



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA**

TESIS

**ESTUDIO DE LOS FENOTIPOS DE RESISTENCIA DE LOS AISLADOS
BACTERIANOS DE DIFERENTES MUESTRAS CLÍNICAS DEL
HOSPITAL REGIONAL ISSSTE, PUEBLA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIATURA EN QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

PRESENTAN

JESSICA RANGEL SÁMANO

NORA EVELYN RAMALES ROSENDO

DIRECTOR DE TESIS

MC. PATRICIA GUADALUPE SUÁREZ ALBORES



ASESORES

**QFB. GUADALUPE JIMÉNEZ
FLORES**

**MSP. CLAUDY LORENA
VILLAGRÁN PADILLA**

Puebla, Puebla. Febrero de 2016

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
I. INTRODUCCIÓN.....	2
II. MARCO TEÓRICO.....	3
1. MECANISMOS DE ACCIÓN.....	3
2. RESISTENCIA BACTERIANA Y FENOTIPO DE RESISTENCIA....	5
3. MECANISMOS DE RESISTENCIA.....	7
3.1. Betalactámicos.....	7
3.2. Glucopéptidos.....	8
3.3. Macrólidos/Lincosamidas/Estreptograminas.....	8
3.4. Tetraciclinas.....	9
3.5. Aminoglucósidos.....	10
3.6. Furanos.....	11
3.7. Oxazolidinonas.....	11
3.8. Rifampicinas.....	11
3.9. Quinolonas.....	11
3.10. Trimetoprim/Sulfametoxazol.....	12
III. MARCO DE REFERENCIA.....	13
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
V. JUSTIFICACIÓN.....	18
VI. OBJETIVOS.....	19
VII. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	20
VIII. MATERIALES Y METODOLOGÍA.....	21
IX. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	26
X. CONCLUSIONES.....	40
XI. BIBLIOGRAFÍA.....	41
XII. ANEXOS.....	44

RESUMEN

El incremento de la resistencia bacteriana es considerado un problema mundial de salud pública. Por lo cual, este trabajo tuvo por objetivo estudiar los fenotipos y los mecanismos de resistencia de cepas bacterianas aisladas de muestras clínicas diversas en el Hospital Regional ISSSTE, Puebla, en el periodo de enero a agosto de 2015, que permitirá adecuar el tratamiento antibiótico y reunir información para el seguimiento epidemiológico de las resistencias a nivel local.

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo durante el periodo de enero a agosto de 2015 en el Hospital Regional ISSSTE, Puebla, de los aislados bacterianos obtenidos de diversas muestras clínicas de pacientes provenientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI), servicios no UCI y consulta externa, con un total de 1136 aislados bacterianos. Las bacterias fueron identificadas y se les realizó antibiograma de manera automatizada a través del equipo Vitek® 2 Compact, mediante el cual se obtuvo el antibiograma y los mecanismos de resistencia de los aislados bacterianos. La información se resumió en un formato de datos de Excel y fue analizada con estadística convencional para la obtención de los fenotipos y mecanismos de resistencia de las principales bacterias aisladas.

Los fenotipos de resistencia presentados con mayor frecuencia fueron *S. epidermidis* resistente a oxacilina, *E. coli* resistente a ceftriaxona y ciprofloxacino, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* resistentes a ceftriaxona y *S. agalactiae* resistente a clindamicina. Los mecanismos de resistencia más frecuentes fueron: *Staphylococcus*, modificación de PBP; *Enterococcus*, modificación de topoisomerasas II y IV; *Streptococcus agalactiae*, modificación de ARNr 23S; enterobacterias, producción de BLEE y modificación de topoisomerasas II y IV; *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, modificación de topoisomerasas II y IV.

I. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la penicilina en 1928 por Alexander Fleming, y su aplicación en la práctica médica, fue uno de los principales avances en la historia de la medicina. Sin embargo, en la actualidad las infecciones bacterianas continúan siendo un importante problema sanitario, frecuentemente de difícil control. Esto se debe principalmente a que las bacterias tienen la capacidad de adaptarse a los cambios ambientales, incluso a ambientes hostiles. Gracias a esta capacidad, desarrollan distintos mecanismos que les permiten sobrevivir al ataque de los antibióticos.

La creación de nuevos antibióticos, el uso inadecuado por parte del paciente al no respetar la dosis o duración del tratamiento, prescripción innecesaria de antibióticos para infecciones virales, prescripción demasiado frecuente de antibióticos de amplio espectro en lugar de antibióticos específicos seleccionados mediante un diagnóstico más preciso y la automedicación, contribuyen al incremento de resistencia bacteriana presentándose en infecciones comunitarias, y sobre todo en infecciones adquiridas en los hospitales.

La resistencia bacteriana es un problema mundial que ha ido aumentando a pasos acelerados en los últimos años. Esto ha generado una preocupación no sólo en los organismos internacionales que regulan el uso de antibióticos y la resistencia a los mismos, sino también en los centros hospitalarios en donde la administración de antibióticos y el éxito terapéutico de los mismos son un problema que se vive a diario.

Una de las estrategias con mayor alcance, es la Estrategia Mundial de la Organización Mundial de la Salud para la Contención de la Resistencia a los Antimicrobianos, que tiene como objetivos principales retardar la aparición y disminuir la dispersión de los microorganismos resistentes a través de una serie de intervenciones. Sin embargo, es necesario reforzar medidas a nivel local.

II. MARCO TEÓRICO

La resistencia bacteriana es un tema amplio. El presente trabajo pretende resaltar dos perspectivas fundamentales: la resistencia bacteriana como un problema de salud pública actual y la resistencia bacteriana como una urgencia en la que se deben centrar esfuerzos a nivel local para hacer frente a este problema a través de medidas de contención^[6], tales como sistemas básicos de seguimiento y monitorización del problema^[24], siendo la comunicación de evidencias, el primer paso para la contención de la resistencia a los antimicrobianos^[16].

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos en los servicios de salud se asocia a un aumento de la morbilidad, la mortalidad, la estancia hospitalaria y los costos de la atención sanitaria^[23]. Por ello, se deben tomar diversas medidas para su control, ya que ésta reduce la efectividad de tratamientos establecidos por lo que se considera un grave problema de salud pública que demanda respuestas en los planos local, nacional y global, a través de la generación de información acerca del problema para cada una de las regiones y países^[5].

El análisis fenotípico es también una herramienta útil para el reconocimiento de las bacterias de alto riesgo que presentan elevada epidemividad y que pueden permanecer durante largos periodos en el ambiente hospitalario y con esto, modificar actuaciones ante situaciones de brotes^[2].

1. Mecanismos de acción

Los mecanismos por los que los antimicrobianos alteran el funcionamiento de los microorganismos son conocidos como mecanismos de acción. La Tabla 1 resume las principales familias de antimicrobianos de importancia clínica y sus mecanismos de acción. Estos antibióticos pueden ser bactericidas o bacteriostáticos, los primeros son agentes antimicrobianos que producen la muerte de los microorganismos responsables del proceso infeccioso, ejemplos de éstos son los betalactámicos, aminoglucósidos, rifampicina, vancomicina, polimixinas, fosfomicina, quinolonas y nitrofurantoínas; y los segundos son agentes antimicrobianos que bloquean el desarrollo y la multiplicación de las bacterias, pero no las lisan, por lo que, al retirar el antimicrobiano, su efecto es reversible. Éste es el caso de las tetraciclinas, sulfamidas, trimetoprim, cloranfenicol, macrólidos y lincosamidas^[15].

Tabla 1. Grupos de antimicrobianos y sus mecanismos de acción.

Mecanismo de acción	Grupos		Antimicrobianos representativos
Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana	Betalactámicos	Penicilinas	Naturales: penicilina G
			Resistentes a penicilinasas: oxacilina
			Aminopenicilinas: ampicilina
			Ureidopenicilinas: piperacilina
		Cefalosporinas	1ª generación: cefazolina 2ª generación: cefoxitina 3ª generación: ceftriaxona 4ª generación: cefepima
	Monobactámicos	Aztreonam	
Carbapenems	Meropenem, ertapenem		
Glucopéptidos		Vancomicina	
Inhibición de la síntesis proteica	Aminoglucósidos		Gentamicina, tobramicina, amikacina, estreptomina
	Estreptograminas		Quinupristina-Dalfopristina
	Lincosamidas		Clindamicina
	Macrólidos		Eritromicina (14 átomos de carbono)
	Oxazolidinonas		Linezolid
	Tetraciclinas		Tetraciclinas, tigeciclina
Alteración del metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos	Quinolonas		Ciprofloxacino, levofloxacino (3ª generación), moxifloxacino (4ª generación)
	Rifamicinas		Rifampicina
	Nitrofuranos		Nitrofurantoína

Bloqueo de la síntesis de factores metabólicos	Sulfonamidas		Trimetoprim-sulfametoxazol
Inhibición de betalactamasas	Inhibidores de betalactamasas		Sulbactam, tazobactam

Adaptada de *Tabla 1. Principales grupos de antimicrobianos y representantes de éstos*. Calvo, J. & Martínez, L. (2009) Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 27(1), pp.44–52 ^[1].

2. Resistencia bacteriana y fenotipo de resistencia

La resistencia exitosa de las bacterias a la acción de los antimicrobianos requiere la interrupción o la alteración de uno o más de los pasos esenciales para una acción antimicrobiana eficaz. Estas alteraciones o mecanismos de resistencia pueden aparecer de diversas maneras pero el resultado final es la pérdida parcial o completa de la eficacia antibiótica ^[8]. Entre los diferentes mecanismos de resistencia a los antimicrobianos que se describirán figuran tres mecanismos de resistencia principales (Tabla 2): modificación de la diana, producción de enzimas inactivadoras y alteración de la permeabilidad en la membrana.

Las bacterias poseen sistemas de transferencia de ADN extremadamente eficaces a un espectro de huéspedes muy amplio, a través de esta transferencia las bacterias pueden adquirir o expresar cierto tipo de resistencia:

- Resistencia intrínseca: es la resistencia a los antimicrobianos que es resultado del estado genético, estructural o fisiológico normal de un microorganismo. Es una característica natural y heredada en forma invariable que se asocia con la inmensa mayoría de las cepas que constituyen un grupo, un género o una especie de bacteria particular.
- Resistencia adquirida: es la resistencia a los antimicrobianos como resultado de la alteración fisiológica y la estructura de las células a causa de cambios en la composición genética habitual de un microorganismo ^[8]. Aparece por cambios puntuales en el ADN (mutación) o por la adquisición de éste (plásmidos, transposones, integrones).

- Fenotipo de resistencia: son las características observables de un agente bacteriano (género y especie) y la resistencia de éste a un determinado antibiótico ^[23].

Tabla 2. Familias de antimicrobianos y sus mecanismos de resistencia.

Familia de antimicrobianos	Mecanismo de resistencia
Betalactámicos	<ul style="list-style-type: none"> • Modificación de la diana • Producción de enzimas inactivadoras • Alteración de la permeabilidad en la membrana
Glucopéptidos	<ul style="list-style-type: none"> • Modificación de la diana
Aminoglucósidos	<ul style="list-style-type: none"> • Modificación de la diana • Producción de enzimas inactivadoras • Alteración de la permeabilidad en la membrana
Macrólidos/Lincosamidas/Estreptograminas	<ul style="list-style-type: none"> • Modificación de la diana • Producción de enzimas inactivadoras • Alteración de la permeabilidad en la membrana
Oxazolidinonas	<ul style="list-style-type: none"> • Modificaciones de la diana
Tetraciclinas	<ul style="list-style-type: none"> • Producción de enzimas inactivadoras • Alteración de la permeabilidad en la membrana
Quinolonas	<ul style="list-style-type: none"> • Modificación de la diana • Producción de enzimas inactivadoras • Alteración de la permeabilidad en la membrana
Rifampicinas	<ul style="list-style-type: none"> • Modificación de la diana
Furanos	<ul style="list-style-type: none"> • Producción de enzimas inactivadoras • Alteración de la permeabilidad en la membrana
Trimetoprim/Sulfametoxazol	<ul style="list-style-type: none"> • Modificación de la diana • Producción de enzimas inactivadoras

Tabla elaborada con fines didácticos para este proyecto. Rangel, J. & Ramales, N.E. (2015) Estudio de los fenotipos de resistencia de los aislados bacterianos de diferentes muestras clínicas del hospital regional ISSSTE, Puebla. Facultad de Ciencias Químicas, BUAP.

3. Mecanismos de resistencia

3.1. Betalactámicos

Alteraciones de la permeabilidad: la pérdida de porinas constituye un mecanismo inespecífico de resistencia que es común a penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos como cloranfenicol y tetraciclinas. Afecta de forma preferente a las bacterias gramnegativas. En bacterias grampositivas el péptidoglucano se encuentra muy cerca de la superficie celular, hallándose separado de ésta únicamente por las macromoléculas que configuran la cápsula. Por lo tanto, el antibiótico penetra con facilidad la capa externa de la membrana citoplasmática y las proteínas fijadoras de penicilinas (por sus siglas en inglés, PBP).

