumoniae*
Aislado en Secreciones en los años de 1991 - 1995

Antimicrobiano	PSA	% R
Oxacilina	46	28.3
Clindamicina	7	0
Cloranfenicol	7	0
Cefotaxima	43	4.7
Ceftriaxona	50	8
Vancomicina	32	0
Eritromicina	43	4.7
Trimetoprim Sulfa	61	18
Tetraciclina	7	0

Fuente : Boleta de Recolección de Datos.

CUADRO # 11

Porcentaje de Resistencia por Servicio de *Streptococcus pneumoniae*
Aislado en Aspirado Traqueal, Líquido Pleural
y Secreciones en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	UTIA		UCIP		*Enc.M.		E. P.		E. Ad.		**UCIM		^Otros	
	PSA: 46	PSA: 46	PSA: 46	PSA: 34	PSA: 25	PSA: 21	PSA: 18	PSA: 70	PSA: 46	PSA: 46	PSA: 18	PSA: 70	PSA: 46	PSA: 70
Oxacilina	(39) 5.1	(26) 27	(14) 0	(13) 15	(12) 8.3	(9) 11.1	(35) 20	(39) 5.1	(26) 27	(14) 0	(13) 15	(12) 8.3	(9) 11.1	(35) 20
Clindamicina	(12) 0	(3) 66.6	(0) -	(4) 25	(1) 100	(3) 0	(4) 0	(12) 0	(3) 66.6	(0) -	(4) 25	(1) 100	(3) 0	(4) 0
Cloranfenicol	(4) 0	(5) 0	(2) 100	(3) 0	(1) 0	(2) 0	(4) 0	(4) 0	(5) 0	(2) 100	(3) 0	(1) 0	(2) 0	(4) 0
Cefotaxima	(20) 5	(28) 14	(1) 0	(18) 11	(7) 0	(10) 0	(30) 6.7	(20) 5	(28) 14	(1) 0	(18) 11	(7) 0	(10) 0	(30) 6.7
Ceftriaxona	(6) 1.7	(18) 0	(14) 7.1	(6) 16.7	(10) 10	(9) 0	(19) 0	(6) 1.7	(18) 0	(14) 7.1	(6) 16.7	(10) 10	(9) 0	(19) 0
Vancomicina	(19) 0	(9) 0	(9) 0	(7) 0	(5) 0	(4) 0	(18) 0	(19) 0	(9) 0	(9) 0	(7) 0	(5) 0	(4) 0	(18) 0
Eritromicina	(46) 2.2	(41) 4.9	(32) 0	(21) 4.8	(20) 0	(15) 0	(55) 5.4	(46) 2.2	(41) 4.9	(32) 0	(21) 4.8	(20) 0	(15) 0	(55) 5.4
Trimetoprim Sulfa	(24) 8.3	(29) 20	(13) 15	(17) 5.9	(14) 7.1	(8) 12.5	(44) 20	(24) 8.3	(29) 20	(13) 15	(17) 5.9	(14) 7.1	(8) 12.5	(44) 20
Tetraciclina	(4) 25	(1) 0	(1) 0	(4) 25	(1) 0	(0) -	(2) 0	(4) 25	(1) 0	(1) 0	(4) 25	(1) 0	(0) -	(2) 0

Fuente : Boleta de Recolección de datos.

* Encamamiento de Medicina ** Unidad de Cuidados Intermedios P.

^ Encamamiento Pediatría, Camillas, Observación.

CUADRO # 12

Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus pneumoniae*
en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	PSA	% R
Oxacilina	228	20.6
Clindamicina	46	10.9
Cloranfenicol	23	13
Cefotaxima	167	6.1
Ceftriaxona	108	3.7
Vancomicina	97	0
Eritromicina	344	4.1
Trimetoprim Sulfa	226	14.6
Tetraciclina	16	12.5

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

CUADRO # 13
Porcentaje de Resistencia por Servicios de *Streptococcus pyogenes*
Aislado en Hemocultivos y LCR en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	E. Ad. PSA: 6		E. P. PSA: 15		*Otros PSA: 18	
	PSA	%R	PSA	%R	PSA	%R
Penicilina	(3)	33.3	(7)	0	(4)	0
Oxacilina	(2)	0	(5)	0	(5)	20
Clindamicina	(0)	-	(1)	0	(2)	0
Cefotaxime	(0)	-	(3)	0	(1)	0
Eritromicina	(3)	0	(6)	0	(7)	0
Trimetoprim Sulfa	(3)	33.3	(3)	66.7	(3)	33.3

Fuente: Boleta de Recolección de datos.
 *Pisos de Medicina, UTIA, Séptico, otros.
 Cultivos Positivos: 39 PSA: 15

CUADRO # 14
Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus pyogenes*
Aislado en Hemocultivos y LCR en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	PSA	% R
Penicilina	14	7.1
Oxacilina	12	16.7
Clindamicina	3	0
Cefotaxima	4	0
Eritromicina	16	0
Trimetoprim Sulfa	9	45.5

Fuente : Boleta de Recolección de Datos.

CUADRO # 15
Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus pyogenes*
Aislado en Secreciones* en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	PSA	% R
Penicilina	30	13.3
Oxacilina	27	18.5
Clindamicina	15	13.3
Cefotaxima	16	18.7
Eritromicina	39	10.2
Tri.etoprim Sulfa	21	61.9

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.
 * Piel, Aspirado Traqueal, Orocultivos, otros.
 Cultivos Positivos: 760 PSA: 43

CUADRO # 16
Porcentaje de Resistencia por Servicio de *Streptococcus pyogenes*
Aislado en Secreciones en los años de 1991 -1995

Antimicrobiano	E. Ad. (5)		UTIA (14)		Otros* (24)	
	PSA	%R	PSA	%R	PSA	%R
Penicilina	(4)	0	(10)	10	(16)	23.1
Oxacilina	(1)	0	(11)	18.2	(15)	20
Clindamicina	(0)	-	(6)	33.3	(9)	0
Cefotaxima	(4)	25	(0)	-	(12)	16.7
Eritromicina	(1)	100	(14)	14.3	(24)	4.2
Trimetoprim Sulfa	(5)	80	(7)	71.4	(9)	55.6

Fuente: Boleta de Recolección de datos.
 *Otros: Camillas, C. P., Observación de Adultos, otros.

CUADRO # 17
 Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus pyogenes*
 en los años de 1991 - 1995

Antimicrobiano	PSA	% R
Penicilina	44	4.5
Oxacilina	39	17.9
Clindamicina	18	11.1
Cefotaxima	20	7.5
Eritromicina	55	7.3
Trimetoprim Sulfa	30	56.7
Tetraciclina	0	-

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

CUADRO # 18
 Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus faecalis*
 Aislado en Hemocultivos y L.C.R. en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	PSA	% R
Penicilina	39	33.3
Ampicilina	23	17.4
Ampicilina-sulbactam	2	0
Piperacilina	2	50
Gentamicina	8	25
Vancomicina	16	0
Ciprofloxacina	11	18.1
Trimetoprim Sulfa	34	62
Rifampicina	1	100

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.
 Cultivos Positivos: 56 PSA: 53

CUADRO # 19
 Porcentaje de Resistencia por Servicio de *Streptococcus faecalis*
 Aislados en Hemocultivos y LCR en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	E.P.		E. Ad.		*A. R.		Enc. M.		**Otros	
	PSA: 12	%R	PSA: 8	%R	PSA: 7	%R	PSA: 6	%R	PSA: 20	%R
Penicilina	(5)	40	(8)	25	(6)	0	(5)	20	(15)	60
Ampicilina	(7)	28.6	(4)	25	(3)	0	(3)	33.3	(6)	16.5
Ampicilina Sulbactam	(1)	0	(0)	-	(0)	-	(0)	-	(1)	0
Piperacilina	(0)	-	(0)	-	(2)	50	(0)	-	(0)	-
Gentamicina	(0)	-	(1)	100	(2)	0	(1)	0	(4)	25
Vancomicina	(3)	0	(0)	-	(1)	0	(0)	-	(12)	0
Ciprofloxacina	(2)	0	(1)	0	(0)	-	(1)	0	(7)	2.9
Trimetoprim Sulfa	(8)	75	(6)	83.3	(5)	40	(4)	75	(11)	45.4
Rifampicina	(0)	-	(0)	-	(0)	-	(0)	-	(1)	0

