

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Segunda Especialidad en Medicina Interna



**“ETIOLOGIA Y PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA SEGÚN EL
ANTIBIOGRAMA EN PACIENTES INFECTADOS EN EL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO
SEGUIN ESCOBEDO. AREQUIPA – 2018”**

**Trabajo Académico presentado por:
Collado Morales, George Nicolás**

**Para optar por el Título Profesional de
Segunda Especialidad en
Medicina Interna**

**Asesor
Dr. Alcázar Zuzunaga, Pedro Emilio**

AREQUIPA – PERU

2019



Universidad Católica de Santa María

(51 54) 382038 Fax:(51 54) 251213 ✉ ucsm@ucsm.edu.pe 🌐 http://www.ucsm.edu.pe Apartado: 1350

AREQUIPA - PERÚ

Decreto No. 034-Fac.Med.Hum-2018

INFORME DICTAMEN DE TRABAJO ACADÉMICO

RESIDENTADO MEDICO

VISTO, el Trabajo Académico: "ETIOLOGÍA Y PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA SEGÚN EL ANTIBIOGRAMA EN PACIENTES INFECTADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA 2018", presentado por el(la) Residente:

M.C. GEORGE NICOLÁS COLLADO MORALES

Quien pretende optar el Título de Segunda Especialidad en MEDICINA INTERNA.

De acuerdo a Decreto No. 034-Fac.Med.Hum-2018, se da por:

APROBADO 18

OBSERVACIONES:

Dieciocho

Arequipa, 2018 20 Setiembre

Dr. RAFAEL TAPIA PÉREZ



Rafael F. Tapia Pérez
MEDICO - INTERNISTA - UCI
CMP. 72997

PREAMBULO

Un nuevo informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2014; titulado Antimicrobial resistance: global report on surveillance; el primero de carácter mundial acerca de la resistencia a los antimicrobianos, revela que esta grave amenaza ha dejado de ser una previsión para el futuro y es ya en todas las regiones del mundo una realidad que puede afectar a cualquier persona de cualquier edad en cualquier país (1).

Los pacientes con procesos infecciosos bacterianos, que ingresan al servicio de medicina interna de nuestro hospital ya sea que ingresan directamente o transferidos de otros servicios u hospitales de menor complejidad a los cuales ya se les inicio tratamiento antibiótico empírico tienen un alto índice de resistencia y representan una importante causa de morbilidad y mortalidad.

A nivel global la variabilidad de los perfiles de resistencia es alta, lo cual supone la necesidad de utilizar antimicrobianos diferentes según la epidemiología regional o de ser posible, la del propio hospital, con el fin de brindar la mejor terapia empírica en busca de mejores resultados clínicos y disminución de costos (1).

En el Perú existen pocos reportes acerca de los perfiles de resistencia en los servicios de medicina, este estudio busca describir las diferentes etiologías y perfiles de resistencia antimicrobiana del mencionado servicio en el Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo y su relación con el manejo y los resultados clínicos.

RESUMEN

Objetivo: Determinar el agente etiológico y su perfil de resistencia de los microorganismos en cultivos de los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo en el periodo de enero a diciembre 2018.

Material y métodos: Se tomaran las historias clínicas de los pacientes con infección diagnosticados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo en el año 2018, que cumplan además con los criterios de inclusión, para luego ser presentados en una base de datos en Excel para agrupar los mismos, mediante estadística descriptiva; las variables numéricas se expresaran como promedio, desviación estándar y tablas de frecuencias; las variables nominales se expresaran como porcentaje. Se realizara el procesamiento de los datos obtenidos en las fichas de recolección de datos por el programa estadístico SPSS.

Palabras Clave: Perfil de resistencia bacteriana, agente etiológico, sensibilidad microbiana, fuente de infección, cultivos, antibiograma, comorbilidades.

ABSTRACT

Objective: To determine the etiological agent and its resistance profile of microorganisms in cultures of hospitalized patients at the Carlos Alberto Seguin Escobedo National Hospital in the period from January to December 2018.

Material and methods: The clinical histories of the patients with infection diagnosed in the Internal Medicine Service of the Carlos Alberto Seguin Escobedo Hospital in 2018, who also meet the inclusion criteria, will be taken and then presented in a database. in Excel to group them, using descriptive statistics; the numerical variables will be expressed as average, standard deviation and frequency tables; the nominal variables will be expressed as a percentage. The data obtained in the data collection forms will be processed by the SPSS statistical program.

Palabras Clave: Bacterial resistance profile, etiological agent, microbial sensitivity, source of infection, cultures, antibiogram, comorbidities.

INDICE

Introducción	I
Resumen	II
Índice	III
I. PLANTEAMIENTO TEORICO	1
1. Problema de Investigación	1
1.1 Enunciado del Problema	1
1.2 Descripción del problema	1
1.3 Análisis de variables	2
1.4 Interrogantes básicas	3
1.5 Tipo de investigación	3
1.6 Justificación del Problema	4
2. Marco Conceptual	6
2.1 Antibióticos	6
2.2 Clasificación de los antibióticos	6
2.3 Mecanismo de acción y resistencia a los antibióticos	7
2.4 Resistencia bacteriana	34
2.5 Mecanismo de resistencia bacteriana	36
2.6 Evaluación de la resistencia bacteriana por medio del antibiograma	37
2.7 Interpretación del antibiograma	40
3. Antecedentes bibliográficos	41
4. Objetivos	46
5. Hipótesis	46
II. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	47
III. CRONOGRAMA DE TRABAJO	54
IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

I. PLANTEAMIENTO TEORICO

1. Problema de investigación

1.1. Enunciado del Problema

ETIOLOGIA Y PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA SEGÚN EL ANTIBIOGRAMA EN PACIENTES INFECTADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO. AREQUIPA – 2018.

1.2. Descripción del Problema

a) Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Infectología
- Línea: Resistencia bacteriana

b) Operacionalización de variables

1.3. Análisis de Variables

Variable	Definición operacional	Unidad / Categoría	Escala
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Años	Ordinal
Sexo	Género humano	Masculino Femenino	Nominal
Diagnostico principal de ingreso	Diagnostico principal que lleva al paciente al servicio de medicina	Diagnostico principal que lleva al paciente al servicio de medicina interna	Nominal
Comorbilidades	Enfermedades o condiciones que se presentan en conjunto con la patología infecciosa	Obesidad Diabetes mellitus Enfermedad renal Enfermedad hepática Enfermedad pulmonar Enfermedad cardíaca Enfermedad reumatológica Neoplasias Cirugías recientes Uso de medicamentos inmunosupresores	Nominal
Infección	Diagnóstico de enfermedad infecciosa por el clínico	Si No	Nominal
Fuente	Fuente de toma de la muestra	Dispositivo, Líquido o tejido biológico del cual fue tomada la muestra	Nominal
Gérmenes patógenos aislados	Cualquier microorganismo capaz de producir enfermedad	Unidades formadoras de colonias	Nominal
Antibiograma	Método o prueba que determina la sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos.	Sensible Resistente	Intervalo
perfil	Presencia de patrón de resistencia de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA)	Si No	Nominal
	Presencia de patrón de resistencia de	Si	Nominal

de resistencia bacteriana	betalactamasa de espectro extendido en bacterias gram negativas. (BLEE)	No	
	Presencia de patrón de resistencia a carbapenémicos en bacterias gram negativas. (KPC)	Si No	Nominal
	Patrón AmpC en el Microorganismo aislado. (AMPC)	Si No	Nominal
	Presencia de resistencia inducible a clindamicina en bacterias gram positivas. (CLINDA)	Si No	Nominal
	Presencia de patrón de resistencia a meticilina en las cepas de S. aureus aisladas. (MRSA)	Si No	Nominal
	Presencia de resistencia a vancomicina en las cepas aisladas. (VRE)	Si No	Nominal

1.4. Interrogantes básicas

- a. ¿Cuál será el perfil de resistencia bacteriana en pacientes infectados en el servicio de medicina interna del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo - Arequipa?
- b. ¿Cuál será el patógeno etiológico que prevalece en los procesos infecciosos de los pacientes del servicio de medicina interna del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo - Arequipa?
- c. Mencionar la fármaco-resistencia encontrada en los cultivos de los pacientes hospitalizados.

1.5. Tipo y Nivel de Investigación

Tipo de investigación: Aplicada

Diseño de investigación: Descriptiva

1.6. Justificación del problema

Ante la problemática que ha desencadenado el uso indiscriminado de antibióticos, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Americana para la Salud Epidemiológica (SHEA, por sus siglas en inglés), dieron recomendaciones y nuevas directrices para hacer frente a la amenaza de bacterias multidrogoresistentes (MDR), que se asocian con el incremento de muertes y altos costos para el sector salud en todo el mundo (2).

Entre las nuevas directrices de este programa institucional llamado Antimicrobial Stewardship (AMS), se sugiere la pre-autorización de antibióticos de amplio espectro y una revisión al paciente, después de dos o tres días de tratamiento, con el fin de estar seguro del diagnóstico y utilizar el tratamiento correcto por el tiempo adecuado, minimizando la toxicidad y otros eventos adversos, reducir costos de atención médica para las infecciones y limitar la selección de cepas resistentes a los antimicrobianos (2).

Recientemente la Organización Mundial para la Salud (OMS), hizo un llamado a las farmacéuticas para que se promueva la investigación y desarrollo de nuevos fármacos que combatan la resistencia de microorganismos patógenos ya que las principales causas de muerte en el año 2050 estarán relacionadas con la resistencia de los microorganismos a los antibióticos (3).