Producción de enzimas inactivadoras: las betalactamasas son un tipo de enzimas que reaccionan covalentemente con el núcleo betalactámico causando su hidrólisis y la correspondiente inactivación. Actualmente constituye el principal mecanismo de resistencia a los betalactámicos, sobre todo en las bacterias gramnegativas. Las betalactamasas son enzimas catalíticas de naturaleza proteica cuya producción está controlada por un gen cromosómico o transferido por plásmidos o transposones. Actúan rompiendo el enlace amídico del anillo betalactámico, previa unión al grupo carboxilo, con lo que éste pierde la capacidad de unirse a las PBP. El grado de resistencia que determinan se correlaciona con su concentración, afinidad por los diferentes betalactámicos y propiedades hidrolíticas. La producción de betalactamasas puede ser constitutiva (se producen siempre) o inducible (sólo en presencia de un betalactámico). En este sentido no todos los betalactámicos tienen el mismo poder de inducción, pudiendo ser desde poco a altamente inductores. En los microorganismos gramnegativos, las betalactamasas plasmídicas son constitutivas y su grado de producción está en relación con el número de copias del plásmido, mientras que en los estafilococos suelen ser inducibles.

Modificación de las dianas: producción bacteriana de PBP con baja afinidad por el betalactámico. Los betalactámicos deben unirse a las PBP para ejercer su efecto bactericida. Cambios a nivel de las PBP implican una pérdida de afinidad de los betalactámicos por ellas, con la consiguiente disminución de su actividad. Este mecanismo afecta fundamentalmente a cocos grampositivos.

Expresión de bombas de eliminación activa: los mecanismos de expulsión consisten en bombas de flujo, dependientes de energía, que bombean al antimicrobiano al exterior. Este mecanismo se ha demostrado en ciertos bacilos gramnegativos, especialmente en *P. aeruginosa*, operan tomando el antibiótico del espacio periplásmico y expulsándolo al exterior, con lo cual evitan que llegue a su sitio de acción. Este mecanismo es frecuentemente utilizado por las bacterias gramnegativas [21].

3.2. Glucopéptidos

La resistencia bacteriana se produce mediante la síntesis de proteínas de membrana sin capacidad de unión a estos antibióticos [10].

El mecanismo de resistencia a los glucopéptidos se basa en la modificación de la diana: el pentapéptido de la pared celular terminado en D-Ala-D-Ala cambia un aminoácido por otro diferente. El pentapéptido modificado (D-Ala-D-Lac o D-Ala-D-Ser) tiene una afinidad menor por los glucopéptidos. Esta capacidad para sintetizar y utilizar estos precursores modificados puede ser constitutiva o inducible por los glucopéptidos [4].

En *Enterococcus* se han descrito 8 fenotipos diferentes de resistencia adquirida. Los fenotipos VanA y VanB son los más frecuentes. El fenotipo VanA es de carácter inducible (por vancomicina y teicoplanina) y es el más frecuente entre los aislamientos clínicos de enterococos resistentes a la vancomicina. El fenotipo VanB es inducible por vancomicina [12]. Ambos fenotipos son inducibles y su resistencia es transferible [4].

3.3. Macrólidos/Lincosamidas/Estreptograminas

Los antibióticos de este grupo poseen mecanismos de acción y de resistencia muy relacionados. Se han descrito principalmente los siguientes mecanismos:

Modificación de la diana: éstas pueden consistir en mutaciones del ARNr 23S y/o proteínas ribosomales, o cambios en la secuencia de bases del ARNr 23S por la acción de metilasas codificadas por genes *erm* principalmente. La presencia de estos genes, confieren un fenotipo de resistencia denominado MLS_B, este fenotipo puede ser de expresión constitutiva o inducible (cMLSB o iMLSB).

Fenotipo cMLSB: resistencia constitutiva a la eritromicina (y demás macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono), a la clindamicina y a las estreptograminas B, presenta resistencia cruzada de alto nivel a todos los antimicrobianos del grupo MLS_B; fenotipo iMLSB (resistencia inducible a la eritromicina y sensibilidad a la clindamicina y a las estreptograminas B). Si bien estas cepas son resistentes a quinupristina, la resistencia no es cruzada con dalfopristina (estreptogramina A) y la sinergia de la asociación se mantiene; sin embargo, el efecto suele ser bacteriostático.

Bombas de expulsión activa: estas bombas están codificadas por diferentes genes, principalmente por *msr(A)*, de tipo plasmídico. Se presenta el fenotipo MS_B, con resistencia a la eritromicina, a otros macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono, a las estreptograminas B pero con sensibilidad a clindamicina (lincosamida).

Presencia de enzimas inactivadoras: la inactivación enzimática afecta sólo a antibióticos relacionados estructuralmente.

- a. Hidrólisis del anillo lactónico de los macrólidos, como consecuencia de la síntesis de estererasas o fosforilasas.
- b. Fenotipo de resistencia a la clindamicina con sensibilidad a la eritromicina y a la estreptogramina B, debido a la acción de enzimas lincosamida-nucleotidiltransferasas (codificadas por los genes *lnu*) que inactivan exclusivamente a las lincosamidas^{[10],[12],[22]}.

3.4. Tetraciclinas

Bombas de eflujo: a través del impedimento de acumulación intracelular de los antibióticos, reduciendo la entrada o aumentando la capacidad de los microorganismos para la eliminación del antibiótico mediante la producción de sistemas dependientes de energía que transportan el antibiótico desde el interior hasta el exterior celular.

Modificación de la diana: algunas bacterias son capaces de sintetizar proteínas que confieren protección ribosómica, impidiendo la unión de las tetraciclinas a su sitio de acción.

Inactivación biológica: mediante la producción de enzimas que alteren su estructura química^[10].

3.5. Aminoglucósidos

La resistencia a los aminoglucósidos puede ser natural o adquirida. Una forma de resistencia natural es la que se presenta en bacterias anaerobias estrictas, ya que la entrada de los aminoglucósidos a la célula es un proceso activo que precisa oxígeno.

La resistencia adquirida de una bacteria a los aminoglucósidos puede ser debida a tres mecanismos distintos: la disminución de la acumulación intracelular del antibiótico, las alteraciones de la diana y, la más frecuente, la inactivación enzimática del antibiótico por enzimas modificadoras de aminoglucósidos (EMA).

- 1) Disminución de la acumulación intracelular del antibiótico: puede deberse a alteraciones en la permeabilidad de la membrana, causada por varios factores, como son los cambios en las proteínas de membrana externa o a la presencia de bombas de expulsión activa [9].
- 2) Inactivación enzimática: las enzimas EMA catalizan la modificación covalente de grupos amino e hidroxilo de la molécula, generando modificaciones químicas que llevan al aminoglucósido a unirse débilmente a los ribosomas bacterianos. La resistencia por este mecanismo es cruzada entre los distintos aminoglucósidos [10]. En la Tabla 3 se muestran las principales enzimas inactivadoras de aminoglucósidos en el género *Staphylococcus*.
 - Aminoglucósido-Acetiltransferasa (AAC): acetila el grupo amino.
 - Aminoglucósido-Adeniltransferasa (ANT): adenila el grupo hidroxilo con una nucleotidiltransferasa.
 - Aminoglucósido-Fosfotransferasa (APH): fosforila el grupo hidroxilo.

Tabla 3. Fenotipos y enzimas inactivadoras de aminoglucósidos en el género *Staphylococcus* [12].

STR	GEN	TOB	AMK	KAN	NET	Enzima
S	S	S	S	S	S	–
S	R	R	R	R	R	AAC(6')-APH(2'')
S	S	S	S/R	R	S	APH(3')-III
S	S	R	S/R	R	S	ANT(4')-(4'')
R	S	S	S	S	S	ANT(6)
R	S	S	S/R	R	S	ANT(6)+APH(3')-III

STR: estreptomicina; GEN: gentamicina; TOB: tobramicina; AMK: amikacina; KAN: kanamicina; NET: netilmicina

- 3) Alteraciones de la diana: debidas a mutaciones puntuales o a la metilación del ARN 16S [9].

3.6. Furanos

La resistencia adquirida es rara. Ha sido descrita en aislamientos de *E. coli*. Puede existir resistencia cruzada con aminoglucósidos. Al igual que otros antibacterianos que atacan el ADN, la resistencia suele inducirse por vía cromosómica y se manifiesta por la ausencia de las enzimas y el aumento de la permeabilidad ^[10].

3.7. Oxazolidinonas

La resistencia al linezolid es actualmente poco frecuente y generalmente se observa en cepas de pacientes con tratamientos prolongados con este antimicrobiano.

Se han descrito tres tipos de resistencia a oxazolidinonas: a) mutaciones nucleotídicas en el dominio V del ARNr 23S (genes *rrm*) en los que los niveles de resistencia aumentan en función del número de copias del gen ARNr 23S afectadas; b) adquisición del gen *cfr* (diseminación de transposones o plásmidos) que codifica la producción de una metilasa ribosómica y que confiere resistencia a cinco clases de antimicrobianos (linezolid, los fenicoles, las pleuromutilinas, las lincosamidas y las estreptograminas A) y c) mutaciones en los genes que codifican las proteínas L3 y L4 de la subunidad ribosómica 50S, presentan resistencia cruzada al linezolid, los macrólidos y el cloranfenicol.

Puede ocurrir que en la misma cepa se den combinaciones simultáneas de estos mecanismos ^{[12],[22]}.

3.8. Rifampicinas

La aparición de resistencia se debe a una mutación en la zona central del gen que codifica la subunidad β de la ARN-polimerasa (*rpoB*), que es la diana de acción de este grupo de antimicrobianos ^[10].

3.9. Quinolonas

La resistencia a quinolonas es ocasionada por mutaciones en las subunidades de la ADN girasa (subunidades A o B). La resistencia a ciprofloxacino genera resistencia cruzada a otras fluoroquinolonas.

La resistencia por mutaciones de la ADN girasa es cromosómica y no transferible. Sin embargo, recientemente se han descrito 3 mecanismos de resistencia residente en plásmidos: proteínas de resistencia a quinolonas (Qnr) que protegen a la ADN girasa; la enzima modificante de aminoglucósidos Aac(6')-Ib-cr que acetila también las quinolonas (además de los aminoglucósidos) inactivándolas y finalmente, un sistema de eflujo a través de los genes *oqxAB* y el *qepA* que codifican bombas de expulsión activa. Todos estos genes plasmídicos determinan incrementos relativamente pequeños en la concentración mínima inhibitoria (CMI) de quinolonas, pero estos cambios pueden ser suficientes para facilitar la selección de mutantes con niveles más altos de resistencia.

En el caso de alteraciones de la diana, en microorganismos gramnegativos, la ADN girasa parece ser la primera diana para todas las quinolonas. Las alteraciones en la diana se concentran en una región de la enzima, denominada QRDR (quinolone resistance-determining region). Alteraciones en las regiones QRDR tanto de las dos subunidades de la ADN girasa como de las 2 de topoisomerasa IV van asociadas a un incremento en la CMI de todas las quinolonas [13],[7].

3.10. Trimetoprim/sulfametoxazol

La resistencia a sulfonamidas es producida ya sea por a) un aumento de la síntesis del ácido para-amino-benzoico (PABA); b) mutaciones en la enzima dihidropteroato sintetasa (enzima bacteriana que origina la incorporación del PABA en el ácido dihidropteroico, el precursor inmediato del ácido fólico, importante para la síntesis de ADN) y c) la existencia de enzimas alternativas codificadas en plásmidos que hacen inefectiva la acción de las sulfonamidas. La resistencia a las sulfonamidas es de tipo cruzada. El compuesto trimetoprim actúa en la etapa metabólica posterior al lugar de acción de las sulfonamidas, la dihidrofolato reductasa bacteriana. La resistencia puede ser cromosómica, por mutaciones en la enzima que hacen inefectiva la acción de trimetoprim o por hiperproducción de la misma enzima sin mutaciones; plasmídica (Factor R), por la expresión de enzimas alternativas codificadas en plásmidos, las que no son inhibidas por este compuesto, con capacidad de transmitirse de una célula a otra [10].