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

*Alto Riesgo **Camillas. UTIA.
 Cultivos Positivos: 57 PSA: 53

CUADRO # 20
Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus faecalis*
Aislado en Urocultivos en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	PSA	% R
Penicilina	31	41.9
Ampicilina	11	0
Ampicilina-sulbactam	3	0
Gentamicina	2	0
Estreptomocina	2	0
Vancomicina	13	0
Ciprofloxacina	11	18.2
Trimetoprim Sulfa	17	64.7

Fuente : Boleta de Recolección de Datos.
Cultivos Positivos: 45 PSA: 41

CUADRO # 21
Porcentaje de Resistencia por Servicio de *Streptococcus faecalis*
Aislado en Urocultivos en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	*Enc. Cir.		UTIA		Enc. M.		**Otros	
	PSA: 7	%R	PSA: 14	%R	PSA: 7	%R	PSA: 14	%R
Penicilina	(5)	60	(11)	45.4	(7)	0	(9)	55.6
Ampicilina	(3)	0	(0)	-	(4)	0	(4)	0
Ampicilina-sulbactam	(0)	-	(1)	0	(2)	0	(0)	-
Gentamicina	(0)	-	(0)	-	(2)	0	(0)	-
Estreptomocina	(0)	-	(2)	0	(0)	-	(0)	-
Vancomicina	(1)	0	(10)	0	(0)	-	(2)	0
Ciprofloxacina	(1)	0	(5)	0	(0)	-	(5)	40
Trimetoprim Sulfa	(3)	66.7	(3)	100	(5)	20	(6)	66.7

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

* Encamamiento de Cirugía **Otros: E. Adultos, Pisos de Pediatría, otros.

CUADRO # 22
Porcentaje de Resistencia por Año de *Streptococcus faecalis*
Aislado en Colecciones Abdominales en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	1991		1992		1993		1994		1995	
	PSA: 10	%R	PSA: 9	%R	PSA: 4	%R	PSA: 15	%R	PSA: 35	%R
Penicilina	(10)	60	(4)	75	(4)	75	(13)	46.1	(30)	46.7
Ampicilina	(3)	0	(6)	16.7	(1)	0	(5)	20	(3)	66.7
Ampicilina-sulbactam	(0)	-	(5)	0	(0)	-	(3)	66.7	(2)	100
Piperacilina	(1)	100	(0)	-	(0)	-	(0)	-	(0)	-
Gentamicina	(1)	0	(0)	-	(0)	-	(6)	33.3	(6)	66.7
Vancomicina	(2)	50	(0)	-	(0)	-	(17)	0	(21)	4.8
Ciprofloxacina	(0)	-	(0)	-	(0)	-	(1)	0	(17)	0
Trimetoprim Sulfa	(12)	33.3	(4)	50	(0)	-	(11)	27.3	(2)	100

Fuente : Boleta de Recolección de Datos.

Cultivos Positivos: 83 PSA: 73

CUADRO # 23
Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus faecalis*
Aislado en Colecciones Abdominales en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	PSA	% R
Penicilina	61	52.5
Ampicilina	18	22.2
Ampicilina-sulbactam	10	30
Piperacilina	1	100
Gentamicina	13	23.1
Vancomicina	40	5
Ciprofloxacina	18	0
Trimetoprim Sulfa	29	37.9

Fuente : Boleta de Recolección de Datos.

CUADRO # 24
Porcentaje de Resistencia por Año de *Streptococcus faecalis*
Aislado en Aspirado Traqueal en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	1991		1992		1993		1994		1995	
	PSA: 18	PSA: 5	PSA: 5	PSA: 5	PSA: 5	PSA: 15	PSA: 42	PSA: 42	PSA: 42	
	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	
Penicilina	(16) 6.2	(5) 100	(5) 60	(15) 40	(18) 61.1					
Ampicilina	(3) 0	(4) 50	(2) 50	(8) 37.5	(4) 0					
Ampicilina-sulbactam	(0) -	(4) 0	(0) -	(4) 0	(4) 0					
Piperacilina	(2) 100	(0) -	(0) -	(0) -	(0) -					
Gentamicina	(1) 0	(1) 0	(0) -	(6) 50	(2) 0					
Vancomicina	(2) 0	(0) -	(1) 100	(9) 0	(20) 5					
Ciprofloxacina	(0) -	(0) -	(0) -	(2) 0	(31) 19.4					
Trimetoprim Sulfa	(15) 33.3	(4) 25	(2) 100	(12) 50	(2) 0					

Fuente : Boleta de Recolección de Datos.
 Cultivos Positivos: 94 PSA: 85

CUADRO # 25
Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus faecalis*
Aislados en Aspirado Traqueal en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	PSA	% R
Penicilina	59	44.1
Ampicilina	21	28.6
Ampicilina-sulbactam	12	0
Piperacilina	2	100
Gentamicina	10	30
Vancomicina	32	6.25
Ciprofloxacina	33	18.1
Trimetoprim Sulfa	35	40

Fuente : Boleta de Recolección de Datos.

CUADRO # 26
Porcentaje de Resistencia por Año de *Streptococcus faecalis*
Aislado en Catéteres I.V. en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	1991		1992		1993		1994		1995	
	PSA: 12	PSA: 2	PSA: 2	PSA: 7	PSA: 18	PSA: 17	PSA: 17	PSA: 17	PSA: 17	
	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	
Penicilina	(12) 50	(1) 0	(4) 100	(18) 44.4	(8) 62.5					
Ampicilina	(2) 0	(0) -	(7) 42.8	(10) 50	(1) 0					
Ampicilina-sulbactam	(3) 33.3	(1) 0	(1) 100	(3) 66.7	(1) 0					
Gentamicina	(3) 66.7	(0) -	(1) 100	(2) 100	(1) 100					
Estreptomina	(1) 100	(0) -	(0) -	(0) -	(0) -					
Vancomicina	(0) -	(0) -	(3) 33.3	(10) 20	(10) 0					
Ciprofloxacina	(0) -	(0) -	(0) -	(3) 66.7	(13) 7.7					
Trimetoprim Sulfa	(12) 66.7	(2) 50	(2) 50	(16) 62.5	(0) -					

Fuente : Boleta de Recolección de Datos.
 Cultivos Positivos: 58 PSA: 56

CUADRO # 27
Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus faecalis*
Aislado en Catéteres I.V. en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	PSA	% R
Penicilina	43	53.5
Ampicilina	20	40
Ampicilina-Subatam	9	44.4
Gentamicina	7	85.7
Estreptomina	1	100
Vancomicina	23	13
Ciprofloxacina	16	23.1
Trimetoprim Sulfa	32	62.5

Fuente : Boleta de Recolección de Datos.

CUADRO # 28

Porcentaje de Resistencia por Año de *Streptococcus faecalis*
Aislado en Piel en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	1991		1992		1993		1994		1995	
	PSA: 176	PSA: 176	PSA: 87	PSA: 87	PSA: 104	PSA: 104	PSA: 176	PSA: 176	PSA: 259	PSA: 259
	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R				
Penicilina	(63) 27	(19) 42.1	(34) 61.8	(44) 45.5	(75) 53.3					
Ampicilina	(12) 0	(20) 15	(29) 24.1	(31) 22.6	(14) 14.2					
Ampicilina-sulbactam	(7) 14.3	(0) -	(0) -	(0) -	(0) -					
Piperacilina	(1) 100	(16) 6.2	(1) 100	(7) 28.6	(11) 18.2					
Gentamicina	(19) 42.1	(4) 25	(4) 25	(14) 64.3	(22) 23.7					
Estreptomina	(1) 0	(0) -	(0) -	(0) -	(0) -					
Vancomicina	(2) 50	(0) -	(9) 22.2	(31) 3.2	(61) 4.9					
Ciprofloxacina	(0) -	(0) -	(2) 0	(3) 0	(64) 7.8					
Trimetoprim Sulfa	(71) 25.4	(28) 75	(25) 88	(46) 34.8	(12) 25					

Fuente : Boleta de Recolección de Datos.
Cultivos Positivos: 334 PSA: 305

CUADRO # 29

Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus faecalis*
Aislado en Piel en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	PSA	% R
Penicilina	235	45.1
Ampicilina	106	17.9
Ampicilina-sulbactam	7	14.3
Piperacilina	36	19.4
Gentamicina	63	28.1
Estreptomina	1	0
Vancomicina	103	5.8
Ciprofloxacina	69	7.2
Trimetoprim Sulfa	182	44

Fuente : Boleta de Recolección de Datos.