Por culpa de las resistencias bacterianas ya mueren unas 700.000 personas al año en el mundo. El escenario que manejan los expertos en sus estudios es que, de no cambiar la situación, esta cifra llegue a 10 millones en el año 2050. Para hacerse una idea de la magnitud de la tragedia, hoy mueren algo más de ocho millones anualmente por culpa del cáncer. La gran mayoría de los casos mortales estarían en Asia (4,7 millones) y África (4,1), seguidos de Latinoamérica (392.000), Europa (390.000), Norteamérica (317.000) y Oceanía (22.000) (3).

La resistencia a los antibióticos es una respuesta de los microorganismos al uso indiscriminado de medicamentos. Que por distintos mecanismos biológicos,

pierdan efectividad. Las bacterias dejan de ser sensibles a sus efectos y resultan necesarios principios activos cada vez más agresivos y tóxicos para el organismo humano para eliminarlas. Porque ya han nacido super- bacterias que aguantan incluso los antibióticos más potentes de última generación. “Las resistencias están aquí para quedarse y van a ir a peor”, advertía Sally Davies, directora médica del Reino Unido (3).

Ante este panorama es preciso conocer la epidemiología de los perfiles de resistencia bacteriana en cada región, nación, hospital y preferentemente por servicio, para optimizar la instauración temprana de una terapia antimicrobiana empírica adecuada.

Este trabajo alentará el uso racional de antibióticos y la actualización de la fármaco-resistencia en el tratamiento de los procesos infecciosos así como información actual de nuestro perfil microbiológico y resistencia bacteriana en los pacientes que cursan con infección en el servicio de Medicina interna del hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo.

2.- MARCO CONCEPTUAL

2.1 ANTIBIOTICOS

Sustancia química producida por microorganismos o derivado sintético, que elimina o impide el crecimiento y la proliferación de diversos microorganismos sensibles. Esto se debe a que pueden actuar como bactericidas o bacteriostáticos y que a la vez presentan toxicidad selectiva para los organismos invasores como para los seres vivos que los hospedan; además de presentar reacciones adversas con el uso de dosis terapéuticas (4).

2.2. CLASIFICACION DE LOS ANTIBIOTICOS

Los antibióticos los podemos clasificar (5):

Por su efecto Antimicrobiano

- **Bacteriostáticos:** inhiben el crecimiento bacteriano.
- **Bactericidas:** matan a las bacterias.

Por su espectro de actividad

- **Amplio espectro**
Actividad frente a la mayoría de los grupos bacterianos de importancia clínica por ejemplo los B-lactámicos.
- **Espectro reducido**
Frente a un grupo determinado de bacterias por ejemplo: los macrolidos a los coco Gram (+); gentamicina a los bacilos Gram (-)

Por su estructura química

- B-lactámicos.
- Aminoglucosidos
- Macrolidos
- Lincosamidas
- Glucopeptidos

- Quinolonas
- Tetraciclinas
- Polimixinas
- Oxazolidinonas

Por su mecanismo de acción

- **Inhibición de la síntesis de la pared celular:**
B-lactámicos, Glucopéptidos.
- **Alteración de la función de la membrana celular:**
Las Polimixinas.
- **Inhibición de la síntesis de proteínas:**
Los aminoglucosidos, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos
lincomicina.
- **Inhibición de la síntesis o función de los ácidos nucleicos:**
Las quinolonas
- **Interfieren con el metabolismo intermediario:**
Las sulfas/trimetropin

2.3 MECANISMO DE ACCION Y RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS

2.3.1 ANTIBIÓTICOS B-LACTÁMICOS Y LOS BACILOS GRAM NEGATIVOS

Mecanismo de acción

El paso final de la síntesis de los peptidoglicanos, la transpeptidación, se facilita por unas transpeptidasas conocidas como "penicillin binding proteins" (PBPs) (6).

Los β -lactámicos son análogos de la D-alanil-D-alanina, el aminoácido terminal de las subunidades peptídicas precursoras de la barrera peptidoglicana que se está formando. La similitud estructural que existe entre los antibióticos β -lactámicos y la D-alanil-D-alanina facilita su anclaje al centro activo de las PBPs. El núcleo β -lactámico de la molécula se une irreversiblemente al PBP. Esta unión irreversible evita el paso final que es la transpeptidación y por lo tanto la formación de la barrera de peptidoglicanos, interrumpiendo la síntesis de la pared (6).

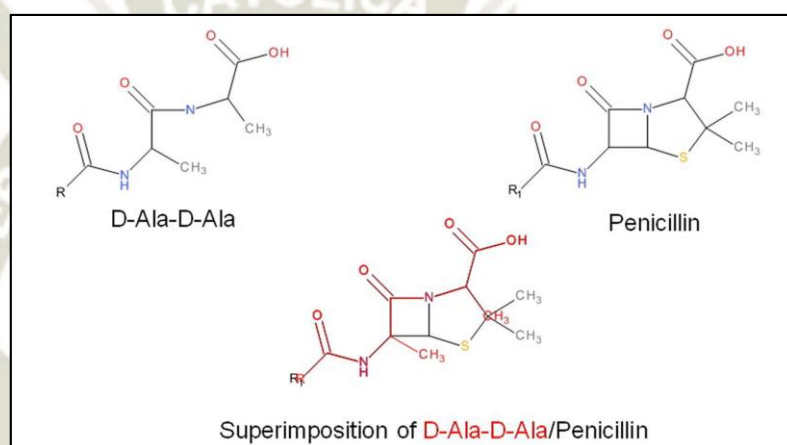


Figura 1. Modelo estructural donde se muestran las similitudes conformacionales del dímero D-ala-D-ala y penicilina. **Adaptada** Typas A, Banzhaf M, Gross CA, Vollmer W. Nat Rev Microbiol 2012 Feb; 10 (2):123-36.

Mecanismo de resistencia

Particularmente, los mecanismos de resistencia a β -lactámicos clásicamente pueden dividirse en tres tipos (7):

A. Alteración del Sitio Blanco de acción

- **La producción de PBPs adicionales de baja afinidad por los antibióticos.**

Estas nuevas PBPs son funcionalmente activas y reemplaza la acción de las PBP originales, como ocurre con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (8).

- **La producción de modificaciones en las PBP originales que generan la formación de una enzima con baja afinidad por los β -lactámicos.**

La producción de eventos de recombinación inter-especie y la ocurrencia de mutaciones puntuales en los genes que codifican las PBP como ocurre en especies resistentes como *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* respectivamente y recientemente se ha asociado a resistencia a meticilina y cefalosporinas de quinta generación (9).

B. Trastornos de Permeabilidad

Se produce en bacilos Gram negativos, y es debido a la aparición de mutaciones deficientes en una o más porinas de la membrana externa de los bacilos Gram negativos (10).

Como ejemplo la resistencia a Imipenem en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* donde la deficiencia en una porina denominada D2, por donde ingresa el antibiótico, juega un rol preponderante (10).

C. Hidrólisis enzimática mediada por β -lactamasas.

Consiste en la hidrólisis enzimática de penicilinas, cefalosporinas, pudiendo alcanzar a los carbapenemes.

Basándose en datos de la secuencia parcial del DNA de las β -lactamasas, Ambler and Scott (Ambler RP and Scott GK 1980) **propusieron una clasificación estructural**, definiendo 4 clases: A, B, C y D (11).

Las pertenecientes a las clases A, C y D son serin-enzimas (peniciloil-serin-transferasas), caracterizadas por la presencia obligada de una serina en el sitio activo, que media la reacción de hidrólisis (11).

Por su parte, las enzimas de clase B tienen una o dos moléculas de zinc asociados al sitio activo, por lo que se las considera metalo- β -lactamasas (11).

Las β -lactamasas de mayor relevancia sobre la salud humana son las de clase A. Esto es debido al aumento de su perfil de sustratos que llegan a hidrolizar oxiiiminocefalosporinas y carbapenemes; dentro de las carbapenemasas de clase A se destacan KPC-2 y sus derivados (11).

Las enzimas de clase A, capaces de inactivar oxiiiminocefalosporinas, y son a su vez inhibibles por moléculas de tipo ácido clavulánico, reciben el nombre de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (11).

Diagnóstico de laboratorio

A. Resistencia a oxiiiminocefalosporinas

Dentro de las 4 clases de β -lactamasas (de acuerdo a clasificación de Ambler) las más frecuentemente encontradas son las de clase A (que constituyen las β -lactamasas de Espectro Extendido o BLEE) y las de clase C (cefalosporinasas o AmpC) (11).

Aquellos microorganismos no productores de AmpC (o productores débiles) como *Salmonella* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., etc., la detección de resistencia a oxiiiminocefalosporinas suele estar dada por la presencia de BLEE o AmpC en ambos casos codificadas en plásmidos (12).

Hay cuatro datos en el antibiograma que nos pueden orientar la presencia de AmpC y/o BLEE (12):

- **La presencia de β -lactamasas de clase C (AmpC) muestra el siguiente fenotipo:**

- Resistencia a inhibidores tipo clavulánico (test de sinergia negativo)
 - Inhibición positiva con ácido borónico
 - Sensibilidad al cefepime
 - Resistencia a ceftioxitin.
- **La presencia de β -lactamasas de clase A (BLEE) muestra el siguiente fenotipo:**
 - Inhibición mediante clavulánico (test de sinergia positivo)
 - Inhibición negativa con ácido borónico
 - Sensibilidad a cefepime variable (en general resistente cuando se encuentran BLEE de tipo CTX-M)
 - Sensibilidad al ceftioxitin.