III. MARCO DE REFERENCIA

- I. Xochipa, L.M. presentó en el 2015 el proyecto de tesis “Aislamiento de cepas patógenas de diferentes muestras clínicas y su resistencia bacteriana”, en el cual se aislaron cepas patógenas de diferentes muestras clínicas de un hospital de tercer nivel en la ciudad de Puebla. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: durante el periodo de enero a agosto de 2014 se cultivaron 2690 muestras, obtenidas de pacientes ubicados en las diferentes áreas del hospital, de los cuales 549 fueron cultivos positivos. El 58.10% corresponden a bacterias gramnegativas, 41.89% a bacterias grampositivas. Los microorganismos que predominaron en los cultivos aislados fueron: enterobacterias 49%, *Pseudomonas* 8%, *Acinetobacter* con 1%, *Enterococcus* con 12%, *Staphylococcus aureus* con 12% y estafilococos coagulasa negativa con 17%. Las enterobacterias mostraron un 78% de resistencia a las penicilinas, un 66% de resistencia a las cefalosporinas y monobactámicos. Del grupo de los no fermentadores presentaron un porcentaje de resistencia de 91% a trimetoprim/sulfametoxazol y nitrofurantoína, 74% de resistencia a cefalosporinas y 73% a tetraciclinas. *Pseudomonas* presentó multirresistencia y es sensible en un 26% a cefepima. *Acinetobacter* también fue multirresistente. *Staphylococcus aureus* presentó resistencia en un 69% a penicilinas y se observó que es 100% sensible a oxazolidinonas (linezolid), glucopéptidos (vancomicina), nitrofurantoína y trimetoprim/sulfametoxazol. El grupo de estafilococos coagulasa negativa mostró una resistencia del 92% a penicilinas (bencilpenicilina y oxacilina), macrólidos (eritromicina) 66%, lincosamidas (clindamicina) 62% de resistencia, y es sensible a glucopéptidos (vancomicina) y oxazolidinonas (linezolid). *Enterococcus* presentó resistencia del 97% a lincosamidas (clindamicina), 83% a macrólidos (eritromicina), y 80% a quinupristina/dalfopristina y se mostró sensible a los glucopéptidos, oxazolidinonas, tigeciclina y nitrofurantoína ^[25].
- II. Osorio, R. y Alonso N.C. publicaron en 2015 el artículo “Prevalencia de la resistencia bacteriana en heridas quirúrgicas en el Hospital Central Militar” en el que determinaron mediante análisis estadístico si la prevalencia de la resistencia bacteriana

en el Hospital Central Militar era la misma que las documentadas en la literatura médica a nivel nacional e internacional, sus resultados reportaron lo siguiente: se aislaron 99 bacterias gramnegativas y 96 grampositivas, siendo las especies predominantes *S. aureus* con 35.38%, *E. coli* con 20%, *P. aeruginosa* con 10.7% y *K. pneumoniae* con 9.23%. En las bacterias grampositivas se reportó alta resistencia a la ampicilina y penicilina con 86.32%, eritromicina y oxacilina con 68.42%, cefazolina y levofloxacino con 67.37%, en cambio se observó mayor sensibilidad hacia vancomicina con 90.53%, linezolid con 89.47% y daptomicina con 86.32%. Mientras que las bacterias gramnegativas fueron resistentes a cefepime con 88.54%, ciprofloxacino con 80.21%, ampicilina con 75% y se observó mayor sensibilidad hacia meropenem con 80.21%, imipenen con 79.17%, ertapenem con 57.29% y gentamicina con 42.71%. Las bacterias aisladas mostraron resistencia a los antibióticos comúnmente usados y que se encuentran en el cuadro básico, este dato se presenta de igual manera en otras instituciones hospitalarias nacionales e internacionales, ^[14].

- III. Martínez, A.L. en el año 2014 presentó el proyecto de tesis “Determinación de la resistencia bacteriana de cepas patógenas aisladas en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Puebla durante el periodo de enero de 2012 a octubre de 2013”, de lo cual el 45% de los antibiogramas que se realizaron fueron para grampositivas y el 55% para gramnegativas. Los resultados mostraron en gramnegativas resistencia mayor al 60% a ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefazolina y trimetoprim/sulfametoxazol, por otra parte el menor porcentaje de resistencia para este grupo fue a ertapenem. En bacterias grampositivas la resistencia fue mayor a 60% en bencilpenicilina, oxacilina, eritromicina y clindamicina. Linezolid resultó ser el antibiótico con menor porcentaje de resistencia. Los estafilococos coagulasa negativa presentaron un porcentaje de resistencia mayor al obtenido por *Staphylococcus aureus* en la mayoría de los antibióticos ensayados excepto a levofloxacino, moxifloxacino, clindamicina y nitrofurantoína ^[11].
- IV. Suárez, T.B. et al. publicaron en 2014 el artículo: “Susceptibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia de *Escherichia coli* aisladas a partir de urocultivos en un

hospital de tercer nivel”, en el período del 1 al 31 de marzo del 2012, del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" en Cuba. El mayor porcentaje de muestras procedió del medio comunitario (84,7 %). Los mejores resultados de sensibilidad para este grupo estuvieron representados por nitrofurantoína (98,2 %), cloranfenicol (80,2 %) y ceftriaxona (83,8 %) y el grupo de las quinolonas con cifras entre 65 y 77 % mientras que las nosocomiales respondieron mejor *in vitro* a la amikacina y las piperacilina/tazobactam (90 %). Frente a betalactámicos, el mecanismo más frecuente en el medio comunitario, fueron las betalactamasas tipo OXA (deben su nombre a su capacidad de hidrolizar la oxacilina, también conocidas como oxacilinasas) y en el nosocomio las OXA y las betalactamasas de espectro extendido, indistintamente. La enzima ANT(2⁺) fue la más frecuente, tanto en el medio comunitario como en el nosocomio, con 18,9 y 25 %, respectivamente, con respecto a los aminoglucósidos. La nitrofurantoína ha demostrado ser, *in vitro*, un antibiótico potente frente a infecciones urinarias comunitarias por *E. coli* [20].

- V. De acuerdo con el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en un estudio realizado en Estados Unidos en 2013 llamado “Antibiotic resistance threats”, mostró que el 30% de los enterococos presentes en infecciones asociadas al cuidado de la salud son vancomicina resistentes. De este 30%, el 77% se refiere a *Enterococcus faecium* y el 9% a *Enterococcus faecalis*. El 11% de enterobacterias resistentes a carbapenems correspondió a *Klebsiella* spp. y el 2% a *E.coli*. Cerca del 63% de *Acinetobacter* fue considerado multirresistente. El 19% de las infecciones causadas por enterobacterias son productoras de betalactamasas de espectro extendido, el 23% correspondió a cepas de *Klebsiella* spp. productoras de estas enzimas, y el 14% a *E.coli*. En *Pseudomonas aeruginosa*, cerca del 13% de las infecciones causadas por esta bacteria, fueron multirresistentes [3].
- VI. Villalobos, A.P. et al. publicó en 2011 el artículo “Tendencias de los fenotipos de resistencia bacteriana en hospitales públicos y privados de alta complejidad de Colombia”, en el cual se consolidaron los registros de los aislamientos bacterianos y los fenotipos de resistencia bacteriana de los microorganismos asociados a infección o

colonización de diferentes muestras clínicas, obtenidos de pacientes atendidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y no UCI de 79 hospitales públicos y privados de alta complejidad en el período de enero de 2007 a diciembre de 2009. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: en los servicios no UCI se aisló con mayor frecuencia *Escherichia coli*, seguido de los aislamientos de *Staphylococcus aureus*. En la UCI, el microorganismo más frecuente también fue *E. coli*, y en segundo lugar en orden de frecuencia correspondió a *S. aureus* y *K. pneumoniae*. Se observó que los aislamientos de *Staphylococcus epidermidis* resistente a oxacilina (Sep-oxa), *S. aureus* resistente a oxacilina (Sau-oxa), *Enterobacter cloacae* resistente a cefotaxima (Eclo-ctx) y *Acinetobacter baumannii* resistente a imipenem (Aba-imp) fueron los fenotipos de mayor frecuencia en los servicios no UCI para los tres años de estudio. En las UCI, los fenotipos obtenidos con mayor frecuencia en los tres años de estudio fueron Sep-oxa, Eclo-ctx y Aba-imp ^[23].

- VII. Torres, C. y Cercenado, E. publicaron en 2010 en España el artículo “Lectura interpretada del antibiograma de cocos grampositivos”, en el que se mostraron los siguientes datos: El fenotipo de resistencia más frecuente en el género *Staphylococcus* incluye resistencia a penicilina y a ampicilina por producción de penicilinasas. Es también muy frecuente en *Staphylococcus* el fenotipo de resistencia a la meticilina (y a la oxacilina) por la adquisición del gen *mecA*. El fenotipo de resistencia a macrólidos más frecuente en *Staphylococcus* es el iMLS_B, y con menor frecuencia el fenotipo cMLS_B. Para los aminoglucósidos, el fenotipo sensible es el más frecuente en *Staphylococcus*. Entre los mecanismos de resistencia a aminoglucósidos, los más frecuentes son los mediados por las enzimas AAC(6’)-APH(2’’) y ANT(4’)(4’’) que se detectan principalmente en cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina ^[22].

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos en los servicios de salud se asocia a un aumento de la morbilidad, la mortalidad, la estancia hospitalaria y los costos de la atención sanitaria. Esto ha sido señalado como un factor de riesgo, principalmente en unidades de cuidados intensivos. Por ello, se deben tomar diversas medidas para su control, ya que ésta reduce la efectividad de tratamientos establecidos por lo que se considera un grave problema de salud pública que demanda respuestas en los planos local, nacional y global, a través de la generación de información acerca del problema para cada una de las regiones y países.

La prescripción y consumo inadecuado de antibióticos, la automedicación y la falta de apego al tratamiento por los pacientes, la falta de higiene y saneamiento deficiente, el control inadecuado de las infecciones en los hospitales y clínicas, la debilidad en los sistemas de vigilancia y monitorización de los antibióticos, la prevalencia de patrones de tratamiento incorrectos, pero institucionalizados son factores que contribuyen al incremento de la resistencia bacteriana.

Por tanto, este trabajo busca estudiar los fenotipos de resistencia de los aislamientos bacterianos de diferentes muestras clínicas del Hospital Regional ISSSTE, Puebla. Siendo esto útil para la deducción de los posibles mecanismos de resistencia que permite adecuar el tratamiento antibiótico y reunir información para el seguimiento epidemiológico de las resistencias a nivel local.

¿Cuáles son los fenotipos y los posibles mecanismos implicados en la resistencia de cepas bacterianas aisladas de muestras clínicas diversas de pacientes hospitalizados y ambulatorios del Hospital Regional ISSSTE, Puebla?

V. JUSTIFICACIÓN

A nivel mundial, la elevada incidencia de las infecciones nosocomiales hace necesario realizar estudios de resistencia bacteriana, justificando su monitoreo continuo.

La Estrategia Mundial de la OMS para la Contención de la Resistencia a los Antimicrobianos recomienda intervenciones para retrasar la aparición de resistencia a tales fármacos, así como reducir su diseminación; la vigilancia es el primer paso y la parte fundamental de esa estrategia.

Debido al aumento de la resistencia bacteriana en hospitales, es necesario reforzar los conocimientos acerca de los fenotipos de resistencia. La deducción del fenotipo de resistencia a partir del estudio de sensibilidad de los principales microorganismos causantes de infecciones en el Hospital Regional ISSSTE, Puebla, frente a diferentes familias de antibióticos permite inferir el posible mecanismo de resistencia implicado, redefinir la interpretación del antibiograma y a su vez favorecer el retraso en la aparición de microorganismos resistentes y, por tanto, disminuir su dispersión en el ambiente hospitalario y en la comunidad.

De esta manera, se puede establecer el perfil epidemiológico de las bacterias circulantes proporcionando resultados que permitan al médico reducir las recaídas en los pacientes asociadas a un tratamiento inadecuado y los gastos de hospitalización. Es por esto, que el presente trabajo pretende proporcionar información de la situación actual, como una herramienta primordial de contención de la resistencia bacteriana a través del estudio de los fenotipos y los probables mecanismos de resistencia involucrados para el seguimiento epidemiológico a nivel local.

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Estudiar los fenotipos y los posibles mecanismos de resistencia de cepas bacterianas aisladas de muestras clínicas diversas en el Hospital Regional ISSSTE, Puebla en el periodo de enero a agosto de 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar antibiogramas a las cepas bacterianas aisladas de muestras clínicas diversas, mediante la técnica semiautomatizada de pruebas por microdilución del sistema VITEK® 2 Compact.
- Determinar la frecuencia de los principales microorganismos aislados.
- Indicar los fenotipos y los posibles mecanismos de resistencia que se presentan con mayor frecuencia en las cepas bacterianas aisladas.
- Determinar el porcentaje de resistencia a las diferentes familias de los antibióticos evaluados de las cepas con mayor frecuencia.

VII. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

a. Tipo de estudio

Retrospectivo, observacional y descriptivo.

b. Universo de estudio

Cepas bacterianas aisladas en muestras de pacientes hospitalizados y ambulatorios de un hospital de tercer nivel.

c. Tamaño de muestra

1136 cepas bacterianas.

d. Sede y lugar del estudio

Hospital Regional ISSSTE, Puebla.

e. Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes que son derechohabientes del hospital.
- Muestras que hayan sido recolectadas adecuadamente.
- Muestras con cultivo bacteriano positivo.