CUADRO # 30

Porcentaje de Resistencia por Año de *Streptococcus faecalis*
Aislado en * Secreciones en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	1991		1992		1993		1994		1995	
	PSA: 34	PSA: 34	PSA: 27	PSA: 27	PSA: 20	PSA: 20	PSA: 17	PSA: 17	PSA: 52	PSA: 52
	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R				
Penicilina	(33) 26.1	(11) 45.5	(12) 58.3	(12) 50	(30) 53.3					
Ampicilina	(3) 0	(11) 11.1	(7) 0	(4) 25	(4) 25					
Ampicilina-sulbactam	(0) -	(9) 0	(0) -	(3) 66.7	(4) 25					
Piperacilina	(4) 25	(1) 0	(0) -	(0) -	(0) -					
Gentamicina	(6) 16.7	(1) 0	(1) 0	(6) 83.3	(6) 66.7					
Vancomicina	(2) 50	(0) -	(4) 0	(8) 25	(27) 11.1					
Ciprofloxacina	(0) -	(0) -	(2) 50	(1) 0	(20) 5					
Trimetoprim Sulfa	(24) 29.2	(15) 60	(9) 33.3	(12) 41.7	(4) 50					

Fuente : Boleta de Recolección de Datos.

* Vaginales, Pélvicas, esputos.

Cultivos Positivos: 176 PSA: 160

CUADRO # 31

Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus faecalis*
Aislado en Secreciones en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	PSA	% R
Penicilina	98	43.9
Ampicilina	38	10.5
Ampicilina-sulbactam	16	18.8
Piperacilina	5	20
Gentamicina	20	50
Vancomicina	41	14.6
Ciprofloxacina	23	21.7
Trimetoprim Sulfa	64	45.3

Fuente : Boleta de Recolección de Datos.

CUADRO # 32
Porcentaje de Resistencia por Servicios de Adultos de *Streptococcus faecalis*
Aislado de Colecciones Abdominales, Aspirado Traqueal, Catéteres I.V. y Secreciones
en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	Enc. Cir.		Enc. M.		E.		*Obs.		UTIA		**Otros	
	PSA: 141	PSA: 46	PSA: 63	PSA: 63	PSA: 78	PSA: 78	PSA: 143	PSA: 143	PSA: 92	PSA: 92	PSA: 92	PSA: 92
	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R
Penicilina	(63)	86	(34)	53	(46)	39	(57)	37	(106)	54	(57)	51
Ampicilina	(50)	28	(20)	15	(31)	16	(18)	6	(26)	19	(27)	7
Ampicilina-sulbactam	(23)	35	(14)	29	(16)	19	(6)	17	(8)	0	(7)	0
Piperacilina	(4)	50	(1)	0	(2)	0	(1)	0	(1)	100	(2)	0
Gentamicina	(35)	49	(4)	75	(15)	13	(14)	50	(15)	67	(13)	38
Estreptomina	(0)	-	(0)	-	(0)	-	(0)	-	(1)	0	(0)	-
Vancomicina	(49)	10	(17)	18	(18)	17	(39)	8	(87)	5	(16)	6
Ciprofloxacina	(27)	15	(7)	0	(15)	0	(25)	24	(50)	2	(13)	8
Trimetoprim Sulfa	(79)	58	(32)	22	(46)	41	(32)	34	(56)	38	(48)	50

Fuente : Boleta de Recolección de Datos.

* Observación de Ad. **Otros: Séptico, Ginecología, Pisos Obstetricia, Camillas, otros.
 Cultivos Positivos: 603 PSA:563

CUADRO # 33
Porcentaje de Resistencia por Servicios de Pediatría de *Streptococcus faecalis*
Aislado de Colecciones Abdominales, Aspirado Traqueal, Catéteres I.V. y Secreciones
en los años de 1991-1995

Antimicrobiano	E.		Enc.		R. N.		Ucip/Ucim		*Otros	
	PSA: 23	PSA: 23	PSA: 19	PSA: 19	PSA: 25	PSA: 25	PSA: 18	PSA: 18	PSA: 31	PSA: 31
	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R	PSA - %R						
Penicilina	(19)	37	(16)	50	(19)	37	(16)	63	(27)	41
Ampicilina	(3)	8	(8)	38	(8)	38	(6)	33	(9)	11
Ampicilina-sulbactam	(5)	0	(1)	100	(4)	0	(3)	33	(4)	25
Piperacilina	(0)	-	(0)	-	(0)	-	(2)	100	(2)	0
Gentamicina	(13)	8	(8)	75	(5)	0	(5)	40	(7)	43
Estreptomina	(0)	-	(0)	-	(1)	100	(0)	-	(0)	-
Vancomicina	(10)	10	(4)	0	(9)	22	(7)	29	(13)	0
Ciprofloxacina	(19)	73	(3)	0	(11)	18	(3)	33	(8)	25
Trimetoprim Sulfa	(33)	55	(15)	67	(13)	38	(13)	31	(15)	47

Fuente : Boleta de Recolección de Datos.

*Otros : HIR, C. P., Consulta Externa.

Cultivos Positivos: 139 PSA: 116

CUADRO # 34
Porcentaje Total de Resistencia de *Streptococcus faecalis*
en los años de 1991 - 1995

Antimicrobiano	PSA	% R
Penicilina	721	38.1
Ampicilina	257	18.3
Ampicilina-sulbactam	97	19.6
Piperacilina	19	26.3
Gentamicina	144	42.4
Estreptomina	4	25
Vancomicina	298	8.1
Ciprofloxacina	195	10.8
Trimetoprim Sulfa	419	49.2
Rifampicina	1	0

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

S. pneumoniae

En este estudio los datos de resistencia bacteriana a los antimicrobianos se distribuyeron dependiendo de: a) la fuente de donde se aisló el microorganismo, b) el servicio de procedencia, y, c) el año al que corresponde (en el caso de secreciones de neumococos y enterococos). Además se determinó el porcentaje de resistencia en base al número de cultivos a los cuales se les realizó pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (PSA) para cada uno de los antimicrobianos estudiados, y, es necesario enfatizar que no se tomó en cuenta la Concentración Inhibitoria Mínima (MIC) de los medicamentos, debido a que no están registrados en los libros donde se extrajo la información.

Se encontró que en los neumococos aislados de los Hemocultivos el 10.8% fueron resistentes a oxacilina, 10.2 % a eritromicina, 15% a trimetoprim sulfametoxazol y 10% a Clindamicina, no encontrándose resistencia a vancomicina, cloranfenicol, cefotaxima y ceftriaxona; sin embargo en los aislados de LCR fue el 4.6% resistentes a oxacilina, 33.3% a cloranfenicol, 4.3% a eritromicina y 13.6% a trimetoprim sulfametoxazol y no se encontró resistencia a clindamicina, cefotaxima, ceftriaxona, vancomicina y tetraciclina; lo anterior coincide con datos encontrados en estudios anteriores realizados en diversas partes del mundo (68) en los cuales ya se advertía resistencia de neumococos a los antimicrobianos, y se hace referencia especialmente a la penicilina, lo que influye directamente en el uso de esta droga como el medicamento de elección para este tipo de infecciones.