Cuando queremos detectar la presencia de BLEE en productores naturales de AmpC el mejor rendimiento se obtiene realizando un test de sinergia que incluya cefepime dentro de los discos a ensayar (12).

B. Resistencia a carbapenemes

El principal mecanismo de resistencia en bacilos Gram negativos es la producción de β -lactamasas, debiendo diferenciarse los casos de carbapenemasas propiamente dichas de enzimas tipo BLEE o AmpC sumado a la alteración de permeabilidad (13).

Las **β -lactamasas con actividad de carbapenemasa** pertenecen a tres de las cuatro clases de Ambler.

- **Clase A:** se destaca KPC-2 a 18.
- **Clase B:** Metalo- β -lactamasas: VIM 1 a 41 e IMP 1 a 48 y las recientemente descritas NDM-1 a NDM-12.

- **Clase D:** Detectadas fundamentalmente en *Acinetobacter* spp. como Oxa-23, Oxa-25 a 27, Oxa-40, Oxa-51, Oxa-55 Oxa-58, Oxa-72 y Oxa-143 entre otras. (<http://www.lahey.org/studies/>).

Para el diagnóstico laboratorial de Carbapenemasas de clase A (fundamentalmente KPC) o de clase B (metalo betalactamasas como NDM, VIM, IMP) en enterobacterias, existen test de tamizaje basados en combinaciones de carbapenemes con diferentes inhibidores, como son el ácido borónico inhibidor de KPC y β -lactamasas de clase C, dicloxacilina inhibidor de β -lactamasas de clase C y EDTA o ácido dipicolínico como inhibidor de metalo β -lactamasas (14).

2.3.2 ANTIBIÓTICOS B-LACTÁMICOS Y COCOS GRAM POSITIVOS

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los antibióticos β -lactámicos, implica la inhibición de los dominios transpeptidasa y carboxi peptidasa de las PBP. Esto lleva la detención total del proceso de síntesis de peptidoglicano, pero no al proceso de degradación (15).

Como ya fue dicho, el anillo de los betalactámicos mimetizan el sustrato de las PBP (D-ala D-ala) lo que genera que la unión del betalactámico a la PBP impida el paso de transpeptidación, como consecuencia de la acilación irreversible de una serina del sitio activo de la PBP por el antibiótico (15).

Mecanismo de resistencia

A. Hidrólisis enzimática mediada por penicilasas

Luego de la introducción de la penicilina en 1940, se observó un aumento progresivo y sostenido de resistencia a este betalactámico y a las

aminopenicilinas, por acción de las penicilinasas codificadas por el gen blaZ (15).

Hasta el momento se han descrito 4 tipos de genes blaZ; las que codifican el tipo A, C, y D están ubicadas en plásmidos, mientras que las de tipo B lo hace en el cromosoma bacteriano (16,17).

B. Alteración del sitio blanco

La resistencia por modificación de las PBP es el mecanismo de resistencia más relevante a los betalactámicos en los Cocos Gram positivos.

S. aureus es el microorganismo prototipo de este mecanismo de resistencia, y en general, los cambios en las PBP generan la llamada meticilino resistencia.

Este tipo de resistencia, podemos dividirla en (18):

- **Meticilino resistencia mediada por mecA**

Sin duda el mecanismo más importante por frecuencia y distribución a lo largo del mundo; está dado por la adquisición de una nueva PBP2a o PBP' que se describe como una proteína con baja afinidad a los betalactámicos.

- **Meticilino resistencia no mediada por mecA**

Que representa un porcentaje menor de resistencia a meticilina y por sobretodo implican un desafío diagnóstico ya que son por definición mecA/PBP2a negativos.

Diagnóstico de laboratorio

A. Penicilinasas

Dada la alta prevalencia de las penicilinasas en los aislamientos clínicos, unido a su baja sensibilidad de las pruebas disponibles para detectar la presencia de las betalactamasas, en general esta detección no se realiza (19).

De realizarse, se realiza un antibiograma por disco difusión de Kirby-Bauer y la detección de betalactamasas con test de nitrocefina cromogénico (19).

La CLSI sugiere la realización del test de nitrocefina cromogénico y, si éste es negativo dada su baja sensibilidad, aconseja realizar el test por disco difusión en agar con disco de penicilina de 10 U. Estos ensayos tienen una sensibilidad cercana al 34% y 71%, respectivamente (19).

Los resultados negativos son aquellos donde se muestra un halo de inhibición homogéneo o “esfumado”, mientras que se considera como productora de betalactamasas cuando se forma un halo de inhibición como trazado a lápiz (19).

B. Alteración del sitio blanco (Método disco difusión de Kirby Bauer)

La prueba con discos cefamicinas (cefoxitina) para la detección de meticilino resistencia (presencia del gen *mecA*), en lugar de la utilización del disco de oxacilina. El disco de cefoxitina 30 ug tiene mejor rendimiento en comparación con el disco de oxacilina 1 ug para el *screening* de la meticilino resistencia conferida por el gen *mecA* (20).

La detección de un perfil de resistencia a cefoxitin y sensibilidad a oxacilina se asocia altamente a la presencia de *mec C24* y esto se relaciona a diferencias en la afinidad de la PBP_{mecC} con diferentes beta lactámicos (21).

2.3.3 GLICOPEPTIDOS

Mecanismo de acción

Los glicopéptidos actúan sobre las bacterias Gram positivas inhibiendo la síntesis del peptidoglicano, que es el principal componente de la pared celular bacteriana.

Los glicopéptidos inhiben las fases tardías de la síntesis de peptidoglicano al unirse a los péptidos D-Ala-D-Ala, precursores de los terminales pentapeptídicos del peptidoglicano ubicados en la superficie exterior de la membrana citoplasmática (22).

Este enlace es de alta afinidad e impide que las reacciones catalizadas por las transglicosilasas, transpeptidasas, D,D-carboxipeptidasas y como consecuencia, la formación de una nueva cadena de peptidoglicano (22).

Mecanismo de resistencia

A. Mecanismo de resistencia en *Enterococcus* spp.

La resistencia a los enterococos es originada por la síntesis de precursores modificados del peptidoglicano. El precursor D-Ala-D-Ala es sustituido por un terminal D-Lactato (D-Ala-D-Lac) o D-Serina (D-Ala-D-Ser), que presenta baja afinidad de enlace con los glicopéptidos (22).

La sustitución del terminal D-Ala-D-Ala está dada por un conjunto de genes llamados operones (*vanA*, *vanB* y *vanC*), que pueden residir en el cromosoma bacteriano, o pueden ser adquiridos mediante plásmidos (23).

Los fenotipos de resistencia a la vancomicina más frecuentes son (24,25):

- **VanA:** Resistencia de alto grado a la vancomicina y teicoplanina.
- **VanB:** Resistencia de moderado grado a la vancomicina y sensibilidad a teicoplanina.

- **VanC:** Resistencia moderada o intermedia a vancomicina y sensibilidad a teicoplanina.

Tanto el fenotipo **VanA** y el **VanB** son inducidos por concentraciones sub-inhedorias de vancomicina. Sin embargo, los fenotipos **VanC** y **VanN** no son inducibles, pero sí constitutivos (26).

La mayoría de los VRE (enterococo resistente a vancomicina) presentan el fenotipo VanA; encontrado con mayor frecuencia en el *E. faecium* y *E. faecalis*, pero otras especies de *Enterococcus* spp. pueden adquirir el transposón que carga el gen *vanA* y pasan a expresar este fenotipo de resistencia (25).

B. Mecanismo de resistencia en *Staphylococcus*

La resistencia de los glicopéptidos al *S. aureus* se puede expresar a través de dos fenotipos distintos (27):

- **GISA:** glicopeptido intermedio a *S. aureus*
- **GRSA:** glicopeptido resistente a *S. aureus*.

Las recomendaciones del European Committee on Antimicrobial Susceptibility (EUCAST), los aislamientos de *S. aureus* con un alto nivel de resistencia a la vancomicina con un MIC > 8 mg/L son denominados GRSA, mientras que los que presentan un MIC entre 4 y 8 mg/L son denominados GISA. Las cepas de *S. aureus* sensibles a la vancomicina (MICs ≤2 mg/L), pero con poblaciones minoritarias (1 por cada 10⁶ células) con CIM de vancomicina > 2 mg/L, presentan heterorresistencia a los glicopéptidos y se clasifican como hGISA (28).

La presencia del fenotipo hGISA pueda estar asociada a una peor respuesta clínica en infecciones graves (29). De esta manera, se sugiere que se investigue el fenotipo hGISA en los casos de infecciones graves, como, por

ejemplo, infecciones del torrente sanguíneo que no responden a la terapia inicial con glicopéptidos (30).

Diagnostico Laboratorial

La detección en el laboratorio del fenotipo de resistencia a los glicopéptidos de acuerdo con las recomendaciones de EUCAST y CLSI está detallada en la siguiente tabla (31,32).