Criterios de exclusión

- Muestras mal rotuladas.
- Muestras transportadas inadecuadamente o contaminadas.
- Cultivos bacterianos negativos.

f. Recursos humanos

p.Q.F.B. Jessica Rangel Sámano

p.Q.F.B. Nora Evelyn Ramales Rosendo

MC. Patricia Guadalupe Suárez Albores

MSP. Claudy Lorena Villagrán Padilla

Q.F.B. Guadalupe Jiménez Flores

g. Recursos financieros

Todo el material fue proporcionado por el Hospital Regional ISSSTE, Puebla.

h. Diseño estadístico

Estadística convencional.

VIII. MATERIALES Y METODOLOGÍA

Se analizaron todos los aislados bacterianos obtenidos de las diferentes muestras clínicas del Hospital Regional ISSSTE, Puebla de los siguientes servicios, clasificados en para este estudio en:

- a. Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)
- b. No UCI:
 - ✓ Nefrología
 - ✓ Ginecología
 - ✓ Ortopedia
 - ✓ Pediatría
 - ✓ UCIN
 - ✓ Urgencias
 - ✓ Oncología
 - ✓ Medicina interna
 - ✓ Cirugía general
 - ✓ Epidemiología
 - ✓ Urología
 - ✓ Otorrinolaringología.
 - ✓ Trasplantes
 - ✓ Angiología
- c. Consulta Externa

Tipos de muestras clínicas:

- ✓ Líquidos orgánicos
- ✓ Secreción/Heridas
- ✓ Punta de catéter
- ✓ Abscesos
- ✓ Expectoración/Lavado broncoalveolar
- ✓ Semen
- ✓ Exudados
- ✓ Orina
- ✓ Tejidos blandos

Material

- ✓ Tubos de ensayo de plástico
- ✓ Aplicadores de madera
- ✓ Pipetas automáticas
- ✓ Solución salina
- ✓ Cepas bacterianas patógenas aisladas de muestras clínicas

Equipos

- ✓ Vitek[®] 2 Compact
- ✓ Densicheck^{MT} plus



Figura 1. Equipo VITEK[®] 2 Compact



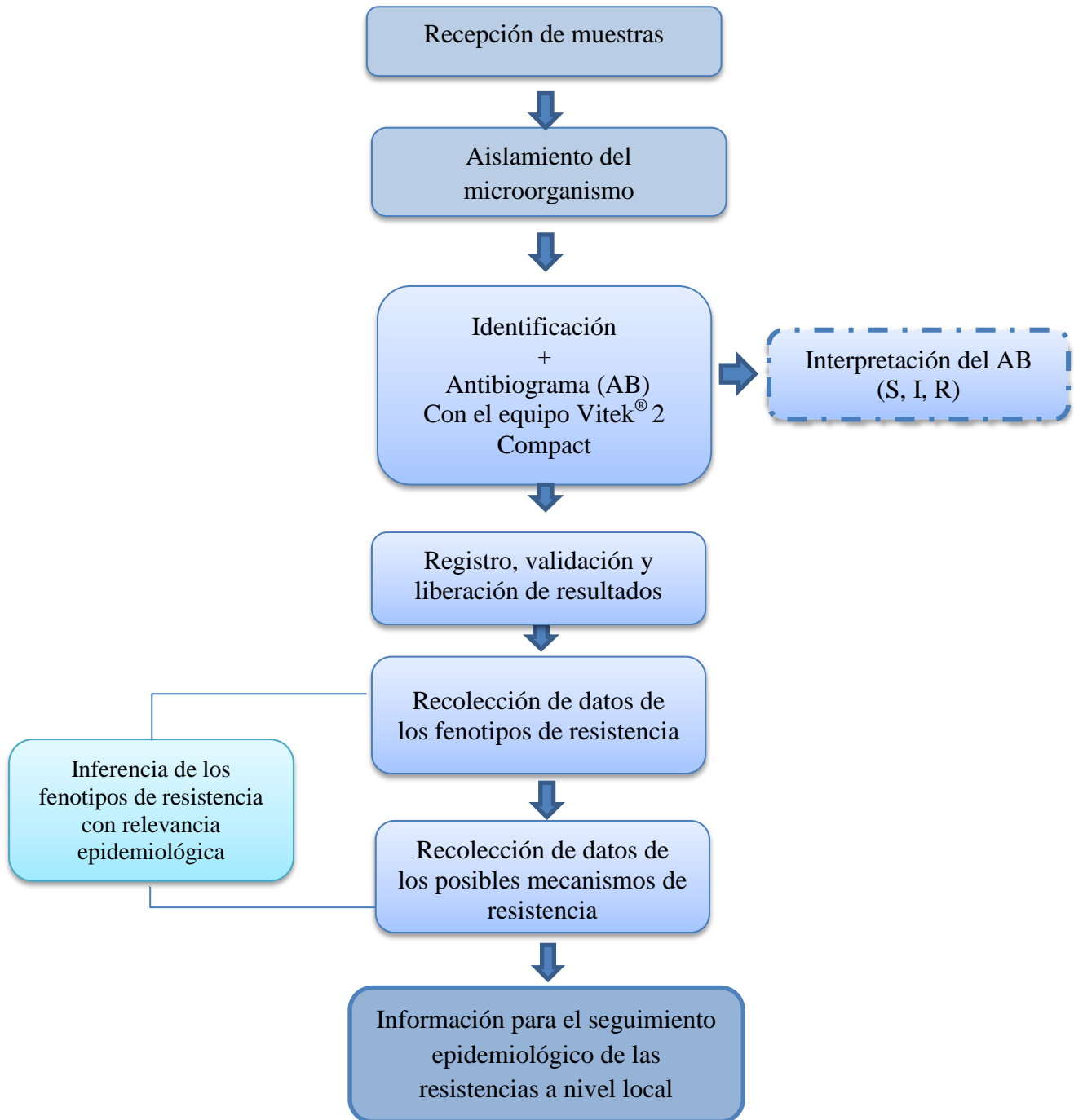
Figura 2. Tarjeta miniaturizada VITEK[®] 2 Compact para pruebas de susceptibilidad e identificación bacteriana

El equipo VITEK[®] 2 Compact (Figura 1) realiza los análisis de identificación y susceptibilidad supervisando continuamente el crecimiento y la actividad de los organismos en el interior de los pocillos de las tarjetas de test [18].

La identificación de las bacterias se basa en la inoculación de una suspensión de microorganismos en tarjetas (Figura 2) con determinados paneles de reacciones bioquímicas. La sensibilidad antimicrobiana se lleva a cabo en forma similar a través de tarjetas que contienen diluciones estandarizadas de distintos antibióticos correspondientes a los puntos de corte de sensibilidad establecidos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [17].

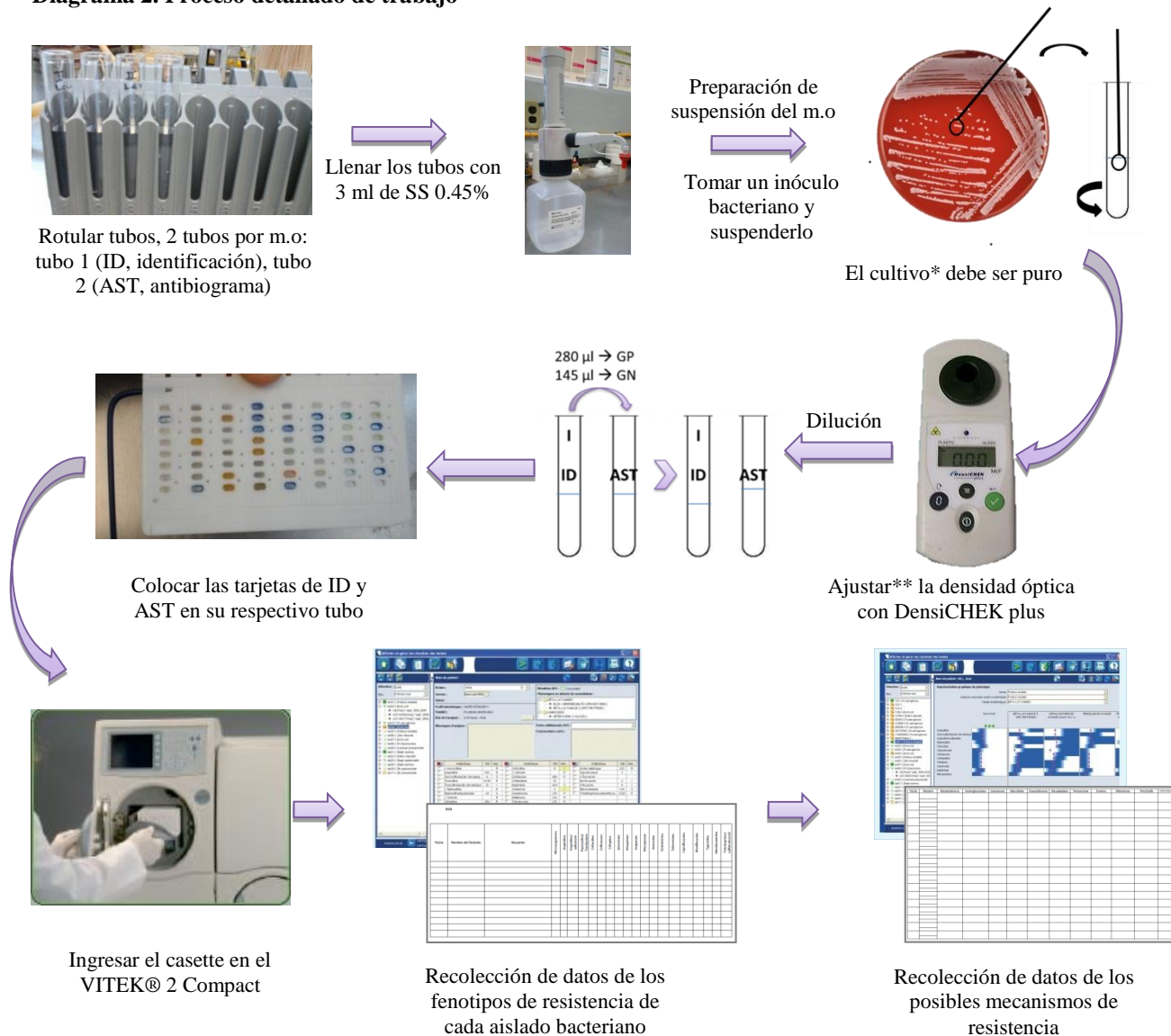
En el Diagrama 1 y Diagrama 2 se muestran los procesos de trabajo general y detallado, respectivamente.

Diagrama 1. Proceso general de trabajo



S: sensible; I: intermedio; R: resistente.

Diagrama 2. Proceso detallado de trabajo



m.o: microorganismo; SS: solución salina; GP: grampositivos; GN: gramnegativos

VITEK 2™ Compact -Guía Simple para el Usuario- Versión 1. Pág. 1-17 [19].

En las tablas 4 y 5 se muestran las condiciones necesarias para el procesamiento del cultivo. La Tabla 4 además, incluye los medios de cultivo utilizados en este proyecto de acuerdo a los recursos del laboratorio de microbiología del Hospital Regional ISSSTE, Puebla.

Tabla 4. *Características adecuadas del cultivo

Tarjeta	Medios de cultivo validados recomendados	Medios de cultivo utilizados	Edad recomendada del cultivo (h)	Condiciones de incubación
Bacilos gramnegativos (BGN)	Soya Tripticasa Sangre Columbia MacConkey CPS-ID3 (cromogénico)	MacConkey	18-24	35-37° C Aerobiosis
Cocos grampositivos (CGP)	Soya Tripticasa Sangre Columbia CPS-ID3 (cromogénico)	Sangre de camero	12-48	35-37° C Aerobiosis <i>Streptococcus</i> : 5-10 % CO ₂ (microaerofilia)

Adaptada de VITEK 2™ Compact -Guía Simple para el Usuario- Versión 1. Pág. 1-17 [19].

Tabla 5. **Ajuste de densidad óptica de acuerdo al microorganismo.

Organismo	Densidad (McF)
BGN	0.5-0.63
CGP	0.5-0.63

McF: Escala de McFarland

VITEK 2™ Compact -Guía Simple para el Usuario- Versión 1. Pág. 1-17 [19].

IX. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Durante el periodo de enero a agosto de 2015 se cultivaron 3449 muestras clínicas diversas, obtenidas de pacientes provenientes de diferentes áreas del Hospital Regional ISSSTE, Puebla, de los cuales, 1136 cultivos bacterianos (32.93%) fueron positivos.

Las diferentes muestras clínicas, se obtuvieron de pacientes atendidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI), no UCI y consulta externa, la Figura 3 representa el porcentaje de cultivos bacterianos positivos de acuerdo a cada servicio. Consulta externa es el servicio que refleja el mayor porcentaje, equivalente al 62%, los servicios de no UCI presentan un 34%, mientras que UCI es el servicio con menor porcentaje, correspondiente al 4%.