Así mismo se estudió la resistencia de neumococos aislados de secreciones, de las cuales predomina en frecuencia y en porcentaje de resistencia aspirado traqueal, seguido de secreción ocular, luego líquido pleural y por último otras secreciones (esputos, abscesos, catéteres, oído) lo cual concuerda con datos obtenidos anteriormente (70). Así encontramos que en aspirado traqueal hubo un incremento de resistencia a oxacilina de 7.7% en 1991, 15.4% en 1992, 33.3% en 1994 y bajó a 21.9% en 1995, esto constituye un aumento extraordinario en la resistencia de neumococos a oxacilina. En el líquido pleural no hubo resistencia, y en secreciones hubo un aumento, en el año 1991 16.7%, a 1992 20%, y en 1995 11.1% fueron resistentes a oxacilina, todo ello constituye en total 47% de neumococos aislados en este periodo complicando así el tratamiento de infecciones causadas por estas cepas, principalmente en meningitis por la deficiente penetración de casi todos los antimicrobianos en el LCR, por el gran inóculo de carga bacteriana y por datos de experimentación que indican que las infecciones bacterianas meníngeas son erradicadas de manera eficaz sólo si la concentración del antimicrobiano en el LCR es por lo menos 10 veces mayor que la Concentración Bactericida Mínima (78), además de que muchas de estas cepas son adquiridas en forma nosocomial, lo cual explicaría el por qué del mayor grado de resistencia en estas cepas al compararlo con cepas de origen más probablemente comunitario como L.C.R. y Hemocultivos.

Para clindamicina la resistencia en aspirado traqueal fue de una cepa (100%) en el año 1992 y 2 cepas (22%) en el año 1995, en líquido pleural 100% (1 cepa) fue resistente en

los cinco años, y no hubo resistencia en secreciones, sin embargo el número de cepas aisladas y con PSA es muy bajo, por lo que no podría determinarse con exactitud la resistencia a este fármaco, pues se hizo PSA a 46 de 389 cultivos aislados y el 10.9% fueron resistentes.

Para cloranfenicol se aisló una cepa resistente (50%) en el año 1991, en 1992 no hubo resistencia, en 1993 100% (una cepa) fue resistente y en 1995 no hubo resistencia, pero ya en otros estudios se advertía de la resistencia de algunas cepas al cloranfenicol (68), además son muy pocos los cultivos positivos con sensibilidad a este antimicrobiano.

Observamos también un incremento en la resistencia de neumococos a cefotaxima, así en aspirado traqueal en el año 1991 14.3% fueron resistentes, 15.4% en 1992 y 20% en 1994; en líquido pleural no hubo resistencia y 14.7% de secreciones fue resistente a cefotaxima. Ceftriaxona es en la actualidad un antimicrobiano muy utilizado por su amplio espectro, sin embargo también se observan ya cepas resistentes a éste, pues en aspirado traqueal encontramos un incremento en el año 1991 de 14.3% a 20% en 1994 (y en 1992 15.4%), no hubo resistencia en líquido pleural y una cepa fue resistente en 1991 en secreciones.

Para eritromicina ya se tienen datos de resistencia de neumococos, encontrando también en este estudio cepas resistentes, pues en aspirado traqueal en el año 1992 se obtuvo 4.9% y aumentó en 1993 y 1995 a 6.7%, no encontrándose resistencia en líquido pleural, y en secreciones se obtuvo 6.9% cepas resistentes en 1992 y 14.3 en 1993, lo que constituyó una advertencia en el uso de macrólidos para tratamiento de infecciones por neumococos, y una amenaza en el incremento de cepas resistentes.

El uso de trimetoprim sulfametoxazol para infecciones por neumococos debería someterse a evaluación debido al alto número de cepas resistentes, pues ya en estudios previos se señalaba neumococos resistentes a trimetoprim sulfametoxazol (68), en este estudio tenemos que en aspirado traqueal en el año 1991 hubo 7.4% de cepas resistentes, 15.1% en 1992, 37.5% en 1993 y 12.5% en 1994, y en 1995 no se hizo PSA a éste, en líquido pleural hubo en 1991 16.7% de cepas resistentes, y en secreciones encontramos 21% en 1991, 15.4% en 1992 y 14.3% en 1993.

Es difícil determinar la resistencia de los neumococos a tetraciclina en este estudio debido a que a muy pocos cultivos positivos se le realizó PSA para tetraciclina, así sólo en aspirados traqueales se encontró una cepa (50%) resistente en 1992 y una cepa (100%) en 1993, sin embargo hay datos que indican que muchas cepas de neumococos son ahora resistentes a la tetraciclina, pero existen compuestos de este grupo llamados gliciliclinas que son fuertemente activos contra neumococos, independientemente de su resistencia a la tetraciclina u otros antimicrobianos (68).

Es importante señalar que en el estudio en ninguna cepa se observó resistencia a vancomicina y tampoco se cuenta con datos de ello, por lo que podría utilizarse este antimicrobiano para infecciones de este tipo, sin embargo, sólo el preparado I.V. está disponible, por lo que su uso en infecciones locales es limitado (68).

S. pyogenes

A mediados del decenio de 1980 en Estados Unidos se produjo el resurgimiento de infecciones graves e invasoras por *Streptococcus beta hemolíticos del grupo A* (GABHS) y de Fiebre Reumática Aguda, secuela no supurada de las infecciones mencionadas (72,73); se han sugerido algunas explicaciones del por qué se produjo tal resurgimiento. Como la de que ocurrió un cambio sustancial en la susceptibilidad de estos estreptococos a los antimicrobianos de uso común. También se ha afirmado que hubo un número creciente de casos de ineficiencia de la penicilina contra las infecciones por GABHS, y que cuando menos algunos de estos fracasos se debieron a cepas penicilinorresistentes.

Es notorio en este estudio que en menos del 50% de cultivos positivos para *S. pyogenes* en Hemocultivos y L.C.R., y a un porcentaje mucho menor de secreciones se les realizó PSA, lo cual limita en gran medida los datos de resistencia antimicrobiana de este agente, sin embargo, encontramos que 9.1% de los hemocultivos son resistentes a penicilina, 11% a oxacilina y 44.4% lo son a trimetoprim sulfametoxazol, y es interesante observar que no hubo resistencia a clindamicina, cefotaxima, y especialmente a eritromicina, a la cual en 1958 Lowbury señaló haber aislado el primer germen resistente (74); pero no sucedió lo mismo con las secreciones, para las cuales 10.2% (4 cepas) presentaron resistencia a eritromicina, esto podría incrementar las recidivas de las infecciones por GABHS, en pacientes alérgicos a penicilina en los cuales se usa eritromicina como tratamiento alternativo. Así mismo se encontró que 13.3% de los cultivos de secreciones son resistentes a penicilina, esto disminuye las prioridades que tiene la penicilina como droga de elección para infecciones por GABHS; se encontró también en secreciones 18.5% de resistencia a oxacilina, 13.3% a clindamicina, 18.7% a cefotaxima, esto podría atribuirse, al igual que en otros países al uso indiscriminado de las cefalosporinas por su amplio espectro (52,53), así como también, estos datos denotan que también en Guatemala están apareciendo cepas resistentes, no sólo a antimicrobianos de uso común sino a otros agentes como lo son la clindamicina, cefotaxima, y a la oxacilina, advirtiendo un incremento de los mismos si no se toman medidas para evitarlo. Además la elevada resistencia a trimetoprim sulfametoxazol encontrada en secreciones (61.9%) se relaciona con datos de otros estudios, por ejemplo: en Boston, en 1972, 8.6% fueron resistentes (75) advirtiendo así la ineficacia de trimetoprim sulfametoxazol para erradicar GABHS de la porción superior de las vías respiratorias de un sujeto con faringitis estreptocócica aguda, y la ineficacia para prevenir Fiebre Reumática Aguda cuando el tratamiento se emprendía después de comenzar la faringitis estreptocócica como lo señalan otros estudios (76, 77). Estos datos obtenidos de una revisión deben alertarnos en dos sentidos: 1) Corroborar en forma prospectiva y con determinación de Concentraciones Inhibitorias Mínimas con tecnología estandarizada; y 2) Revisar probables errores en la metodología actualmente empleada.

S. faecalis

Los enterococos se han constituido en causas cada vez más prevalentes de infección en hospitales, tanto en adultos como en niños. La importancia de dichos gérmenes depende no sólo de la capacidad corroborada en cuanto a su patogenicidad, sino también de la aparición

rápida de diversas determinantes de resistencia a antimicrobianos por parte de ellos, con lo cual han surgido algunas cepas resistentes a varios agentes antimicrobianos (68).