Microorganismo/ Antimicrobiano	CIM ^a (mg/L)		Potencia del disco	Disco-Difusión (mm) Sensibilidad
	Sensibilidad	Resistencia		
Enterococcus spp.				
Vancomicina	≤4	≥8	5 µg	≥12
Teicoplanina	≤2	≥4	30 µg	≥16
Staphylococcus spp.				
Dalbavancina	≤0,125	≥0,25		
S. aureus				
Vancomicina	≤2	≥8		NR ^b
Teicoplanina	≤2	≥8		NR ^b
Telavancina (MRSA)	≤0,125	≥0,25		NR ^b
Oritavancina	≤0,125	≥0,25		NR ^b
SCON^c				
Vancomicina	≤4	≥8		NR ^b
Teicoplanina	≤4	≥8		NR ^b

Tabla 1 Puntos de corte de los glicopéptidos y lipopoliglicopéptidos para las muestras de *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp. de acuerdo con las recomendaciones de EUCAST (31).

2.3.4. LIPOPEPTIDOS

Mecanismo de acción

La cola lipofílica de la daptomicina se enlaza irreversiblemente a la membrana citoplasmática (fosfolípidos) de las bacterias Gram positivas (33,34). Su actividad es estrictamente dependiente de los niveles fisiológicos de Ca^{2+} , que inducen alteraciones conformacionales en su molécula (35,36).

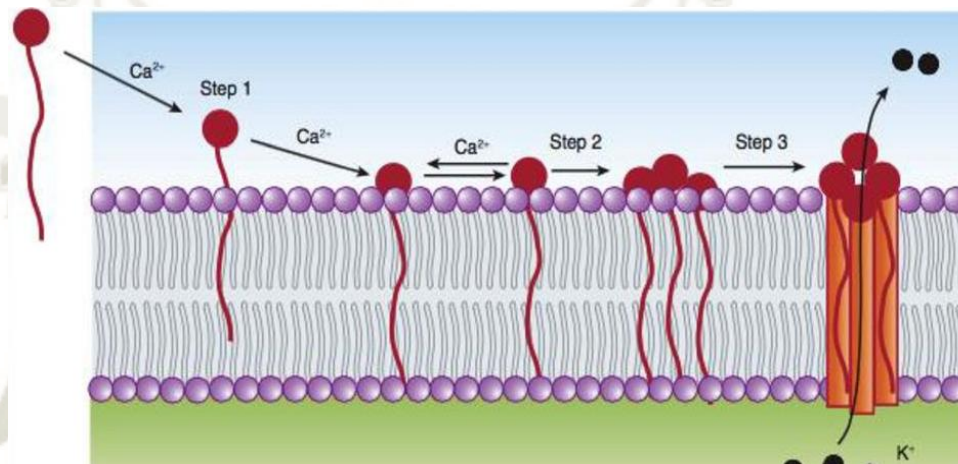


Figura 2 Con el agregado de Ca^{2+} en una proporción de 1:1, las moléculas de daptomicina se agrupan en 14-16 unidades, formando un micelio. Al aproximarse a la bicapa lipídica de la membrana el complejo se disocia, permitiendo su inserción. **Adaptada** de Robbel & Marahiel MA. J Biol Chem. 2010; 285 (36):27501-846

Mecanismo de resistencia

A. Mecanismos de resistencia en *S. aureus*

La resistencia a la daptomicina en *S. aureus* es multifactorial, que involucra alteraciones en la membrana celular como en la pared celular debido a las adaptaciones en las funciones metabólicas y estrés en respuesta a las vías reguladoras (37).

La gran mayoría de las cepas con CIM >1 µg/mL para daptomicina presentaban **mutaciones puntuales únicas en mprF**, lo que demuestra que este gen presenta un papel importante en ese fenotipo (38).

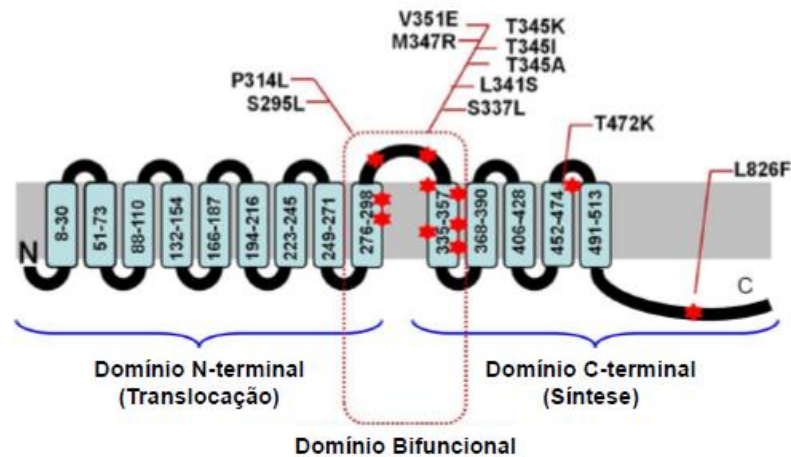


Figura 3 Mutaciones descritas en MprF en cepas de *S. aureus* no sensibles a la daptomicina. **Adaptada** de Bayer et al. Antimicrob Agents Chemother (38).

B. Mecanismos de resistencia en *Enterococcus* spp.

Un análisis comparativo de los genomas de cepas isogénicas de *E. faecium* y *E. faecalis* sensibles y no sensibles a la daptomicina demostró que pocas mutaciones son suficientes para elevar la CIM por arriba de los puntos de corte de resistencia (39,40).

El sistema LiaFSR es responsable de la respuesta de la pared celular frente al estrés causado por la acción de los antimicrobianos, así como la resistencia a los péptidos de defensa del huésped (41,42).

Diagnostico laboratorial

La prueba de sensibilidad para daptomicina es compleja, sufre la influencia tanto de la concentración del inóculo como del contenido de calcio presente en medio Müller-Hinton (MH) utilizado (33).

La técnica de microdilución en caldo, considerada la técnica gold standard para la prueba de sensibilidad para daptomicina, se recomienda el agregado de cloruro de calcio al medio MH caldo a una concentración final de 50 mg/L de Ca^{2+} (33).

De acuerdo con las recomendaciones del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), las CIMs para daptomicina deben ser determinadas en la presencia de Ca^{2+} (50 mg/L) en MH caldo.

2.3.5. AMINOGLUCOSIDOS

Mecanismo de acción

Es conocido que el efecto bactericida de los aminoglucósidos se produce luego de su enlace al ribosoma bacteriano, inhibiendo la síntesis proteica como consecuencia.

El ribosoma es un complejo estructural compuesto por proteínas y ARN, dividido en dos subunidades denominadas 50S y 30S; posee tres importantes sitios de enlace del ARN transportador: el sitio de enlace A (aminoacil), P (peptidil) y E (exit). El sitio de enlace A es el principal objetivo de los aminoglucósidos (43).

El mecanismo de acción de los aminoglucósidos es complejo, involucra la inhibición de la transferencia del péptido del ARNt del sitio A al sitio P y el compromiso del proceso de revisión que controla la precisión del proceso de traducción (44).

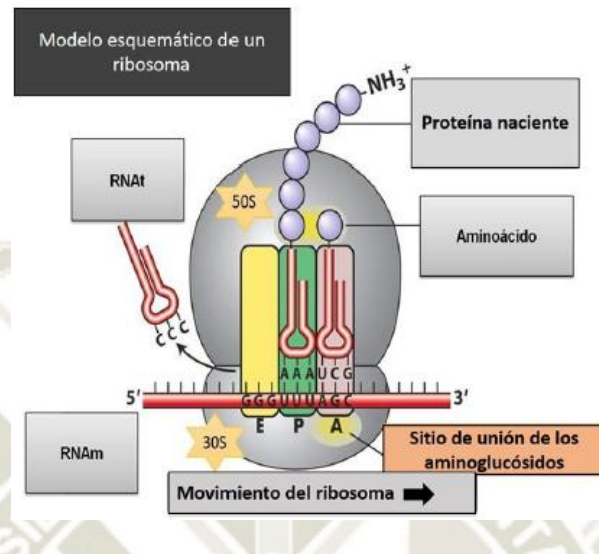


Figura 4. Modelo esquemático de un ribosoma, principal blanco de los aminoglucósidos. **Adaptado** de Garneau-Tsodikiva y Labby, 2016) (43) - www.proteinsynteses.org

Mecanismo de resistencia

A. Inactivación enzimática por producción de enzimas modificadoras de aminoglucósidos (EMAs)

Es el principal mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos estas enzimas poseen la capacidad de modificar las moléculas de los aminoglucósidos por medio de una reacción catalítica de los grupos $-OH$ o $-NH_2$ en el núcleo de la molécula de 2-deoxiestreptamina (DOS) o de la molécula de azúcar (45).

B. Modificación del sitio ribosomal

La modificación de la estructura ribosomal confiere resistencia a los aminoglucósidos, pues disminuye la afinidad de enlace del aminoglucósido a su sitio de acción.

El ejemplo más común de este tipo de resistencia es la que se encuentra en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que sufrieron mutación en la proteína ribosomal S12 y se volvieron resistentes a la estreptomicina (46).⁴⁵ Las alteraciones en el sitio de acción en el ribosoma de los aminoglucósidos también pueden ocurrir por la acción de enzimas bacterianas denominadas metiltransferasas (47).

C. Modificación de la membrana celular bacteriana y bombas de eflujo

Los aminoglucósidos son moléculas catiónicas que se unen al LPS de la membrana celular externa que está cargado negativamente. La modificación de la molécula del LPS se produce mediante el agregado de 4-aminoarabinosa o fosfoetanolamina en el lípido A del LPS. Como consecuencia disminuye la carga negativa del LPS, promoviendo la reducción de la afinidad del antimicrobiano a la membrana celular bacteriana (48,49).