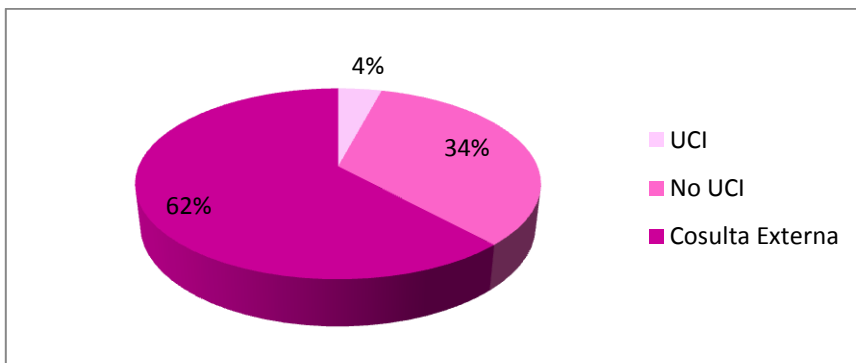


Figura 3. Porcentaje de cultivos positivos clasificados de acuerdo al servicio proveniente.

La figura 4 muestra el porcentaje de bacterias grampositivas y gramnegativas obtenidas de los cultivos positivos. El 69% de los microorganismos aislados fueron bacterias gramnegativas y el 31% restante, bacterias grampositivas.

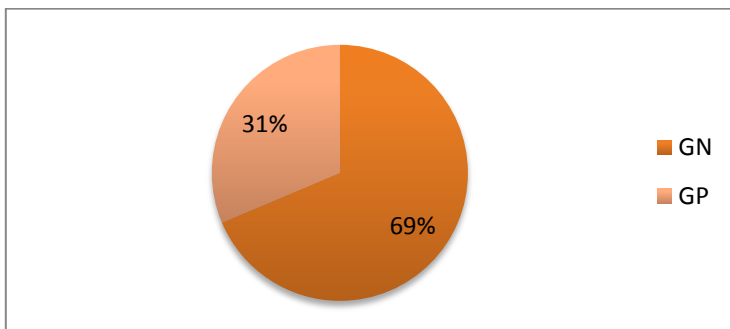


Figura 4. Porcentaje de microorganismos clasificado en bacterias gramnegativas (GN) y grampositivas (GP).

Xochipa, L.M, 2015 y Martínez, A.L, 2014 reportaron que el 58 y 55% de los microorganismos aislados fueron bacterias gramnegativas, y el 42 y 45% fueron bacterias grampositivas, respectivamente, con lo que se observan resultados similares a este trabajo en el que las gramnegativas fueron las mayormente aisladas.

En la figura 5 se muestran los microorganismos aislados con mayor frecuencia. El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* seguido de estafilococos coagulasa negativa (ECN), principalmente *Staphylococcus epidermidis*. La clasificación “Otras (Enterobacterias)” incluye principalmente a bacterias pertenecientes a los géneros *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Morganella* y *Citrobacter*.

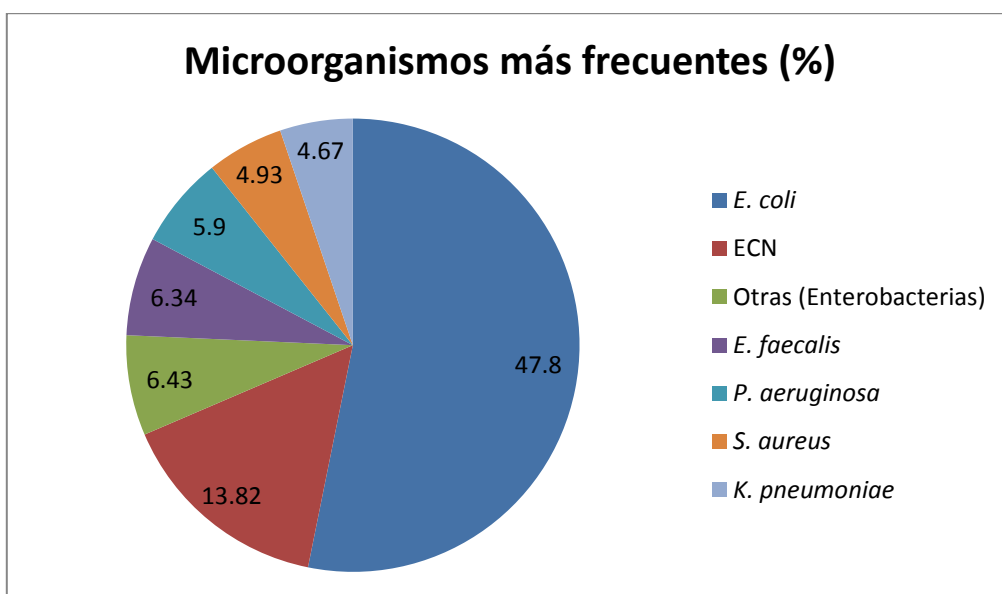


Figura 5. Microorganismos aislados con mayor frecuencia.

Osorio, R. y Alonso N.C. publicaron en 2015 el aislamiento de 195 bacterias de las cuales predominó *S. aureus* con 35.38%, siguiendo *E. coli* con 20%, *P. aeruginosa* con 10.7% y *K. pneumoniae* con 9.23%. Mientras que en este estudio, el microorganismo predominante fue *E. coli* con 47.8%, seguido de estafilococos coagulasa negativa con 13.82%, *S. aureus* con 4.93%, *Klebsiella pneumoniae* con 4.67% y *Pseudomonas aeruginosa* con 5.9%. La variación de los microorganismos más frecuentes en ambos estudios posiblemente se deba a la procedencia de las muestras, pues para Osorio, R. y Alonso N.C. el análisis de resistencia se

realizó sólo en heridas quirúrgicas infectadas (donde *S. aureus* es uno de los principales patógenos), y para este estudio se han englobado cultivos procedentes de diversas muestras clínicas.

Martínez A.L, señaló que el microorganismo más frecuente fue *E. coli* con 29.4%. En este proyecto *E. coli* representó el 47.8%, debido a que se incluyeron urocultivos, estudios que se presentaron con mayor demanda, en los que *E. coli* es el principal microorganismo aislado. Así mismo, Villalobos, A.P. et al. publicó que tanto para UCI como para los servicios no UCI, *E. coli* fue el microorganismo aislado con mayor frecuencia. La prevalencia de *E. coli* se muestra predominante tanto en el medio comunitario como hospitalario, es considerado como uno de los principales agentes causantes de infecciones del tracto urinario (una importante causa de sepsis nosocomial y la segunda en la consulta de asistencia médica comunitaria) [20]. Esta prevalencia se puede deber a múltiples factores como la falta de higiene y saneamiento deficiente en los centros hospitalarios, a la capacidad de esta bacteria para desarrollar patogenicidad y a que, generalmente, el tratamiento de las infecciones es empírico favoreciendo la resistencia bacteriana y el difícil control de las infecciones.

En la tabla 6 se resume el porcentaje de resistencia que presentaron los microorganismos grampositivos, gramnegativos y bacilos gramnegativos no fermentadores respectivamente. En los microorganismos grampositivos se obtuvo un porcentaje de resistencia mayor al 70% para antibióticos como bencilpenicilina, oxacilina, estreptomicina, eritromicina y clindamicina. Torres, C. y Cercenado publicaron que *Staphylococcus* presentó resistencia a penicilina, ampicilina y macrólidos. Por lo cual, cada vez se observa con mayor frecuencia la disminución de la efectividad de los betalactámicos, eritromicina y clindamicina para tratar infecciones producidas por estas bacterias. Por el contrario, linezolid fue el antibiótico que presentó menor porcentaje de resistencia y tigeciclina fue el fármaco al que no presentaron resistencia. Esto posiblemente se debe a que son dos de los fármacos más nuevos introducidos en la práctica clínica frente a grampositivos.

En el caso de las enterobacterias se observó una resistencia mayor a 60% en antibióticos como ampicilina/sulbactam y ciprofloxacino, ampicilina fue el fármaco con mayor porcentaje de resistencia (83.92%). La elevada resistencia a betalactámicos y quinolonas puede deberse a un abuso en la administración de estos fármacos. El menor porcentaje de resistencia se presentó en tigeciclina (8.88%) y carbapenémicos como ertapenem (1%) y meropenem (1.0%) siendo estos últimos antibióticos utilizados como último recurso en el tratamiento de infecciones por bacterias multirresistentes.

Respecto a los microorganismos no fermentadores se presentó un porcentaje de resistencia mayor al 70% en antibióticos como ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefazolina, ceftriaxona, tigeciclina, nitrofurantoína, trimetoprim/sulfametoxazol y aztreonam. Para el género *Pseudomonas* es común observar porcentajes elevados de resistencia debido a que presenta resistencia natural a diversos antibióticos, por otra parte, cefepima presentó el menor porcentaje de resistencia (39.19%) por lo que se considera como el antibiótico más eficaz para las infecciones causadas por este microorganismo.

Tabla 6. Porcentaje de resistencia de microorganismos grampositivos, gramnegativos y gramnegativos no fermentadores a diferentes antibióticos.

Grampositivos		Enterobacterias		No fermentadores
Antibiótico	% R	Antibiótico	% R	% R
Bencilpenicilina	74.15	Ampicilina	83.92	97.26
Ampicilina	74.15	Ampicilina/Sulbactam	69.79	95.89
Oxacilina	73.71	Piperacilina/Tazobactam	29.2	62.5
Gentamicina de alto nivel	63.48	Cefazolina	52.8	95.83
Estreptomina de alto nivel	71.3	Ceftriaxona	43.55	98.59
Gentamicina	46.7	Cefepima	41.67	39.19
Ciprofloxacino	60.06	Aztreonam	48.78	100
Levofloxacino	59.15	Ertapenem	1.01	-
Moxifloxacino	40.68	Meropenem	1	46.03
Eritromicina	78.12	Amikacina	14.12	40.58
Clindamicina	78.41	Gentamicina	36.53	45.83
Quinupristina/ Dalfopristina	26.27	Tobramicina	46.42	41.67
Linezolid	0.85	Ciprofloxacino	63.85	48.57
Vancomicina	4.26	Tigeciclina	8.88	91.67
Tetraciclina	48.31	Nitrofurantoína	33.43	97.18
Tigeciclina	0	Trimetoprim/ Sulfametoxazol	58.54	84.42
Nitrofurantoína	5.67	-	-	-
Rifampicina	3.3	-	-	-
Trimetoprim/ Sulfametoxazol	32.08	-	-	-

A pesar de que los betalactámicos son utilizados como tratamiento de primera línea en las infecciones contra microorganismos grampositivos y gramnegativos, en este estudio los porcentajes de resistencia presentados indican que esta familia de antibióticos ya no es una buena opción terapéutica en infecciones causadas por tales microorganismos.

Para la búsqueda de los fenotipos de resistencia más frecuentes, se seleccionaron los principales agentes bacterianos causantes de infecciones asociadas al cuidado de la salud. En UCI los fenotipos de resistencia más frecuentes fueron *Staphylococcus epidermidis* resistente

a oxacilina, *Escherichia coli* resistente a ceftriaxona, *E. coli* resistente a ciprofloxacino, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a ceftriaxona. En los servicios no UCI, *S. epidermidis* resistente a oxacilina, *Streptococcus agalactiae* resistente a clindamicina, *E. coli* resistente a ciprofloxacino, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* resistente a ceftriaxona fueron los fenotipos de resistencia observados más frecuentemente. En consulta externa, de manera muy similar a los servicios anteriores, *S. epidermidis* resistente a oxacilina, *Streptococcus agalactiae* resistente a clindamicina, *E. coli* resistente a ciprofloxacino y *P. aeruginosa* resistente a ceftriaxona fueron los más frecuentes (Tabla 7).

Tabla 7. Fenotipos de resistencia más frecuentes en los principales microorganismos aislados en los servicios UCI, no UCI y consulta externa.

UCI	No UCI	Consulta externa
Sep-Oxa	Sep-Oxa	Sep-Oxa
Eco-Cro	Sag-Cld	Sag-Cld
Eco-Cip	Eco-Cro	Eco-Cip
Kpn-Cro	Eco-Cip	Psa-Cro
Psa-Cro	Kpn-Cro	
	Psa-Cro	

Eco-Cip: *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino; Eco-Cro: *Escherichia coli* resistente a ceftriaxona; Kpn-Cro: *Klebsiella pneumoniae* resistente a ceftriaxona; Psa-Cro: *Pseudomonas aeruginosa* resistente a ceftriaxona; Sag-Cld: *Streptococcus agalactiae* resistente a clindamicina; Sep-Oxa: *Staphylococcus epidermidis* resistente a oxacilina.

En los tres servicios, se presentaron los fenotipos de resistencia Sep-Oxa, Eco-Cip y Psa-Cro como los más frecuentes.