En este estudio se encontró que en L.C.R. se aisló solamente 4 cepas, ninguna de las cuales presentó resistencia a los agentes antimicrobianos, sin embargo en hemocultivos se aislaron 52 cepas, se les hizo PSA a 49 cepas, de éstas 33.3% fueron resistentes a penicilina, 21% a ampicilina, 1 cepa (50%) a piperacilina, 40% a gentamicina, 25% a ciprofloxacina, 65% a trimetoprim sulfametoxazol y una cepa (100%) a rifampicina, comparado con los enterococos aislados de urocultivos vemos que presentaron resistencia a penicilina 41.9% y a trimetoprim sulfametoxazol 74.7%, lo que constituye altos porcentajes de resistencia de enterococos a los antimicrobianos, aunque es más alta la resistencia a trimetoprim sulfametoxazol y a penicilina que para gentamicina, pero esta es también elevada considerando que han sido repartados enterococos con altos niveles de resistencia a aminoglucósidos desde distintas partes del mundo con elevada frecuencia (58), y podría relacionarse esto con datos que indican la existencia de una enzima modificadora que volvía resistentes a dichos gérmenes contra todos los aminoglucósidos disponibles, excepto a la estreptomina (79), sin embargo por el reducido número de susceptibilidad antimicrobiana para este fármaco no se pudo determinar su porcentaje de resistencia, y así hacer dicha comparación. Es muy interesante observar el elevado porcentaje de resistencia de enterococos a trimetoprim sulfametoxazol si tomamos en cuenta que enterococos pueden ser resistentes a este antimicrobiano in vitro (80,81), pero no constituye una opción viable por la resistencia intrínseca a éste (68).

Al determinar el porcentaje de resistencia por servicio hospitalario de procedencia observamos que para penicilina fue levemente mayor la resistencia de enterococos aislados de urocultivos (40.6%) que en hemocultivos y L.C.R. (39.5%), mismos en los que también observamos que los servicios con más alto porcentaje de cepas resistentes fueron las emergencias, así: pediatría 40% y adultos 25% los cuales provienen de pacientes extrahospitalarios, posteriormente los servicios de medicina con 20%, haciendo énfasis en que el número de cultivos positivos con PSA es bastante bajo para todos los servicios, y el 60% de los aislados en otros servicios. En urocultivos fueron los servicios de Cirugía los de más alto porcentaje (60%), luego UTIA (Unidad de Terapia Intensiva de Adultos) con 45.4% y por último el 55.6% de los aislados de otros servicios, por lo que podría determinarse que los pacientes con cirugía son los que están mayormente afectados por este tipo de cepas resistentes a penicilina, aunque cabe mencionar que debe conocerse el tipo de cirugía que se les realizó.

También para ampicilina en los Hemocultivos y en L.C.R. fue más frecuente encontrar cepas resistentes en las emergencias, pues en pediatría son el 33.3% y en adultos el 25% (1 cepa), posteriormente los servicios de medicina con el 33.3%, y, de los aislados en otros servicios una de cada seis son resistentes, lo que corresponde al 16.5%; llama la atención que gentamicina, a pesar de que se usó poco, el 25% fueron resistentes (el 100% de la emergencia de adultos y 25% de otros servicios). Además encontramos que ciprofloxacina es una buena alternativa, ya que para hemocultivos y L.C.R. solamente una de cada once fueron resistentes, lo que constituye el 2.9% de los aislados en otros servicios, así como también mostró buena

actividad en urocultivos donde dos de cada cinco fueron resistentes en otros servicios, pero para los demás no mostró resistencia.

En cuanto al trimetoprim sulfametoxazol es importante enfatizar que la resistencia fue muy elevada en todos los servicios, pues en todas estaba arriba del 40% (a excepción de los servicios de encamamiento de medicina con 20%) lo que excluirá a este antimicrobiano como alternativa para tratamientos en infecciones por enterococos, ya que no ofrece buena actividad *in vitro* y hay datos que indican que aun obteniendo buenos resultados *in vitro*, no se obtiene clínicamente una evolución favorable.

Rifampicina es un antimicrobiano que no puede evaluarse en este estudio debido a que solamente se le hizo PSA para éste a una cepa, la cual fue reportada sensible, y en urocultivos no se utilizó.

Asimismo se obtuvo 334 cultivos positivos los cuales fueron aislados de piel, 94 de aspirado traqueal, 83 de colecciones abdominales, 58 de catéteres I.V. y 173 de secreción vaginal, pélvica, líquido pleural y otras secreciones, lo que constituye un creciente número de estas bacterias, y despierta preocupación el número de cepas que han presentado resistencia a diversos antimicrobianos, pues podemos observar en este estudio que el porcentaje de enterococos resistentes es bastante alto para los diversos tipos de secreciones, colocándose los aislados de catéteres los de mayor porcentaje de resistencia para todos los antimicrobianos estudiados.

Podemos definir entonces que los enterococos aislados de sitios no estériles presentan un elevado porcentaje de resistencia a penicilinas, pues en todos los cultivos la resistencia a penicilina está arriba del 40%. Para ampicilina varía mucho dependiendo del lugar anatómico donde se obtuvo la muestra, así va desde 10.5% en las obtenidas de abscesos, líquido pleural, vaginal, etc., hasta 40% de las obtenidas de catéteres I.V. lo cual representa un elevado número de cepas resistentes, sin embargo, llama la atención que en aspirado traqueal no se obtuvo cepas resistentes a ampicilina-sulbactam, pero éste se utilizó poco, y en colecciones abdominales alcanzó 30% de resistencia, y hasta 44.4% de cepas resistentes en catéteres I.V., lo que constituye un dato alarmante para el uso de ampicilina-sulbactam en pacientes de todos los servicios, pues se hacen cultivos de catéteres a diversos tipos de pacientes. Además observamos, aún en el grupo de las penicilinas que piperacilina se utilizó en pocas ocasiones, y que aún cuando fue así, para colecciones abdominales y aspirados traqueales la resistencia fue del 100%, en piel una de cada cuatro cepas fue resistente y en secreción vaginal, pélvica, absceso lo fue una de cada cinco, alcanzando así un elevado porcentaje de resistencia para este antimicrobiano y limitando en gran medida su uso en este tipo de infecciones, a la vez que alerta el apareamiento de nuevas cepas resistentes.

Al referirnos al uso de aminoglucósidos en el tratamiento de infecciones por enterococos encontramos que a los pocos años de empezarse a utilizar la penicilina más estreptomicina para controlar endocarditis por enterococos comenzaron a surgir cepas con resistencia de alto nivel a estreptomicina (79), y en los comienzos del decenio de 1970, las cepas de enterococos estudiadas eran susceptibles a gentamicina, pero a finales de ese

decenio empezaron a surgir cepas con alto nivel de resistencia a dicho antimicrobiano (alto grado de resistencia se refiere a MIC > 2000 microg./ml) (82), dicha resistencia fue causada por una enzima modificadora de la molécula del antimicrobiano que vuelve resistentes a todos los gérmenes contra todos los aminoglucósidos disponibles, excepto a la estreptomicina, situación que no es posible determinar en este estudio pues no se realizaron Concentraciones Inhibitorias Mínimas, todo esto es muy importante para enfocar los resultados obtenidos al respecto en este estudio, ya que se encontró un incrementado porcentaje de cepas resistentes en los distintos tipos de especímenes. así en catéteres I.V. hasta cuatro de cada cinco cepas (85.7%) fueron resistentes a gentamicina, en piel lo fueron dos de cada cinco cepas aisladas, en aspirado traqueal el 30%, en colecciones abdominales el 23.1% y en otras secreciones la mitad fueron resistentes a gentamicina; estreptomicina se usó poco, y solamente una cepa (100%) aislada de catéteres y una de secreciones fueron resistentes. lo que no da un dato real del porcentaje de resistencia que pueden haber adquirido los enterococos a este antimicrobiano. Sin embargo en este estudio vancomicina es el antimicrobiano con mayor actividad contra enterococos, pues la resistencia varía desde 5% en colecciones abdominales hasta 14.6% en otras secreciones, pudiendo utilizarse éste como tratamiento para cepas resistentes a aminoglucósidos u otros antimicrobianos. Además podemos considerar como buena alternativa de tratamiento a ciprofloxacina para pacientes que no estén en condiciones críticas y/o con infecciones intraabdominales donde no hubo resistencia a éste (en piel 7.2% de cepas resistentes), pero en pacientes críticamente enfermos debe evaluarse su uso ya que el porcentaje de resistencia varía desde 18.1% en aspirado traqueal hasta 23.1% en catéteres.