D. Detección en el laboratorio de aislamientos clínicos resistentes a los aminoglucósidos

Durante la realización rutinaria de test de sensibilidad a los antimicrobianos se pueden identificar la resistencia a los aminoglucosidos; siendo los test moleculares necesarios para identificar el mecanismo de resistencia (50).

Para diferenciar cepas bacterianas productoras de metiltransferasas de las productoras de EMAs el test de sensibilidad a la arbecacina frente a las enterobacterias es útil; las cepas que no producían metiltransferasas presentaron concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) más bajas, mientras que las cepas productoras de metiltransferasas se presentaban resistentes a la arbecacina (50).

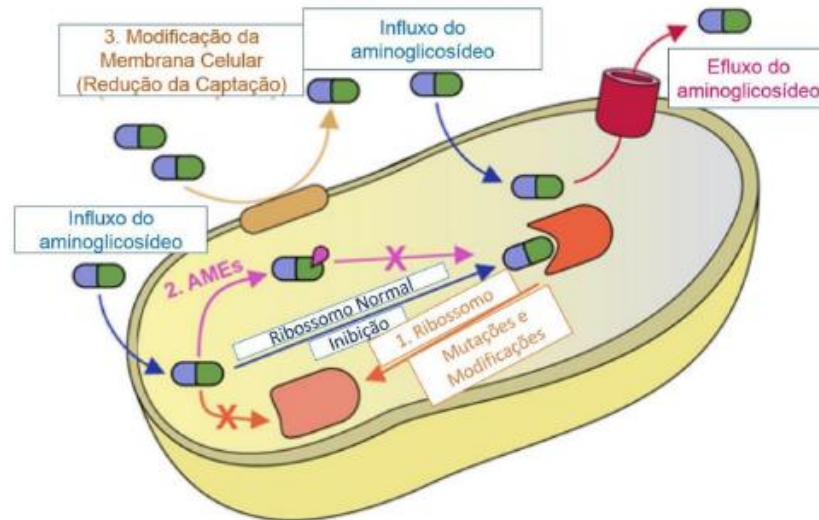


Figura 5. Posibles mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos en bacterias Gram negativas. **Adaptada** de Garneau-Tsodikiva y Labby (50).

2.3.6. GLICILCICLINAS

Mecanismo de acción

Las glicilciclinas son, en general, bacteriostáticas, y actúan inhibiendo la síntesis proteica bacteriana, así como las demás tetraciclinas (51,53).

Las glicilciclinas actúan uniéndose reversiblemente a la subunidad ribosómica 30S bacteriana de 10-100 veces más que la tetraciclina, bloqueando la entrada de moléculas de aminoacil-ARNt al sitio A ribosómico (52,53). De esa forma, los residuos de aminoácidos se ven impedidos de incorporarse a la cadena peptídica en formación, inhibiendo la síntesis proteica bacteriana.

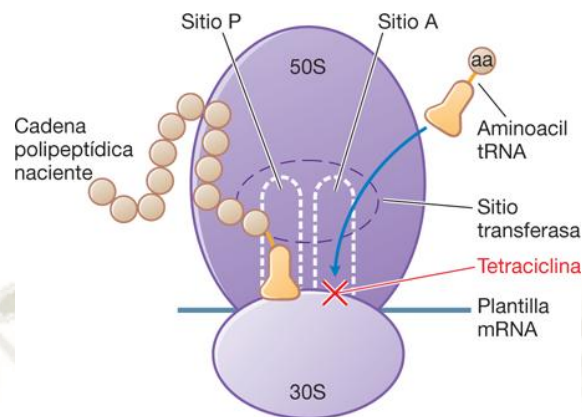


Figura 6 Mecanismos de acción de las tetraciclinas. Adaptada de Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica edición 2016 (86).

Mecanismo de resistencia

El principal mecanismo de resistencia adquirida a las tetraciclinas es el eflujo activo del antimicrobiano estos son menos activos contra las tetraciclinas de segunda y tercera generación (glicilciclinas) (52,54).

El segundo mecanismo de resistencia a las tetraciclinas son las proteínas de protección del ribosoma, que se unen a este y remueven al antimicrobiano desde su lugar de unión; no viéndose afectados por este mecanismo las glicilciclinas como la tigeciclina (53,55).

Otros dos mecanismos, menos frecuentes. **La producción de monooxigenasas dependientes de FAD**, codificadas por dos genes distintos (tetX y tet37) y que alteran la estructura de las tetraciclinas, disminuyendo su afinidad por el ribosoma, y se produce la degradación posterior de estos antimicrobianos (52,54).

Y las mutaciones en el gen 16S ARNr, fundamentalmente G1058C, que reducen la afinidad de unión de la tetraciclina, minociclina y doxiciclina al sitio ribosomal (51,54).

La resistencia a la tigeciclina en bacilos Gram-negativos están involucrados por diversos mecanismos de resistencia a las tetraciclinas, pero el principal de ellos, dentro de este grupo de microorganismos, es la hiperexpresión de sistemas de eflujo de la superfamilia RND (56,57).

Diagnostico laboratorial

EUCAST recomienda la prueba de sensibilidad a tigeciclina solo para Enterobacterias, para los aislamientos de *Acinetobacter* spp. no hay puntos de corte de este antimicrobiano, ya que no existe evidencia suficiente que permita inferir la actividad de la tigeciclina frente a aislamientos clínicos de *Acinetobacter* spp (58).

La prueba de difusión en disco (puntos de corte - halo: S \geq 18 mm y R \leq 15 mm/discos con contenido de 15 μ g de tigeciclina) se recomienda solo para aislamientos de *Escherichia coli* 31. Para las demás especies, a excepción de *Morganella* spp., *Proteus* spp. y *Providencia* spp., EUCAST recomienda únicamente la prueba de microdilución en caldo (puntos de corte - CIM: S \leq 1 μ g/ml, y R \geq 2 μ g/ml) (58).

2.3.7 MACROLIDOS Y LINCOSAMIDAS

MACROLIDOS

Mecanismo de acción

Los macrólidos son compuestos básicos que atraviesan las membranas lipídicas, por lo que se concentran adecuadamente dentro de las células eucariotas y penetran la membrana externa de los bacilos Gram negativos (59).

Ejerce su efecto antimicrobiano al obstaculizar la síntesis de proteínas en la bacteria a nivel ribosómico, se fijan a la unidad 50S del mismo, e impiden la

reacción de translocación en la cual la cadena de péptido en crecimiento se desplaza del sitio aceptor al donador, por esta particularidad se proscriben su combinación con otras drogas que compiten con un sitio similar de fijación en el ribosoma como serían la clindamicina y el cloranfenicol (60).

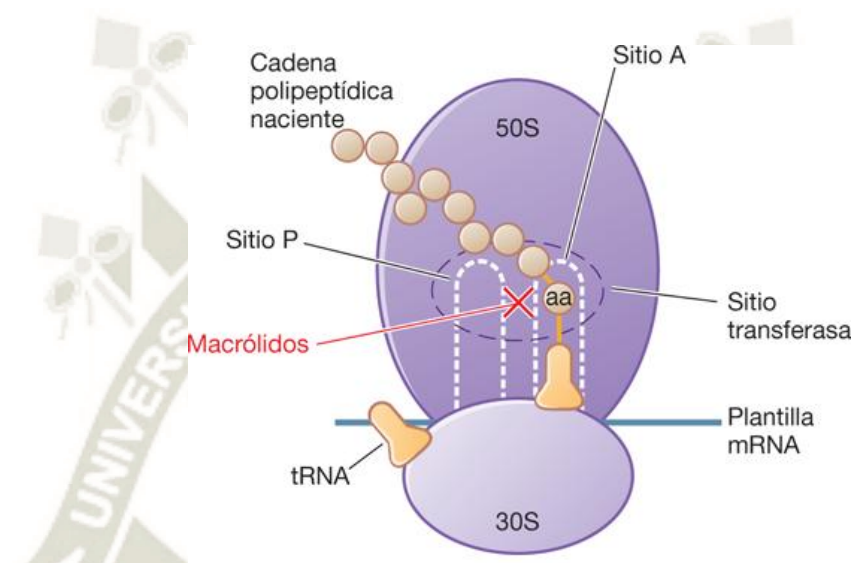


Figura 7 Mecanismos de acción de las tetraciclinas. **Adaptada** de Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica edición 2016 (86).

Mecanismo de resistencia

A. Bomba de eflujo

Las bombas de eflujo son transportadores trans-membrana que funcionan acoplados a una ATPasa y los genes *mefA*, *mefE* o *msrA* y *msrB* son los que están relacionados a la expulsión del antibiótico de la bacteria en los Cocos Gram positivos (61).

Estas bombas de eflujo son activas frente a macrólidos de 14-15 átomos y no a los de 16 átomos del anillo macrolídico, lincosamidas y estreptogramidas b (62).

B. Cambio del sitio blanco de acción

Los cambios en las secuencias que codifican la subunidad ribosomal pueden ser secundarios a mutaciones puntuales (63).

Otra variabilidad en el sitio blanco de acción, son los cambios post-transcripcionales, como la metilación de la subunidad 50S, en la posición A2058, sin alterar la secuencia de la proteína pero que altera el sitio de unión de los antibióticos lo que genera resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptogramidas tipo b, (grupo MLSb) siendo el gen *erm* el responsable de los procesos de metilación (64).