La Organización Panamericana de la Salud muestra que en la región de las Américas hay una elevada resistencia de *E. coli* a las cefalosporinas de tercera generación y a las fluoroquinolonas. La resistencia de *K. pneumoniae* a las cefalosporinas de tercera generación también es elevada. En algunos entornos, hasta un 90% de las infecciones por *S. aureus* son resistentes a la meticilina, lo cual significa que el tratamiento con los antibióticos habituales no funciona ^[24]. En este estudio se observó que la especie que presenta mayor resistencia a meticilina es *S. epidermidis* (89.5%), mientras que sólo el 48.21% de *S. aureus* son meticilina resistentes. En cuanto a las dos enterobacterias más frecuentes, *E. coli* y *K. pneumoniae*, los resultados son similares ya que presentan una elevada resistencia a cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas. Para *Streptococcus agalactiae*, la literatura reporta dos

esquemas de profilaxis antibiótica: el uso de ampicilina en el que no se ha observado resistencia, y el uso de clindamicina en los que se ha visto una resistencia de hasta el 15%. En nuestra experiencia, ampicilina se mantiene sensible y existe resistencia a clindamicina del 100%, por lo que ampicilina es la mejor elección terapéutica.

A continuación, se muestran los resultados de los mecanismos de resistencia más frecuentes, obtenidos a través del análisis bioquímico realizado por el equipo Vitek 2 Compact de los microorganismos aislados.

En *Staphylococcus aureus*, los mecanismos de resistencia más frecuentes (figura 6) fueron la modificación de la diana y la producción de enzimas inactivadoras. La primera incluye la modificación de PBP que afecta a betalactámicos, la modificación de topoisomerasas II y IV que ataca a las quinolonas y la modificación del ARNr 23S que resulta en la resistencia del grupo de los macrólidos/lincosamidas/estreptograminas B (MLS_B); mientras que las enzimas modificadoras de aminoglucósidos (EMA) más frecuentes fueron APH(3')-III que afecta a la amikacina y kanamicina, y ANT(4')(4'') que actúa sobre los antimicrobianos mencionados anteriormente, además de la tobramicina. Para los estafilococos coagulasa negativa (figura 7), los mecanismos de resistencia fueron los mismos que para *S. aureus*, excepto que la EMA más frecuente fue la enzima bifuncional APH(2'')+AAC(6') que crea resistencia a la mayoría de aminoglucósidos, excepto a estreptomina.

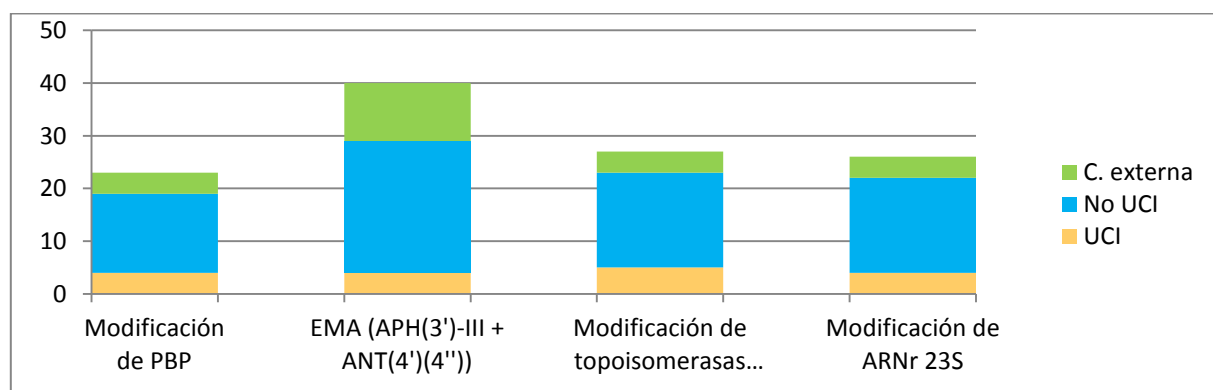


Figura 6. Mecanismos de resistencia más frecuentes en *Staphylococcus aureus*.

El mecanismo de resistencia más frecuente en unidad de cuidados intensivos es modificación de topoisomerasas, no obstante para los servicios de consulta externa y No UCI el mecanismo que se presenta con mayor frecuencia es mediante las enzimas modificadoras de aminoglucósidos que involucra a la enzima APH(3')-III+ANT(4')(4'').

Torres, C. y Cercenado, E. publicaron en 2010 como mecanismos de resistencia más frecuentes para *Staphylococcus* la producción de penicilinasas, modificación de ARNr 23S y la producción de EMA AAC(6')-APH(2'') y ANT(4')(4''). A diferencia de lo anterior, este estudio reveló para el mismo género, la modificación de PBP como mecanismo de resistencia más frecuente, la modificación de ARNr 23S y la producción de EMA son resultados que se observaron de manera muy similar.

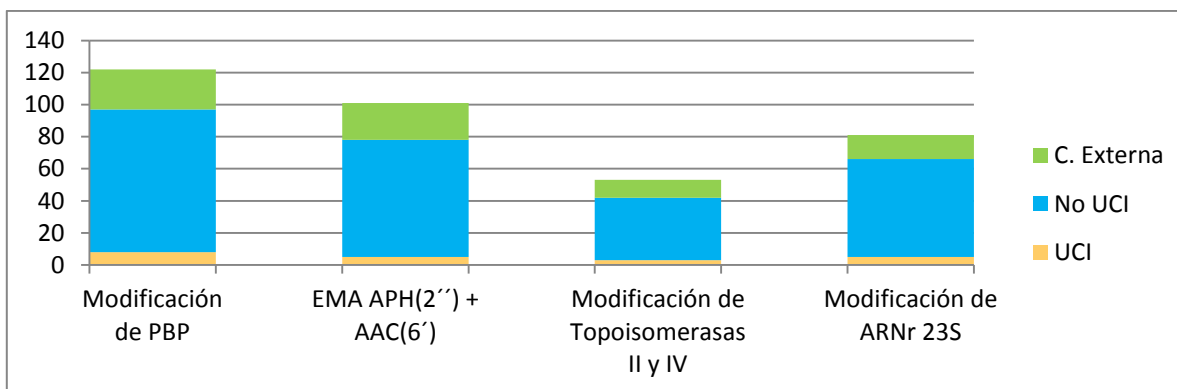


Figura 7. Mecanismos de resistencia más frecuentes en estafilococos coagulasa negativa.

El mecanismo que se presenta con mayor frecuencia en los servicios de consulta externa, UCI y No UCI es modificación de PBP.

Para el género *Enterococcus* la figura 8 muestra los resultados de los mecanismos de resistencia que presentó *Enterococcus faecalis*. Los mecanismos fueron la producción de penicilinasa adquirida, de las enzimas ANT (6) y ANT (3'') afectando a estreptomicina y gentamicina y la modificación de las topoisomerasas II y IV.

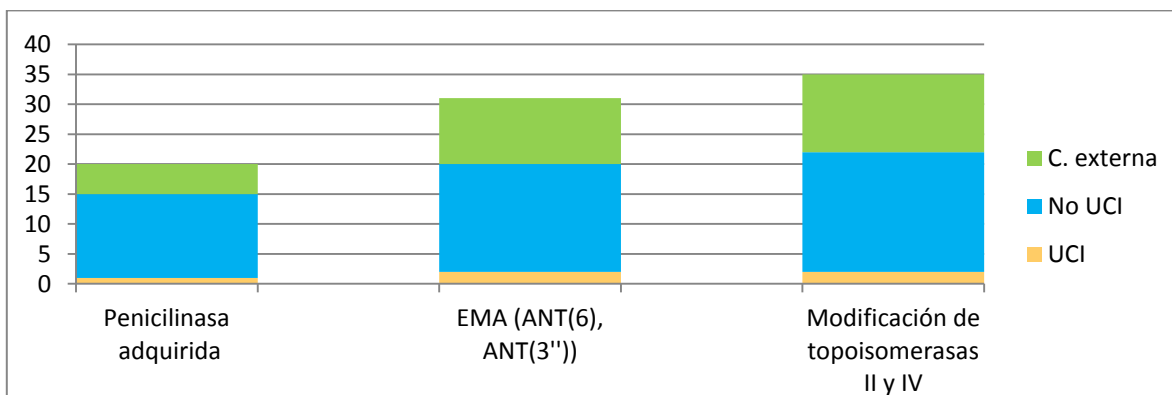


Figura 8. Mecanismos de resistencia de *E. faecalis*.

El mecanismo que se presenta con mayor frecuencia tanto en consulta externa como en No UCI, es modificación de topoisomerasas II y IV, en UCI los valores se mantienen en cifras muy similares.

En otras especies de enterococos, como lo son *E. faecium* y *E. gallinarum*, los principales mecanismos de resistencia son los que se muestran en el figura 9. La EMA más frecuente fue ANT(6')+APH(3')-III que provoca la resistencia de alto nivel a estreptomicina y kanamicina, mientras que los otros mecanismos de resistencia son modificaciones de la diana que afectan a diversos antimicrobianos como se muestra en el Anexo 1.

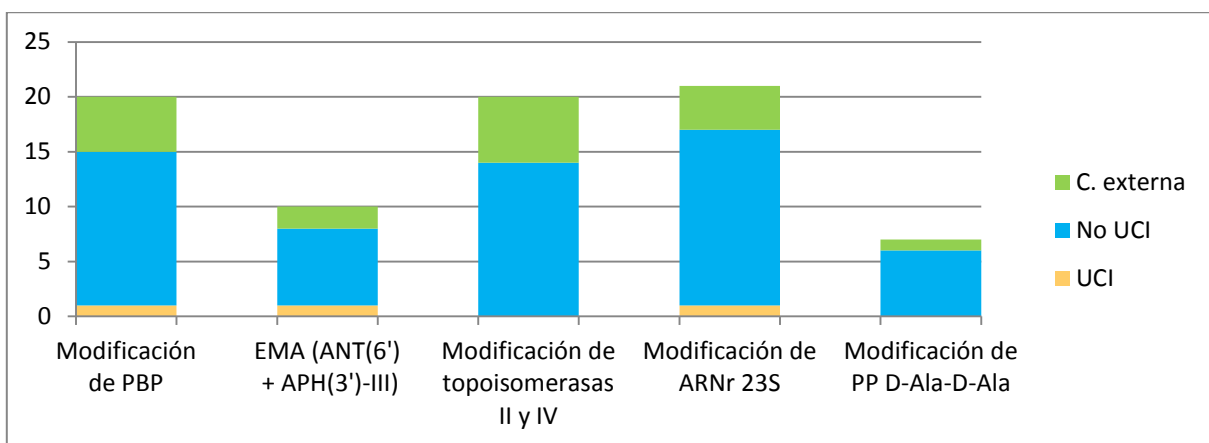


Figura 9. Mecanismos de resistencia más frecuentes en *Enterococcus faecium* y *E. gallinarum*.

El mecanismo más frecuente en consulta externa es la modificación de topoisomerasas II y IV que afecta a quinolonas, en no UCI es la modificación de ARNr 23S que afecta al grupo de MLS_B y en UCI los mecanismos más frecuentes son la modificación de PBP y de ARNr 23S y la EMA ANT(6')+APH(3')-III.

El género *Enterococcus* es uno de los principales causantes de las infecciones nosocomiales. Estas bacterias constituyen un desafío terapéutico, debido a la resistencia intrínseca a varios antibióticos como las cefalosporinas, clindamicina, trimetoprim/sulfametoxazol y resistencia de bajo nivel a aminoglucósidos, además de su alta capacidad para adquirir resistencia frente a otros antimicrobianos útiles. La ampicilina o la vancomicina son los tratamientos estándares para los enterococos sensibles. Sin embargo, en este estudio se observa que la modificación de PBP es uno de los mecanismos más frecuentes, reduciendo la efectividad de los betalactámicos, dejando a la vancomicina como última opción terapéutica. El CDC reportó en 2013 que en Estados Unidos 30% de los enterococos presentes en infecciones hospitalarias son vancomicina resistentes, principalmente *E. faecium* (77%); mientras que el presente estudio revela que el 9.4% de los enterococos son vancomicina resistentes, de éstos los más frecuentes fueron *E. faecium* (45.45%) y *E. gallinarum* (45.45%).

Los principales mecanismos de resistencia que presenta *Streptococcus agalactiae* son la modificación de ARNr 23S, que ataca al grupo de MLSB y las bombas de expulsión (Figura 10).