Trimetoprim sulfametoxazol no es una buena alternativa para tratar infecciones por enterococos, pues ya anteriormente se mencionó que pueden ser susceptibles a éste *in vitro*, pero se ha corroborado su ineficacia en modelos animales y en modelos clínicos en el tratamiento (80,81), encontramos así que hasta 62% de las aisladas de catéteres fueron resistentes, el resto estaban por arriba del 37% de cepas resistentes, por lo que es mejor no incluir a trimetoprim sulfametoxazol como opción viable para el tratamiento de infecciones por enterococos.

También podemos observar que es alarmante el incremento de cepas resistentes para la mayoría de los antimicrobianos a partir de 1991, a pesar de que varía considerablemente el número de cepas con PSA, así para colecciones abdominales de diez cepas el 60% fueron resistentes a penicilina en 1991 y lo fue el 46.7% (de 30 cepas) en 1995; para ampicilina de 16.7% cepas resistentes en 1992 aumentó a 66.7% en 1995; ampicilina-sulbactam 66.7% en 1994 a 100% en 1995%. Gentamicina muestra también un importante incremento en el porcentaje de cepas resistentes, de 1994 (33.3%) a 1995 (66.7%), vancomicina sólo en 1995 presentó cepas resistentes (4.8%) y trimetoprim sulfametoxazol aumentó de 33.3% en 1991 a 100% en 1995.

En aspirado traqueal el incremento fue más notable para penicilina y de 6.2% en 1991 aumentó a 61.1% en 1995, y ciprofloxacina para la que sólo en 1995 aparecieron cepas resistentes (19.4%).

En catéteres endovenosos es importante observar el incremento de cepas resistentes a penicilina: 50% en 1991 a 62.5% en 1995; gentamicina: 66.7% en 1991 a 100% en 1995; y trimetoprim sulfametoxazol: 66.7% en 1991, no aumentó pero su descenso fue mínimo en 1994 (62.5%) y en 1995 ya no se usó. En piel es particularmente importante el incremento de resistencia a penicilina: 27% en 1991 a 53.3% en 1995; gentamicina: 42.1% en 1991 a 64.3% en 1994 (23.7% en 1995), y ciprofloxacina para la que no se presentó resistencia sino hasta en 1995 con 7.8%. Y finalmente en secreciones el incremento de resistencia fue importante para casi todos los antimicrobianos, todo esto coincide con otros estudios y constituye una advertencia para todos los clínicos en el tratamiento de infecciones por enterococos, ya que amenaza con el apareamiento de nuevas cepas resistentes y hace más difícil la erradicación de enterococos, por lo que es importante tomar medidas severas al respecto.

Pudimos observar además que la resistencia de los enterococos a los antimicrobianos es mucho mayor en adultos que en niños, en los que se obtuvieron porcentajes mucho menores de resistencia para los diversos antimicrobianos. En adultos se obtuvo mayor porcentaje de cepas resistentes en UTIA y los servicios de cirugía, lo cual guarda relación estrecha con pacientes en condiciones críticas. También es importante observar el elevado número de cepas resistentes en los servicios de medicina interna y observación que podría relacionarse a estancia prolongada del paciente en el Hospital y/o uso previo de uno o más antimicrobianos. La emergencia llama particularmente la atención debido a que la mayoría de pacientes asisten por primera vez al centro asistencial y esto es alarmante debido a que refleja el apareamiento de cepas resistentes de enterococos en la comunidad, y aparentemente no han estado expuestos a riesgos de contraer infecciones por cepas resistentes de *Streptococcus faecalis*.

También en pediatría vemos que los mayores porcentajes de resistencia están en pacientes de cuidado intensivo e intermedio, tanto para niños mayores como para recién nacidos, lo que indica que estos pacientes tienen mayor riesgo de adquirir infecciones por enterococos resistentes y su tratamiento debe someterse a una rigurosa evaluación. Los pisos de pediatría comparten también un alto porcentaje de resistencia, advirtiendo así un incremento en la misma. En niños que se atienden en la emergencia el porcentaje de resistencia es mucho menor que en los adultos por lo que debemos velar para que estas cepas resistentes no se diseminen.

IX. CONCLUSIONES

1. *S. faecalis* fue el microorganismo que presentó mayor porcentaje de resistencia a penicilina, seguido de *S. pneumoniae* y por último *S. pyogenes*.
2. El mayor porcentaje de resistencia a trimetoprim sulfametoxazol lo obtuvo *S. pyogenes*, posteriormente *S. faecalis* y para *S. pneumoniae* la resistencia fue menor.
3. El porcentaje de resistencia para clindamicina, cefotaxima y eritromicina fue similar para *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*, no excediendo la diferencia entre estos del 3.2%, además dicha resistencia fue baja para ambos microorganismos.
4. El microorganismo con mayor porcentaje de resistencia a tetraciclina fue *S. pneumoniae*.
5. *S. pneumoniae* obtuvo mayor resistencia para cloranfenicol, en tanto que para ceftriaxona y cefotaxima fue menor el porcentaje de resistencia.
6. *S. faecalis* tiene alto porcentaje de resistencia a los aminoglucósidos, y especialmente a gentamicina y estreptomina.
7. La resistencia de los tres microorganismos estudiados fue mayor en pacientes de cuidado crítico, pues la resistencia fue más frecuente en los servicios de intensivo, tanto de niños como de adultos.
8. En *S. pneumoniae* aislados de sitios considerados estériles (sangre y L.C.R.) la tasa de resistencia a penicilina es baja, en contraste con las cepas aisladas de aspirado traqueal, consideradas potencialmente nosocomiales, que presentaron mayor porcentaje de resistencia para todos los antimicrobianos estudiados, en tanto que las cepas de *S. pyogenes* aisladas de secreciones fueron las que mayor porcentaje de resistencia presentaron, y en los enterococos se obtuvo mayor porcentaje de resistencia en los aislados de catéteres endovenosos.

X. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios de detección periódica de *Streptococcus* resistentes a los antimicrobianos.
2. Mantener informado al personal hospitalario, especialmente médicos infectólogos si se identifican cepas de *Streptococcus* resistentes.
3. Utilizar guantes y bata para la atención de pacientes en quienes se sospecha o se ha confirmado la existencia de infección por *Streptococcus*, y especialmente si se han identificado cepas resistentes.
4. Colocar a los pacientes infectados por *Streptococcus* resistentes en salas o cuartos aislados que compartan con pacientes infectados por el mismo microorganismo.
5. Iniciar un seguimiento estandarizado, en forma prospectiva para determinación de MIC, en cepas que se detecten como resistentes en el método de difusión en disco.
6. Colocar rutinariamente los siguientes discos para evaluar susceptibilidad: a) *S. pneumoniae*: clindamicina, eritromicina, trimetoprim sulfametoxazol, cloranfenicol, cefotaxima, ofloxacina y vancomicina, y especialmente oxacilina que es un predictor de la resistencia a penicilina; b) *S. pyogenes*: eritromicina, penicilina, cefadroxil, trimetoprim sulfametoxazol, clindamicina, ofloxacina y vancomicina; c) *S. faecalis*: ampicilina, ampicilina-sulbactam, gentamicina, piperacilina, imipenem y vancomicina, además es necesario tipificar a *S. faecalis* (diferenciar entre variedad *faecalis*, *durans* y *faecium*) ya que su patrón de susceptibilidad es diferente.

XI. RESUMEN

El presente estudio de Resistencia Bacteriana en *Streptococcus* fue elaborado con el fin de identificar la resistencia de los mismos a los antimicrobianos en el Hospital Roosevelt en los años de 1991 a 1995, incluyendo en el estudio *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. faecalis* e indicando el patrón de resistencia de cada uno de los microorganismos, y el mayor porcentaje de resistencia según el sitio anatómico de donde se obtuvo el espécimen y el servicio hospitalario de procedencia de los mismos.

Se realizó el estudio en forma descriptiva revisando los archivos de Microbiología del Hospital Roosevelt, determinándose la resistencia, tomando como base los halos de inhibición en mm. de las determinaciones hechas por el método de difusión en disco de Bauer y Kirby. Los porcentajes para decidir sobre susceptible o resistente fueron los recomendados por el NCCLSS de Estados Unidos.