LINCOSAMIDAS

Mecanismo de acción

Ejerce su efecto antimicrobiano al obstaculizar la síntesis de proteínas en la bacteria a nivel ribosómico, en la unidad 50S formada por 2 cadenas de ARN 23S y 5S, se une a la cadena 23S bloqueando la síntesis de proteínas, al inhibir de forma temprana la elongación de la cadena aminoacídica interfiriendo en la unidad peptidil-transferasa (65).

Este grupo antibiótico compete con los macrólidos y el cloranfenicol por el sitio activo, la subunidad 50 s del ribosoma.

Mecanismo de resistencia

A. Cambios en el sitio de acción

A través del gen *erm* quien participa en el proceso de metilación de la subunidad 50S variando el sitio blanco de acción del antibiótico (66).

B. Inactivación enzimática

Mecanismo de resistencia poco frecuente a través de enzimas (nucleotidiltransferasas) modificadoras de lincomicinas que se sospecha

cuando se observa un fenotipo de resistencia a clindamicina aislada, sin compartir resistencia con el grupo MLS (66).

C. Bombas de eflujo

Codificada por el gen *ImrA* presentando como único sustrato a la lincomicina, no describiéndose hasta el momento este mecanismo de resistencia en otras lincosamidas como clindamicina y macrolidos (66).

2.3.8. OXAZOLIDINONAS

Mecanismo de acción

Las oxazolidinonas inhiben la síntesis proteica en una diana distinta a la de otros antimicrobianos que interfieren con el proceso de elongación. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis proteica bacteriana en estadio más temprano al unirse específicamente al sitio 23S del ARN ribosomal bacteriano de la subunidad 50S, previniendo la formación del complejo de iniciación 70S funcional, que es un componente esencial en el proceso de síntesis de proteínas en las bacterias (67).

El linezolid, específicamente, se enlaza al sitio A del centro de la peptidil transferasa (PTC), lugar en que los aminoácidos son agregados en la construcción de una nueva cadena de péptido, inhibiendo la formación del enlace peptídico a través de la perturbación o impedimento del posicionamiento correcto del aminoacil-tRNA en el PTC (68).

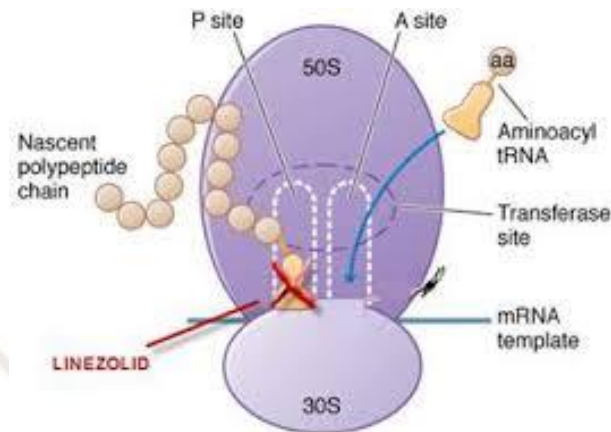


Figura 8 Mecanismos de acción de las tetraciclinas. **Adaptada** de Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica edición 2016 (86).

Mecanismo de Resistencia

Mecanismo de Resistencia mediado por mutación en los genes 23S rRNA

La unidad 50S del rRNA está compuesta por las porciones 5S rRNA, 23S rRNA y aproximadamente 36 proteínas ribosomales. El dominio V es uno de los segmentos más conservados del rRNA, y es parte integrante del PCT ribosomal. Diversas mutaciones puntuales en el asa central del dominio V de la porción 23S del rRNA son frecuentemente asociadas a la resistencia a linezolid (69).

Mecanismo de Resistencia mediado por metiltransferasa Cfr

El único mecanismo de resistencia a linezolid transferible se produce por el gen *cfr* que codifica una metiltransferasa de rRNA. Cfr agrega un grupo metil en la posición C-8 del nucleótido A2503 de la subunidad 23S del rRNA. Esta metilación confiere resistencia a cinco diferentes clases de antimicrobianos cuyo enlace se sobrepone en el PTC, como, cloranfenicol, lincosamidas, oxazolidinonas, pleuromutilinas y estreptogramina A (70).

Mecanismo de resistencia mediado por mutaciones en L3 y L4

Las mutaciones en la proteína L3 ribosomal donde la mayor parte de esta proteína está posicionada en la superficie de la subunidad 50S, pero un asa se extiende hasta el PCT. La mutación de esta proteína ribosomal se relacionaron con la resistencia a linezolid en *S. aureus*, *S. cohnii* y *S. epidermidis* (71).

Mecanismo de resistencia mediado por sistemas de eflujo

La resistencia a linezolid por sistemas de eflujo no es común entre los cocos Gram positivos, a pesar de ser el mecanismo mediante el cual este compuesto no actúa sobre las bacterias Gram negativas (71).

Diagnostico laboratorial

La sensibilidad se puede determinar ya sea por métodos cuantitativos y cualitativos.; las oxazolidinonas por ser fármacos bacteriostáticos los microorganismos presentan crecimiento residual en las pruebas de sensibilidad, lo que dificulta la visualización de la CIM o de la zona de inhibición (72).

La recomendación de EUCAST la zona de inhibición para linezolid se debe leer en el sitio de completa inhibición del crecimiento (72).

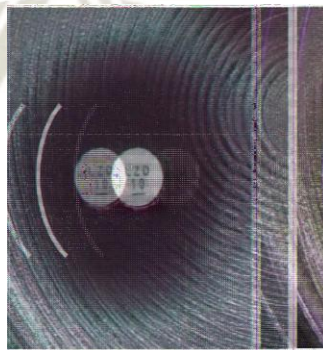


Figura 9 Prueba de sensibilidad de linezolid contra *S. aureus* por método de difusión en disco. La línea blanca señala el sitio donde se debe leer la zona de inhibición del crecimiento bacteriano. **Adaptada** de EUCAST 2016 (85)

Microorganismo	Oxazolidinona	CIM (µg/mL)		Concentración del Disco (µg)	Diámetro	
		S ≤	R >		S ≥	R <
<i>Staphylococcus</i>	Linezolid	4	4	10	21	21
	Tedizolid	0,5 ^a	0,5 ^a		- ^{a,b}	- ^{a,b}
<i>Enterococcus</i>	Linezolid	4	4	10	19	19
	Tedizolid	IE	IE		IE	IE
<i>Streptococcus</i> A,B,C,G	Linezolid	2	4	10	19	16
	Tedizolid	0,5 ^a	0,5 ^a		- ^{a,b}	- ^{a,b}
<i>S. pneumoniae</i>	Linezolid	2	4	10	22	19
	Tedizolid	IE	IE		IE	IE
<i>S. viridans</i>	Linezolid	-	-		-	-
	Tedizolid	0,25	0,25		- ^c	- ^c

Tabla 2. Puntos de corte recomendados para linezolid y tedizolid de acuerdo a EUCAST, 2016.

2.3.9 QUINOLONAS

Mecanismo de acción

Las quinolonas penetran al interior de la bacteria a través de los canales acuosos de las porinas y ejercen su actividad bactericida uniéndose e inhibiendo a las topoisomerasas bacterianas; aunque éste no es su único mecanismo de acción (73).

Las topoisomerasas son enzimas que controlan el enrollamiento y desenrollamiento del ADN bacteriano. El enrollamiento permite a la larga molécula de ADN empaquetarse dentro de célula bacteriana. Esta estructura debe ser desenrollada para permitir diferentes funciones como replicación, transcripción y reparación del ADN. La inhibición de la actividad de estas

enzimas impide a la célula bacteriana producir las proteínas necesarias para su reparación, crecimiento y reproducción (73).

Existen 4 tipos de topoisomerasas y las quinolonas actuarían a nivel de ADN-girasa (topoisomerasa tipo II) y de la topoisomerasa tipo IV (73).

Esta compleja interacción entre quinolonas con topoisomerasas es la base del diferente espectro antibacteriano de las quinolonas y también de la selección de cepas resistentes (73).

La acción de las quinolonas contra las bacterias gramnegativas es por su acción "blanco" con la topoisomerasa II o ADN-girasa; en cambio la actividad contra las bacterias grampositivas se debe a su acción "blanco" en las topoisomerasas IV (73).

Mecanismo de resistencia

A. Alteraciones del sitio blanco

Las quinolonas actuarían a nivel de la topoisomerasas tipo II (ADN-girasa) y topoisomerasa IV. En ambos casos, están formadas por tetrámeros compuestos por dos subunidades codificadas (para los casos de enterobacterias) por los genes *gyrA* y *gyrB* o *parC* y *parD*, respectivamente (73).

La resistencia a las quinolonas se produce debido a las mutaciones en los genes que codifican para las distintas topoisomerasas, particularmente en una pequeña zona de dichos genes denominada RDRQ (Región Determinante de Resistencia a Quinolonas) (74).

Para el caso de las quinolonas no fluoradas, como el ácido nalidíxico, alcanza una mutación para conferir alta resistencia; sin embargo, para las fluoroquinolonas se requiere la acumulación de dos mutaciones en *gyrA* y al menos una más en *parC* (74).

B. Disminución en la captación de quinolonas

La disminución en el pasaje de las quinolonas al interior de la bacteria está usualmente asociada a dos factores: el aumento de la impermeabilidad a estos antibióticos y/o la sobreexpresión de bombas de eflujo, naturalmente presentes en los microorganismos (75).