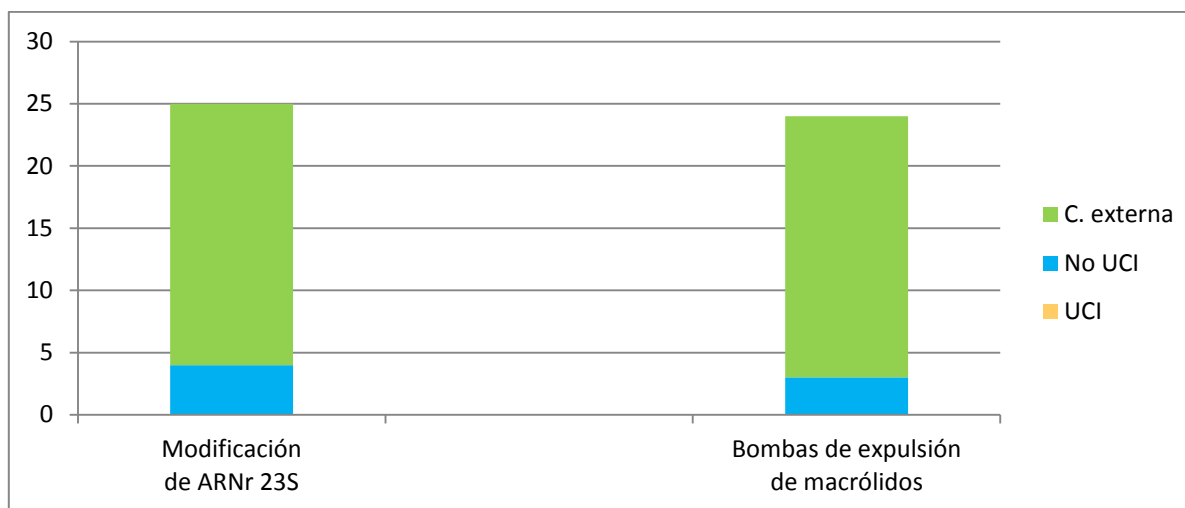


Figura 10. Mecanismos de resistencia más frecuentes en *Streptococcus agalactiae*.

El mecanismo que se presenta con mayor frecuencia en consulta externa es la modificación del ARNr 23S y las bombas de expulsión de macrólidos; en no UCI es la modificación de ARNr 23S. En UCI no se aisló este microorganismo.

Para las enterobacterias, los resultados fueron los siguientes:

Respecto a las enterobacterias *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, que fueron las más frecuentes, presentaron mecanismos de resistencia similares como se muestra en las figuras 11, 12 y 13, respectivamente. Los resultados muestran que la modificación de topoisomerasas II y IV que desarrolla resistencia a las quinolonas, y la producción de las enzimas inactivadoras, principalmente betalactamasas de espectro extendido y las EMA ANT(2'') que afecta a la gentamicina y tobramicina y AAC(3)-II que modifica a los dos antibióticos anteriores además de la netilmicina, fueron los principales mecanismos de resistencia observados.

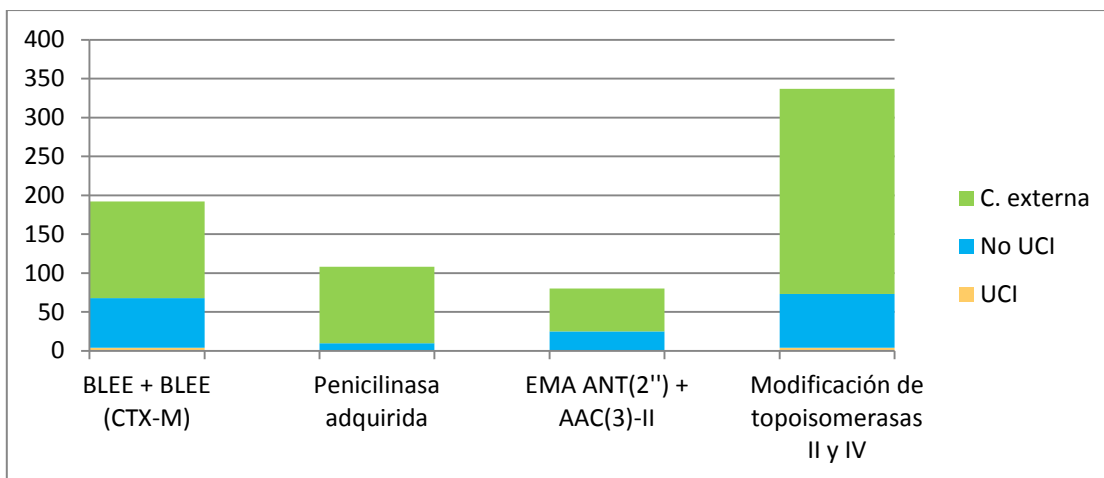


Figura 11. Mecanismos de resistencia más frecuentes en *Escherichia coli*.

En consulta externa y en los servicios no UCI, el mecanismo más frecuente fue la modificación de topoisomerasas II y IV, mientras que para UCI fueron también la modificación de este sitio blanco de las quinolonas y la producción de BLEE.

Los resultados también mostraron la producción de enzimas carbapenemasas, principalmente del tipo metalo-O KPC, en *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y otras enterobacterias (figura 14). A pesar de que la producción de carbapenemasas no es uno de los mecanismos de resistencia más frecuentes en las enterobacterias, es muy importante señalar su presencia, debido a que estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar a los carbapenémicos, que son considerados como la última opción terapéutica frente a microorganismos gramnegativos multirresistentes. Por lo cual, la presencia de carbapenemasas, principalmente del tipo KPC, en el que se ha observado un alto potencial de diseminación debido a su carácter plasmídico, constituye una de las alarmas de mayor impacto clínico y epidemiológico que transforman a estos microorganismos en un riesgo de salud pública que debe ser atendido de manera inmediata con precauciones estándares y la notificación inmediata de éstos a los departamentos de epidemiología locales.

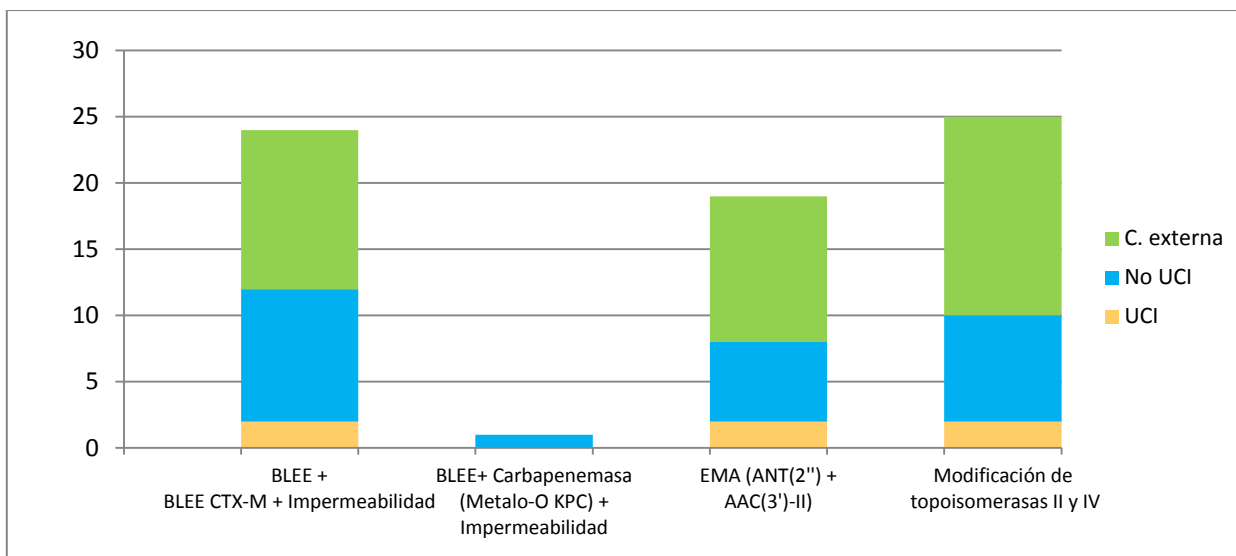


Figura 12. Mecanismos de resistencia más frecuentes en *Klebsiella pneumoniae*.

El mecanismo que se presenta con mayor frecuencia en consulta externa es la modificación de topoisomerasas, mientras que en no UCI la producción de BLEE es el que aparece con más frecuencia, sin embargo, en UCI los tres mecanismos presentan la misma frecuencia.

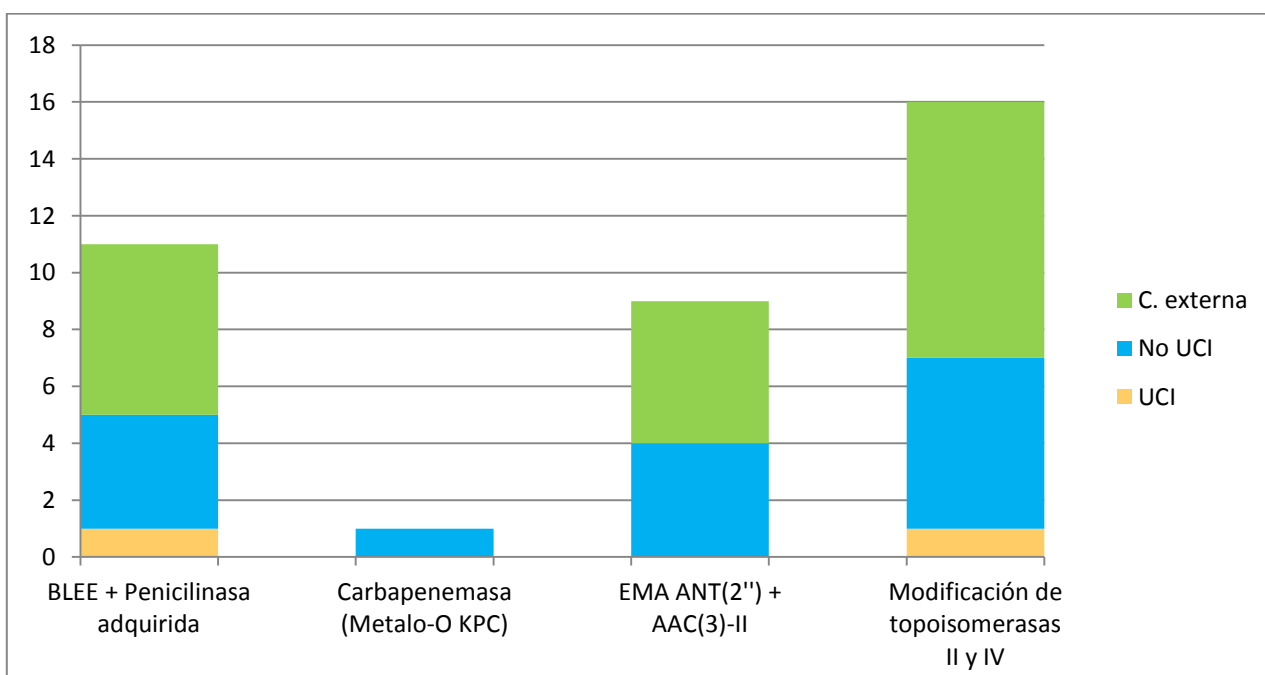


Figura 13. Mecanismos de resistencia más frecuentes en *Proteus mirabilis*.

En consulta externa y en no UCI el mecanismo más frecuentes fue la modificación de topoisomerasas II y IV. En UCI, fueron la modificación de topoisomerasas y la producción de enzimas inactivadoras. La gráfica muestra también la presencia de la enzima carbapenemasa Metallo-O KPC en los servicios no UCI.

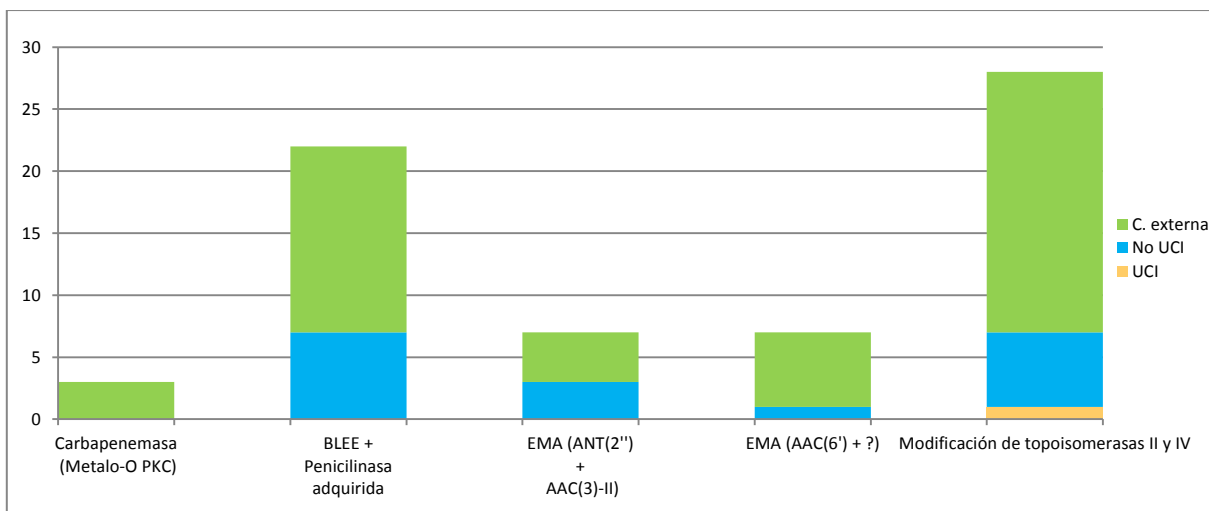


Figura 14. Mecanismos de resistencia más frecuentes que presentan otras enterobacterias.