Finalmente se concluyó que: 1) la resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina fue más baja en cepas aisladas de sitios considerados estériles (hemocultivos y L.C.R.) en contraste con las aisladas de aspirado traqueal, que son consideradas potencialmente nosocomiales, y que fueron las que con mayor frecuencia presentaron resistencia a todos los antimicrobianos estudiados; 2) existe baja resistencia de *S. pyogenes* a macrólidos, y el mayor porcentaje de cepas resistentes fueron las aisladas de secreciones; 3) existe elevada resistencia de *S. faecalis* a penicilina y aminoglicósidos, y fueron las cepas aisladas de catéteres I.V. las de más alto porcentaje de resistencia para todos los antimicrobianos estudiados; y 4) La resistencia de los tres microorganismos fue mayor en pacientes de cuidado crítico, es decir, en los servicios de intensivo de adultos y niños.

En base a los datos obtenidos se sugiere colocar rutinariamente para cada uno de los microorganismos estudiados discos específicos de antimicrobianos, así como mantener informado al personal hospitalario, y especialmente al que labora en el Departamento de Enfermedades Infecciosas, si se identifican cepas resistentes de *Streptococcus*, para poder tomar las precauciones necesarias.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Flackman RR., Washington JA. Streptococcus y related catalase-negative Gram-positive cocci. In Balows A., Hausler WJ, Herman KL, Isemberg HD., Shadomy HJ, eds. Manual of Clinical Microbiology, 4th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1991.
 2. Austrian R. 1976. The Quellung reaction a neglected microbiologic technique. Mt. Sinai Med. N.Y. 43: 699-709.
 3. Radetsky MS, Istre GR, Johansen TL et al., Lancet 1981; ii:771-3.
 4. Jacobs MR. Clin Infec Dis 1992; 15:119-127.
 5. Roberts RB., Streptococcus pneumoniae. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 2nd edition. New York, NY: John Wiley & Sons 1985:1142-1152.
 6. Flackman, RR., JF Padula, LG Tacker, EC Wortham, and BJ Sconyers, 1974. Presumptive Identification group A, B, and D Streptococci. Appl. Microbiol. 27:107-113.
 7. Jawetz E., Melnick, J.L., Adelberg, E.A., Brooks, G.F., Butel, J.S., and Ornston, L.N. Microbiologia Médica. 13a edición. México D.F. Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V. 1990.
 8. Deibel, R. H., and H. W. Seeley, Jr. 1974. Streptococcaceae, p. 490-509. In R. E. Buchanan and N. E. Gibbons (ed.), Bergey's manual of determinative bacteriology, 8th ed. The Williams & Wilkins Co., Baltimore.
 9. Schiffman G., Douglas RM., Bonner MJ., Robbins M., Austrian R., J Immunol Methods 1980; 33:133-144.
 10. Lund, E. 1959. Diagnosis of pneumococci by the optochin and bile test. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 47:308-315.
 11. Flackman, RR., and P. B. Smith. 1976. The Gram-positive cocci. Hum. Pathol. 7:187-194.
 12. Flackman, RR. 1977. Physiological differentiation of viridans Streptococci. J. Clin. Microbiol. 5:184-201.
 13. Feingold, D. S., M. L. Stagg, and L. J. Kunz, 1966. Extrarespiratory Streptococcal Infections. Importance of the various serologic groups. N. Engl. J. Med. 275:356-361.
- Flackman, RR. 1972. Recognition of group D streptococcal species of human origin by biochemical and physiological test. Appl. Microbiol. 23:1131-1139.
- Horivitz, R.A., and A. Von Graevenitz. 1977. A clinical study of the role of enterococci as sole agents of wound and tissue infection. Yale J. Biol. Med. 50:391-399.
- Flackman RR. 1973. Comparison of several laboratory media for presumptive identification of enterococci and group D streptococci. Appl. Microbiol. 26:138-145.
- Reynard AM: Chapter 4. Resistance to antibiotics. In: Drog Resistance & Selectivity. Mihich E(ed), Academic Press, New York, NY, 1973, p. 127.
- Levy SB: Microbial Resistance to antibiotics. An evolving and persistent problem. Lancet 2:83, July 10, 1982.
- Thonsberry C, McDougal LK: Ampicillin-resistant Haemophilus influenzae. 1. Incidence, mechanism, and detection. Postgrad Med 71:133, 1982.
- Weinstein RA, Kabins SA: Strategies for Prevention and control of multiple drug-resistant nosocomial infection. Am J Med 70:449, 1981.
- Datta N: Chapter 3. Transmissible antibiotic resistance. In: Current antibiotic Therapy, Geddes AM, Williams JD (eds), Churchill Livingstone, Edinburg, England, 1973, p. 31.
- Grieco MH: Antibiotic resistance. Med Clin North Am. 66: 25, 1981.
- Willets N: Sites and Systems for conjugal DNA transfer in bacteria. In: Molecular biology, Pathogenicity and Ecology of Bacterial Plasmids, Levy et al (ed), Plenum Press, New York, NY, 1981, p. 207.
- Gardner P: Antimicrobial drug therapy in pediatric practice. Ped Clin North AM 21: 617, 1974.
- Congreso Nacional de Enfermedades Infecciosas. Guatemala, agosto de 1996.
- Shope, JT. Medication Compliance. Pediatric Clinics N. Am. - 28(1):5-21. 1981.
- Wald ER. Haemophilus influenzae as a cause of acute otitis media. Pediatr Infec Dis J 1989;8 (Suppl):S28- S30.
- Smith AM., Klugman KP., Coffey TJ., Spratt BG. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37:1938-44.