C. Alteraciones en la permeabilidad

Se asocian a la disminución en la expresión de porinas, fundamentalmente OmpF, en *E. coli*, y proteínas homólogas, en otras enterobacterias como *K. pneumoniae* (75).

D. Bombas de eflujo

Las bacterias tienen un amplio número de bombas de eflujo, fundamentalmente, asociadas a la membrana interna, lo cual les permite eliminar diversas sustancias tóxicas fuera del citoplasma. Se reconocen cinco familias de bombas de eflujo, que se denominan, en inglés, MATE (Multidrug And Toxic-compound Extrusion), MFS (Major Facilitator Superfamily), SMR (Small Multidrug Resistance), RND (Resistance Nodulation Division) y ABC (ATP binding cassette) (76).

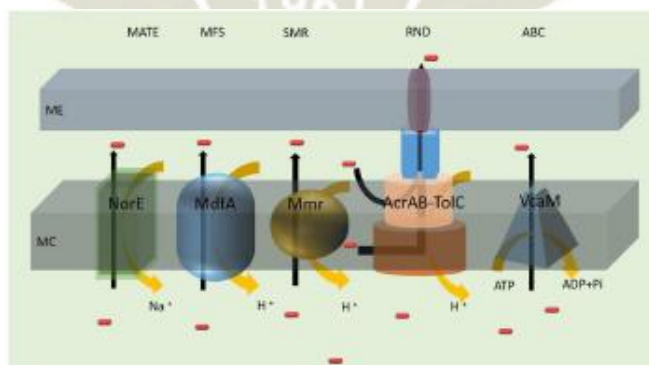


Figura 10 El flujo de las moléculas se representa con las flechas negras, los antibióticos se representan como “píldoras rojas”. Los ejemplos puestos en cada grupo han sido reportados como responsables de poder exportar quinolonas – Bombas de Eflujo - EUCAST, 2016 (85).

Si bien AcrAB-TolC es la bomba de eflujo que más contribuye a la resistencia a quinolonas en *E. coli*; A excepción de la familia SMR, donde se ha identificado una sola bomba perteneciente a este grupo que expulsa quinolonas (Mmr en *Mycobacterium smegmatis*), las otras cuatro familias han sido encontradas en diversos microorganismos, incluyendo la familia Enterobacteriaceae (76).

Diagnóstico de laboratorio

Existen importantes discrepancias entre las guías CLSI y EUCAST, como se ve en la Tabla 3. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con las oximiinocefalosporinas, en este caso ambas instituciones utilizan las mismas cargas en los discos, por lo que es posible utilizar una u otra regla indistintamente (77).

Fluoroquinolones	Reglas EUCAST					Reglas CLSI					
	CIM breakpoint		Carga del disco (µg)	diámetro del disco (mm)		CIM breakpoint			diámetro del disco (mm)		
	S ≤	R >		S ≥	R <	S ≤	RI	R ≥	S ≥	RI	R ≤
Ciprofloxacin	0.25	0.5	5	26	24	1	2	4	21	16-20	15
Ciprofloxacin, <i>Salmonella</i> spp.	0.06	0.06				0.06	0.12-0.5	1	31	21-30	20
Pefloxacin (screen), <i>Salmonella</i> spp.			5	24	24						
Levofloxacin	0.5	1	5	23	19	2	4	8	17	14-16	13
Moxifloxacin	0.25	0.25	5	22	22						
Nalidixic acid			30			16		32	19	14-18	13
Norfloxacin (uncomplicated UTI only)	0.5	1	10	22	19	4	8	16	17	13-16	12
Ofloxacin	0.25	0.5	5	24	22	2	4	8	16	13-15	12

Tabla 3. Guías CLSI y EUCAST (2017/18) para la interpretación de la sensibilidad a quinolonas en enterobacterias (85).

2.4 RESISTENCIA BACTERIANA

En 1928 cuando Alexander Fleming descubrió la penicilina se inició la llamada época de los antibióticos y desde entonces se crearon de forma exponencial nuevas clases de estos agentes especialmente en los países industrializados (78).

En los años recientes ha disminuido la producción de nuevos antibióticos y ha surgido como un grave problema la aparición de resistencia bacteriana con el fin de evadir la acción de estas sustancias (79).

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública a nivel mundial; varios agentes infecciosos que causan enfermedad han dejado de responder a los antimicrobianos de uso común; este problema es tan grave que si no se toman medidas a escala mundial corremos el riesgo de regresar a la era preantibiotica (79).

Las resistencia bacteriana es el resultado del uso excesivo de antibióticos que se hace en muchas partes del mundo, en particular para combatir infecciones menores, de un uso incorrecto por falta de acceso a un tratamiento apropiado y de una subutilización debida a la falta de recursos para terminar los tratamientos (79).

2.4.1 RESISTENCIA NATURAL

La resistencia natural es aquella que está determinada genéticamente por cepas de una misma especie bacteriana y sin correlación con la dosis de antibiótico (80).

2.4.2 RESISTENCIA ADQUIRIDA

La resistencia bacteriana adquirida mediante la cual una bacteria previamente sensible a un antibiótico desarrolla genéticamente ya sea por mutación o adquisición de genes resistentes (plasmidos, transposones e integrones) mecanismos adaptativos que le permiten sobrevivir en presencia del antibiótico (81).

Este tipo de resistencia es muy importante desde el punto de vista clínico y dentro de sus mecanismos de desarrollo la resistencia transmisible (plasmidos, transposones o integrones) es la más importante (81).

2.5. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

Una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o varios antibióticos y de igual modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos de diversas bacterias, todo lo cual emborrea el estudio de la resistencia bacteriana a los distintos antimicrobianos (82).

Entre los mecanismos de resistencia bacteriana tenemos:

2.5.1 INACTIVACION ENZIMATICA

Donde las bacterias producen enzimas que inactivan al antibiótico; las Gram (+) suelen ser plasmidicas, inducibles y extracelulares; Gram (-) son de origen plasmidico o por transposones, constitutivas o periplasmaticas (82).

El ejemplo más importante de este mecanismo son la producción de betalactamasas y muchas bacterias son capaces de producirlas; tanto los beta lactamicos, aminoglicosidos, tetraciclinas, cloranfenicol y macrolidos pueden ser inactivados por enzimas

2.5.2 ALTERACION DEL SITIO BLANCO DE ACCION

A través de mutaciones que se realizan en el sitio donde va actuar el antibiótico así podemos mencionar las mutaciones que se producen de las enzimas PBPs (proteínas fijadoras de penicilina) necesaria para la formación de la pared celular, a nivel del ARNr 23S (mecanismo de resistencia para los macrolidos), a nivel del ADN girasa (mecanismo de resistencia para las quinolonas) (82).

2.5.3 TRASTORNOS DE LA PERMEABILIDAD Y EFLUJO ACTIVO

Las bacterias a través de mutaciones en las porinas de su pared celular bloquean la entrada de ciertos antibióticos o alteran los sistemas de transporte

y en otras ocasiones pueden provocar la salida del antibiótico por un mecanismo activo de bombas de eflujo (82).

2.6 EVALUACION DE LA RESISTENCIA BACTERIANA POR MEDIO DEL ANTIBIOGRAMA

El estudio de sensibilidad a los antimicrobianos de las diferentes bacterias aisladas en muestras biológicas tiene 2 objetivos: guiar al médico en la elección del mejor tratamiento individual, y monitorizar la evolución de la resistencia bacteriana con objeto de revisar el espectro del antimicrobiano y poder actualizar los tratamientos empíricos (83).

Este estudio se realiza mediante el antibiograma que tiene como objetivo evaluar en el laboratorio la respuesta de un microorganismo a uno o a varios antimicrobianos, y traducir, en una primera aproximación, su resultado como factor predictivo de la eficacia clínica.

Con un antibiograma se pueden obtener resultados cualitativos que indican si la bacteria es sensible o resistente a un antibiótico, o cuantitativos que determinan la concentración mínima (CMI) de antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano (en $\mu\text{g/ml}$ o en mg/l).

Estas han quedado definidas en función de la probabilidad del éxito o del fracaso terapéutico (83):

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

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

La interpretación de los resultados del antibiograma (sensible, intermedio o resistente) se realiza en función de los valores establecidos por diferentes comités, como el Clinical and Laboratory Standards Institute en Estados Unidos², el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing en Europa³ y la Mesa Española de Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos (83).

Estos comités determinan y establecen puntos de corte basados en propiedades microbiológicas, farmacocinéticas y de eficacia clínica, para definir la sensibilidad (éxito terapéutico) o resistencia de las diferentes especies bacterianas a cada antimicrobiano (83).

El estudio de la sensibilidad in vitro de las bacterias a los antimicrobianos se realiza mediante métodos fenotípicos (técnicas de dilución y de difusión), bioquímicos y genéticos (83).

Entre los métodos fenotípicos, las técnicas de dilución determinan la CMI utilizando un medio líquido (dilución en caldo) o un medio sólido (dilución en agar) para disolver las diferentes concentraciones del antimicrobiano. El medio estandarizado para la realización del antibiograma es el medio Mueller-Hinton, al que se le añade sangre u otros suplementos para bacterias que no crecen en él. La CMI es la dilución más baja de antimicrobiano en la que no se observa crecimiento bacteriano (84).

La dilución en caldo suele realizarse en microdilución, en paneles multipocillos, y es el sistema mayoritariamente adoptado por los sistemas automáticos comerciales para determinar la sensibilidad a los antimicrobianos (84).