El mecanismo que se presenta con mayor frecuencia tanto en consulta externa como en No UCI es la producción de enzimas inactivadoras (BLEE), mientras que en unidad de cuidados intensivos se presenta la modificación de topoisomerasas II y IV como mecanismo de resistencia más frecuente.

En *Pseudomonas aeruginosa*, los resultados mostraron que los mecanismos de resistencia más frecuentes (figura 15) fueron las alteraciones en la permeabilidad por pérdida de porinas y sistemas de expulsión activa, la producción de carbapenemasas (metalo u OXA) y de BLEE, las metilasas ribosómicas que confieren resistencia de alto nivel a amikacina, tobramicina y gentamicina y la modificación de topoisomerasas y la presencia de bombas de expulsión, que en conjunto, resulta en la resistencia de alto nivel a fluoroquinolonas.

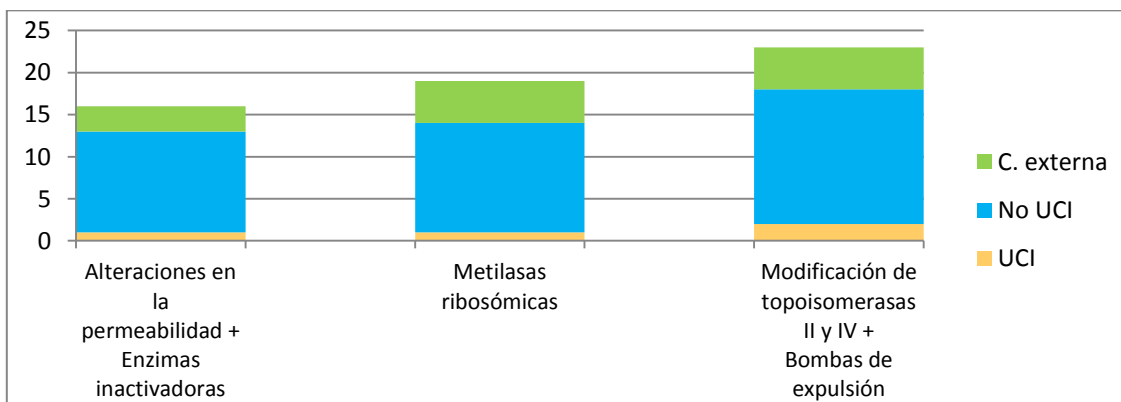


Figura 15. Mecanismos de resistencia más frecuentes en *Pseudomonas aeruginosa*.

Los mecanismos que se presentan con mayor frecuencia en consulta externa, unidad de cuidados intensivos y en no UCI, son la alteración de la diana a través de la modificación de topoisomerasas II y IV y las bombas de expulsión activas.

La importancia de conocer los mecanismos de resistencia radica en aplicarlos como una herramienta útil para conocer la epidemiología habitual de éstos en nuestro entorno, lo que permite observar que familias de antimicrobianos están siendo más afectadas y así modificar esquemas de tratamiento para evitar el posible fracaso terapéutico provocado principalmente por la sobre prescripción y uso inadecuado de antibióticos. Además de posibilitar la toma de decisiones oportunas ante situaciones de brotes en aquellos casos en los que el mecanismo de resistencia representa un riesgo de salud pública.

La resistencia de las bacterias aisladas puede variar en los servicios de UCI, no UCI y consulta externa. Los factores que se han asociado con las variaciones en la resistencia son múltiples, como lo son, las bacterias predominantes y la sensibilidad de las mismas a los antimicrobianos utilizados comúnmente, políticas de antibióticos establecidas para cada área, estado de salud del paciente, malas prácticas de higiene, estancia prolongada en centros hospitalarios, proximidad con otros enfermos colonizados o infectados, severidad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones. Es claro que la aparición de resistencia bacteriana conlleva al fracaso de tratamientos y al uso de antibióticos cada vez más potentes.

X. CONCLUSIONES

El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* (47.8%) seguido de los estafilococos coagulasa negativa (13.82%), *Enterococcus faecalis* (6.34%), *Pseudomonas aeruginosa* (5.9%), *Staphylococcus aureus* (4.93%) y *Klebsiella pneumoniae* (4.67%).

En los grampositivos se obtuvo un porcentaje de resistencia mayor al 70% para bencilpenicilina, oxacilina, estreptomicina, eritromicina y clindamicina. Tigeciclina demostró ser, *in vitro*, un antibiótico activo al no presentar resistencia.

En las enterobacterias se observó una resistencia mayor a 60% en ampicilina/sulbactam, ciprofloxacino y ampicilina. La menor resistencia se presentó en ertapenem y meropenem. Para gramnegativos no fermentadores se presentó un porcentaje de resistencia mayor al 70% en ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefazolina, ceftriaxona, tigeciclina, nitrofurantoína, trimetoprim/sulfametoxazol y aztreonam. Cefepima presentó la menor resistencia (39.19%).

Los fenotipos de resistencia que se presentaron con mayor frecuencia fueron *S. epidermidis* resistente a oxacilina, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* resistentes a ceftriaxona, *E. coli* resistente a ciprofloxacino, y *S. agalactiae* resistente a clindamicina.

Los mecanismos de resistencia más frecuentes fueron los siguientes: *Staphylococcus*, modificación de PBP; *Streptococcus agalactiae*, modificación de ARNr 23S; enterobacterias, producción de BLEE y modificación de topoisomerasas II y IV; *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus*, modificación de topoisomerasas II y IV.

Los betalactámicos y las quinolonas, son las familias de antibióticos más afectadas por los mecanismos de resistencia de los microorganismos aislados.

Este estudio es una herramienta que proporciona información de las resistencias a nivel local, permite adecuar el tratamiento antibiótico y reúne información para el seguimiento epidemiológico.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Calvo, J. & Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 27(1), pp.44-52.
2. Cantón, R. (2010). Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 28(6), pp.375-385.
3. Cdc.gov,. (2013). *Antibiotic resistance threats in the United States, 2013*. Recuperado el 30 Octubre 2015, de <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf#page=69>
4. Cercenado, E. (2011). Enterococcus: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 29(Supl 5), pp.59-65.
5. Dreser, A., Wirtz, V.J., Corbett, K.K., & Echániz, G. (2008). Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Pública de México*, 50(Supl. 4), pp.480-487.
6. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. (2001). *Rev Panam Salud Publica*, 10(4), pp.284-293.
7. Fica, A. (2014). Resistencia antibiótica en bacilos gramnegativas, cocáceas grampositivas y anaerobios. Implicaciones terapéuticas. *Rev. Med. Clin. CONDES*, 25(3), pp.432-444.
8. Forbes, B., Sahm, D., Weissfeld, A., & Bailey, W. (2009). *Bailey & Scott: diagnóstico microbiológico* (12^a ed., pp. 178-180). Buenos Aires: Médica Panamericana.
9. Grünbaum, F. (2011). *Resistencia a aminoglucósidos en Enterobacteriaceae* (Doctorado). Universidad Autónoma de Barcelona.
10. Lorenzo, B., & Lorenzo, P. (2012). *Manual de farmacología básica y clínica* (18^a ed., pp. 347-379). Madrid [etc.]: Médica Panamericana.
11. Martínez, A.L. (2014). *Determinación de la resistencia bacteriana de cepas patógenas aisladas en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Puebla durante el periodo de enero de 2012 a octubre de 2013*(Licenciatura). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

12. Morosini, M., Cercenado, E., Ardanuy, C., & Torres, C. (2012). Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 30(6), pp.325-332.
13. Navarro, F., Miró, E., & Mirelis, B. (2010). Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 28(9), pp.638-645.
14. Osorio, R. & Alonso, N.C. (2015). Prevalencia de la resistencia bacteriana en heridas quirúrgicas en el Hospital Central Militar. *Rev Sanid Milit Mex*, 69(1), pp.53-63.
15. Paredes, F., & Roca, J. (2004). Acción de los antibióticos. Perspectiva de la medicación antimicrobiana. *OFFARM*, 23(3), pp.116-124.
16. Ramón, P., Schmunis, G., & Espinal, M.A. (2011). Antimicrobial resistance containment. *Rev Panam Salud Publica*, 30(6), pp.511-514.
17. Romeu, B., Salazar, P., Navarro, A., Lugo, D., Hernández, U., Rojas, N., & Eslava, C. (2010). Utilidad del sistema VITEK en la identificación y determinación de la susceptibilidad antimicrobiana de bacterias aisladas de ecosistemas dulceacuícolas. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 41, pp.1-9.
18. Scribd,. (2007) *VITEK 2TM Compact. Manual del usuario del instrumento*. Recuperado el 29 Octubre 2015, de <http://es.scribd.com/doc/98029840/510772-2ES1-b2#scribd>
19. Scribd,. (2010). *V2C Simplified User Guide NOV 2010 [ESPAÑOL]*. Recuperado el 29 Octubre 2015, de <http://es.scribd.com/doc/85404523/V2C-Simplified-User-Guide-NOV-2010-ESPANOL>
20. Suárez, B. et al. (2014). Susceptibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia de *Escherichia coli* aisladas a partir de urocultivos en un hospital de tercer nivel. *Revista Cubana de Medicina*, 53(1), pp.3-13.
21. Tafur, J.D., Torres, J.A. & Villegas, M.V. (2008). Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias gramnegativas. *Infect*, 12(3), pp.227-232.
22. Torres, C., & Cercenado, E. (2010). Lectura interpretada del antibiograma en cocos grampositivos. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 28(8), pp.541-553.
23. Villalobos, A.P., Díaz, M.H., Barrero, L.I., Rivera, S.M., Henríquez, D.E., Villegas, M.V., (...) & Leal, A.L. (2011). Tendencias de los fenotipos de resistencia bacteriana

en hospitales públicos y privados de alta complejidad de Colombia. *Rev Panam Salud Publica*, 30(6), pp.627-633.

24. Who.int,. (2014). *OMS | El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo.* Recuperado el 29 Octubre 2015, de <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/>
25. Xochipa, M. (2015). *Aislamiento de cepas patógenas de diferentes muestras clínicas y su resistencia bacteriana* (Licenciatura). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

XII. ANEXOS

Anexo 1. Mecanismos de resistencia frecuentes en grampositivos y familias de antimicrobianos afectadas.

Mecanismo de resistencia		Familia de antimicrobianos afectada
Modificación de PBP	Modificación de la diana	Betalactámicos
Modificación de topoisomerasas II y IV	Modificación de la diana	Fluoroquinolonas
Modificación de ARNr 23S	Modificación de la diana	Macrólidos/Lincosamidas/Estreptograminas
Modificación del PP D-Ala-D-Ala	Modificación de la diana	Glucopéptidos
Penicilinas adquiridas	Producción de enzimas inactivadoras	Penicilinas (betalactámicos)
Enzimas modificadoras de aminoglucósidos	Producción de enzimas inactivadoras	Aminoglucósidos
Bombas de expulsión	Alteraciones en la permeabilidad de la membrana	Diversas familias de antimicrobianos

Anexo 2. Mecanismos de resistencia frecuentes en enterobacterias y familias de antimicrobianos afectadas.

Mecanismos de resistencia		Familia de antimicrobianos afectada
Modificación de topoisomerasas II y IV	Modificación de la diana	Fluoroquinolonas
BLEE y BLEE (CTX-M)	Producción de enzimas inactivadoras	Penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos (betalactámicos, excepto cefamicinas y carbapenémicos)
Penicilinas adquiridas	Producción de enzimas inactivadoras	Penicilinas (betalactámicos)
Carbapenemasa (metalo-O KPC)	Producción de enzimas inactivadoras	Betalactámicos (incluyendo carbapenémicos)
Enzimas modificadoras de aminoglucósidos	Producción de enzimas inactivadoras	Aminoglucósidos
Impermeabilidad	Alteraciones en la permeabilidad de la membrana	Betalactámicos

BLEE: betalactamasas de espectro extendido

Anexo 3. Mecanismos de resistencia frecuentes en gramnegativos no fermentadores y familias de antimicrobianos afectadas.

Mecanismo de resistencia		Familia de antimicrobianos afectada
Modificación de topoisomerasas II y IV	Modificación de la diana	Fluoroquinolonas
BLEE	Producción de enzimas inactivadoras	Penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos (betalactámicos, excepto cefamicinas y carbapenémicos)
Carbapenemasas (metalo u OXA)	Producción de enzimas inactivadoras	Betalactámicos (incluyendo carbapenémicos)
Metilasas ribosómicas	Producción de enzimas inactivadoras	Aminoglucósidos
Pérdida de porinas	Alteraciones en la permeabilidad de la membrana	Betalactámicos
Bombas de expulsión	Alteraciones en la permeabilidad de la membrana	Diversas familias de antimicrobianos (betalactámicos, quinolonas)