29. Dogson PG., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 66, 8842-8846 (1989).
30. Hakenbeck R., et al., Antimicrob. Agents Chemoter. 17, 364-371 (1980).
31. Spratt BG., Handbook of Experimental Pharmacology. 91, 77-100 (1989).
32. Hakenbeck R., et al., J. Gen. Microbiol. 133, 755-760 (1987).
33. Bradley JS. and Connor JD., Pediatr. Infect. Dis. 10, 871-873 (1991).
34. Marton A., et al., J. Infect. Dis. 163, 542-548 (1981).
35. Tomasz, Alexander, El Desafío Mundial de los Neumococos Multirresistentes. Congreso Internacional de Enfermedades Infecciosas. Praga, República Checa, 26- de abril de 1994.
36. Hakenbeck R., Reichmann P., Sibold C., Evolution and Spread of beta-lactam resisti Streptococcus pneumoniae. Max-Planck-Inst für Molek Genetik, Imestr 73, D-141 Berlin DEU. KLIN-LABOR, 1994, Vol/Iss/pg. 40/3 (230- 235), ISSN: 0941-2131.
37. Friedland JR., Mc Cracken GH Jr. Drug Therapy: Management of infection caused antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae. Department of Pediatrics, Baragwan Hospital, P O Bertsham, Johannesburg 2013 ZAF. New-Engl- J-Med, 1994, Vol/Iss/pg. 331/6 (377-382), ISSN: 0028- 4793.
38. Kanavaki S., Karabela S., Marinis E., Legakis NJ. Antibiotic Resistance of Clinic Isolates of Streptococcus pneumoniae in Greece. Department of Microb., School Mdicine, University of Athens, M Asias 77, Athens 11527 GRC. J-CLIN-MICROBIO 1994. Vol/Iss/Pg. 32/12 (2056-3058). ISSN:0095-1137.
39. Lister PD. Multiply-resistant pneumococcus: Therapeutic problems in the managem of serious infections. Res Anti-infectives Biotechnology, Department of medic Microbiology, Creighton University School Medicine, 2500 California Plaza, Omaha NE 68178 USA. EUR-J-CLIN- MICROBIOL-DIS, Full Title: European Journal Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1995, Vol/Iss/Pg. 14/SUP. 1(S18-S25), ISSN: 0934-9723.
40. Privitera G. Penicillin Resistance among Streptococcus pneumoniae in Europe. Is Igiene/Medicina Preventiva, Universiti di Milano, Via F Sforza 35. 20122 Milan IT/ DIAGN-MICROBIOL-INFECT-DIS, 1994 Vol/Iss/Pg. 19/3 (157- 161) ISSN:0732-8893.
41. Dagan R., Yagupsky P., Goldbart A., Wasas A., Klugman K. Increasing prevalence of penicillin-resistance pneumococcal infections in children in southern Israel: Implications for future immunization policies. Pediatric Infectious Disease Unit, Soroka University Medical Center, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva 48101 ISR. PEDIATR-INFECT-DIS-J, 1994, Vol/Iss/Pg. 13/9 (782-786), ISSN:0891-3668.
42. Muñoz R., et al., Mol. Microbiol. 5, 2255-2260 (1991).
43. Dowson CG., et al., Antimicrob. Agents Chemoter. 38, 49- 53 (1994).
44. Catalán MJ., Fernández JM., Vázquez A., De Seijas EV., Suárez A., De Quirós JCLB Failure of Cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant Streptococcus pneumoniae. Servicio de Neurología Hospital Universitario San Carlos, Martín Lagos s/n, 28040, Madrid, ESP. CLIN-INFECT-DIS, 1994, Vol/Iss/Pg. 18/5 (766-769), ISSN: 1058-4838.
45. Klugman KP. Pneumococcal resistance to the third- generation cephalosporins: Clinical, laboratory and molecular aspects. Department of Medical Microbiology, University of the Witwatersrand, P O Box 1038, Johannesburg 2000 ZAF. INT-J-ANTIMICROB-AGENTS, 1994, Vol/Iss/Pg. 4/1 (63-67), ISSN: 0924-8579.
46. Rubinstein E., Rubinovitch B. Treatment of severe infections caused by penicillin-resistant pneumococci. Role of third generation cephalosporin. Infectious Disease Unit, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer 56621 ISR. INFECTION, 1994, Vol/Iss/Pg. 22/SUPPL. 3(S161- S166), ISSN:0300-8126.
47. Posters Científicos del Tercer Congreso Internacional de Macrólidos, Azálidos y Streptomycinas. Clarithromicina en Infecciones del Tracto Respiratorio. Lisboa, enero de 1996.
48. Michaels RH: Ampicillin-resistant Haemophilus in otitis media: Marginal comment. Am J Dis Chld 1981; 135:403- 405.
49. Howie VM., Ploussard JH: Efficacy of fixed combination antibiotics versus separate components in otitis media. Clin J Pediatr (Phila) 1972; 11:205-214.
50. Klein JO., Bluestone CD: Acute Otitis Media. Special Series: Management of Pediatric Infectious Disease in Office Practice. Pediatr Infect Dis 1982; 1:66-73.
51. Welby, PL., Keller DS., Tebas P., Storch GA. Resistant to penicillin and non-beta-lactam antibiotics of Streptococcus pneumoniae at a children's hospital. Department of Pediatrics, Washington Univ School of Medicine, St. Louis Children's Hospital, One Children's Place, St. Louis, MO 63110 USA. PEDIATR-INFECT-DIS-J, 1994, Vol/Iss/Pg. 13/4 (281-287), ISSN: 0891-3668.

52. Ellner JJ.: Management of acute and chronic respiratory tract infections. Am J Med 85(Suppl 3A):2-5, 1988.
53. VII Congreso Panamericano de Infectología. Infecciones Adquiridas en la Comunidad. Nuevas Estrategias Terapéuticas. Cartagena, Colombia-Mayo, 1995.
54. Brogden RN., Campoli-Richards DM.: Cefixime: A review of its antibacteriana activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs 38:524-550,1989.
55. Sepala H., Klaukka T., Lehtonen R., Nenonen E., Outpatient Use of Erythromicin: Lenk to Increased Erythromicin Resistance in Group A Streptococci. From the Antimicrobial Research Laboratory of the National Public Health Institute, Turku; and the Social Insurance Institution, Helsinki, Finlandia. July 1995.
56. Miyamoto Y., Takizaga K., Matsushima Y., Asai Y., Nakatsuka S., Stepwise acquisition of multiple drug resistance bi beta-hemolytic Streptococci and difference in resistance pattern by tipe. Antimicrobs Agents Chemoter 1978; 13:399-404.
57. Seppala H., Nissinen A., Harvinen H., Resistance to eritromicin in group A streptococci. N Engl J Med 1992; 326: 292-7.
58. Bass JW., Weisse ME., Plymyer MR., Murphy S., Eberly BJ. Decline of erithromicin resistance of group A beta- hemolytic Streptococci in Japan: Comparision with worldwide reports. Department of Pediatrics, Tripler Army Medical Center, P O Box 330, Honolulu, Hi 96859-5000 USA. ARCH- PEDIATR-ADOLESC-MED, 1994, Vol/Iss/Pg. 148/1 (67-71), ISSN: 1072-4710.
59. All Ballaa SR., Qadri SMH., Kambal AM., Saldin H., Qatary K. High level resistance to aminoglycosides in enterococci from Riyadh. Department of Medicine, King Khalid University Hospital, P O Box 7805 Riyadh 11472 SAU. ANN-SAUDI-MED, 1994, Vol/Iss/Pg. 14/4 (290-293), ISSN: 0256-4947.
60. Fontana R., Aldegheri M., Ligozzi M., López H., Satta G. Overproduction of penicillin-binding protein and high- level ampicillin resistance in Enterococcus faecium. Instituto di Microbiologia, Universita di Verona, Strada le Grazie, 8,37134 Verona ITA. ANTIMICROB-AGENTS- CHEMOTER, 1994, Vol/Iss/Pg. 38/9 (1980-1983), ISSN:0093- 4804.
61. Burney S., Landman D., Quale JM. Activity of cinafloxacin againts multidrug-resistant Enterococcus faecium. Department of Medical Microbiology, Baragwanath Hospital, University of the Witwatersrand, P O Box 1038, Johannesburg 2000 ZAF. EUR-J-CLIN-INFECT-DIS, 1994, Vol/Iss/Pg. 13/1 (82-85), ISSN: 0934-9723.
62. Schabeer DR., Culver DH., Gaynes RP. Majors tends in the microbial etiology of nosocomial infections. Am J Med 1991 (Suppl 3B); 72S-5S.
63. Federal Register. Center for Disease Control and Prevention. Preventing the spread of vancomicin resistance-repot from Hospital Infection Control Practical Advisory Committee. May, 17-1994.
64. Raja S., Chico G., Bass SN., Strozawski K., Biddle J. Household Transmission of Vancomicin Resistant Enterococcus faecium. Division of Infectious Diseases, Department of Medicin., and Department of Pathology, Saint Luke's Medical Center, Cleveland, Ohio; and the Hospital Infection Program Center, Center for Disease. Control and Prevention, Atlanta Georgia. CLIN-INFET-DIS. 1995; 21:1511-2.
65. Yamaguchi E., Valena F., Smith SM., Simmons A. Colonization pattern of vancomicin-resistant Enterococcus faecium. Am J Infect Control 1992; 22: 202-6.
66. Preventing the of vancomicin resistance-reprt from the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Fred Regist 17 May 1994; 25758-63.
67. Isenberg, Henry D. Clinical Microbiology Procedures Handbook. Long Island Jewish Medical Center, Long Island Campus for Albert Einsten College of Medicine, New Hyde Park, New York. Vol I, American Society for Microbiology Washington, D. C.
68. Schreiber, John R. MD. MPH., Goldman y Donald A. MD. Resistencia a Antimicrobianos. Clinicas Pediátricas de Norteamérica. Interamericana Mc. Graw Hill. 3/1995. México, D. F.
69. Spikra JS, Flacklam RR, Plikagtis BD, et al: Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in the United States, 1879- 1987. J Infect Dis 163: 1273, 1991.
70. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, et al: Emergence of droug-resistant pneumococcal infections in the United States. JAMA 271:1831, 1994.
71. Pollares R, Guidol f Linares J, et al: Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillyn-resistant pneumococci. N Engl J ed 317:18, 1987.
72. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, et al: Severe group A streptococcal infections ssociated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. N Engl J Med 321:1, 1989.
73. Veasy GL, Tany LY, Hill HR: Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. J Pediatr 124:9,1994.
74. Lowbury EJJ: Symposium on epidemiological risks of antibiotics: Hospital infections. Proc Riy Soc Med 51:807, 1958.