En estos sistemas, la lectura de los valores de CMI y la interpretación de resultados se realizan de forma automática.

Las técnicas de difusión emplean discos de papel impregnados con una solución estandarizada de antibiótico que se disponen sobre la superficie de un medio sólido previamente inoculado en su superficie con una suspensión bacteriana. Tras un período de incubación de 18 h, el diámetro del halo formado está en relación con el grado de sensibilidad del microorganismo. La carga del disco está ajustada para que los halos de inhibición permitan diferenciar los microorganismos sensibles de los resistentes y pueda establecerse una correlación con los valores de CMI: halos pequeños se relacionan con valores altos de CMI (resistentes) y halos grandes con CMI bajas (sensibles). Otra técnica de difusión es el E-test, que además permite la determinación directa del valor de la CMI (84).

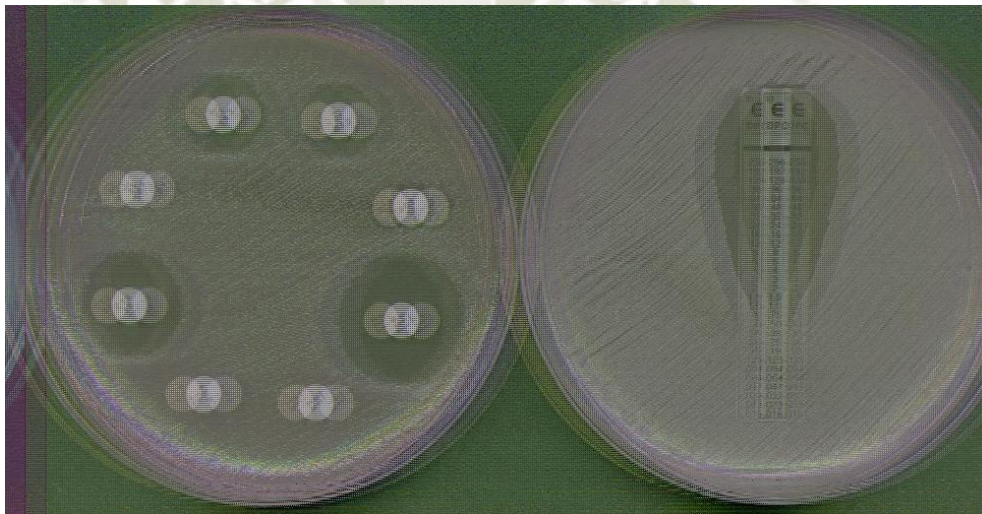


Figura 11. A) Antibiograma por difusión con discos en el que se observa la presencia de halos de inhibición. B) Antibiograma por E-test en el que se observa una elipse de inhibición. El punto donde la elipse corta con la tira es el valor de CMI, en este caso 0,5 mg/l (85).

Tener en cuenta que no siempre un valor de CIM más bajo indica mayor actividad del antimicrobiano, ya que la CIM que define la sensibilidad o resistencia es diferente para cada especie bacteriana y cada antimicrobiano (84).

Si un microorganismo es sensible indica que con las dosis habituales se espera una evolución favorable de la infección, siempre que se alcancen valores adecuados en el lugar de la infección, lo que en ocasiones no es posible (p. ej., en el sistema nervioso central). Por el contrario, si el microorganismo es intermedio o resistente, es probable

que la evolución sea desfavorable. La interpretación de la sensibilidad predice mejor el fracaso (cuando es resistente) que el éxito de un tratamiento (84).

Los métodos bioquímicos consisten en la determinación del mecanismo por el cual una bacteria es resistente a un antimicrobiano. Los más utilizados son la detección de β -lactamasa con discos impregnados con una cefalosporina cromogénica que cambia de color cuando se hidroliza (método que se utiliza para la detección rápida de la resistencia a ampicilina en *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp. y *Moraxella* spp.) y finalmente, **los métodos genéticos** detectan genes de resistencia, generalmente mediante técnicas de PCR, como en el caso del gen *mecA* que codifica la producción de la PBP2a (84).

2.7 INTERPRETACION DEL ANTIBIOGRAMA

El análisis de los resultados de sensibilidad es esencial para una adecuada información del antibiograma y tiene una gran trascendencia clínica¹⁰. En este sentido, la lectura interpretada del antibiograma analiza los fenotipos de sensibilidad y permite deducir posibles mecanismos de resistencia (84).

Además, este proceso permite inferir la sensibilidad de antibióticos no estudiados en el antibiograma y la corrección, en su caso, de falsas sensibilidades observadas *in vitro*, como ocurre en el caso del antibiograma de una enterobacteria con una BLEE, en el que no siempre aparecen como resistentes todas las cefalosporinas, si bien, en la práctica debe evitarse su uso (84).

Asimismo, favorece la adecuación del tratamiento, el control de las políticas de antimicrobianos, la detección de nuevos mecanismos de resistencia y el conocimiento de su epidemiología (84).

Un requisito esencial para poder realizar una adecuada lectura interpretada es conocer la identidad del microorganismo estudiado, tanto el género como la especie, ya que sin ella el resultado puede llevar a errores en la utilización de los antimicrobianos. Así, una cepa de *S. aureus* con CMI de cloxacilina de 1 mg/l es sensible a cloxacilina

y a todos los β -lactámicos, mientras que si se trata de un estafilococo coagulasa negativa la CMI de 1 mg/l indica resistencia a cloxacilina (84).

Otro ejemplo es que una CMI de ampicilina de 8 mg/l frente a una enterobacteria indica sensibilidad, pero frente a un estafilococo esta misma CMI indica resistencia, ya que un estafilococo es ya resistente a ampicilina con una CMI de 0,5 mg/l. De esta manera, CMI más bajas no siempre indican mayor actividad y, además, son variables dependiendo del microorganismo y del antibiótico, como se ha indicado anteriormente (84).

Otro requisito para poder realizar correctamente la lectura interpretada del antibiograma es conocer el fenotipo de sensibilidad de un microorganismo, ya que hay bacterias que siempre son resistentes a determinados antibióticos y otras que siempre son sensibles, y la desviación de estos patrones indica si el patrón del antibiograma corresponde a un fenotipo habitual, raro o imposible (84).

3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

3.1 Título: “Infecciones intrahospitalarias, resistencia antimicrobiana y factores de riesgo en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital goyoneche III-1 de Arequipa, 2012 – 2016” - Dr. Fredy Edgar Ramos Infantes (87).

Resumen: El estudio se realizó en el Departamento de la Oficina de Estadística e Informática del Hospital III-1 Goyeneche de la ciudad de Arequipa. Durante los meses de octubre a diciembre del 2016, mediante el análisis documental de historias clínicas. Se planteó como objetivo: identificar las infecciones intrahospitalarias según agentes etiológicos, su resistencia antimicrobiana y sus factores de riesgo asociados en pacientes de cuidados intensivos del Hospital Goyeneche III-1 de Arequipa, en el periodo 2012 – 2016 (87).

Utilizando métodos descriptivos en tablas de frecuencia absoluta y porcentual; y para analizar la asociación de factores se utilizó el Ji-cuadrado para tablas de contingencia (87).

Resultados: los agentes etiológicos fueron: *P. aeruginosa* (20.22%), *A. baumannii* (16.85%), *S. coagulasa* negativos (15.73%), *S. aureus* (12.36%), *E. coli* (10.11%), *K. pneumoniae* (4.49%) y en hongos a *Candida* sp. (5.62%); la evaluación de resistencia antimicrobiana indica que *S. aureus* fue resistente a penicilina, clindamicina y eritromicina (100%); *S. coagulasa* negativos resistente a penicilina, bencilpenicilina, oxacilina, clindamicina y eritromicina (100%); *E. coli* resistente a ampicilina, ácido nalidixico, ciprofloxacino, levofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol y cefazolina (100%); *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima, imipenem, ciprofloxacino, ampicilina, ampicilina-sulbactam, cefazolina, tobramicina y levofloxacino (100%); *A. baumannii* presentó multirresistencia a todos los antimicrobianos con el 100%; *K. pneumoniae* presentó resistencia antimicrobiana a ampicilina, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-ac. Clavulanico, cefalotina, cefoxitina, cefotaxima y ciprofloxacino (100%); y *Enterobacter* spp., resistente a ampicilina, cefixima y amoxicilina (100%). En cuanto a la asociación estadística en la presentación de IIH, estuvo representada por la edad mayor de 60 años ($p=0.001$), uso de ventilación mecánica pulmonar ($p=0.016$) y permanencia ≥ 6 días en UCI ($p=0.001$) (87).

3.2. Título: “Perfil de resistencia antibiótica de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* Y *Pseudomona aeruginosa* en los servicios de emergencia, consultorio externo y hospitalización del Hospital Regional Honorio Delgado. Arequipa, 2015”. - Dra Roxana Quispe Aro (88).

Resumen: El presente estudio tuvo como objetivo principal determinar el perfil de resistencia antibiótica de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* entre los servicios de emergencia, consultorio externo y hospitalización del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa (88).

La investigación que se realizó fue de Laboratorio, prospectiva, transversal, descriptiva, observacional y de nivel descriptivo. Se empleó como técnicas la observacional de la diferenciación bioquímica y antibiograma por método de disco difusión de Kirby-Bauer, que se operativizó a través de su respectivo instrumento,

la ficha de recolección de datos. El tamaño de muestra se obtuvo de la población total en un periodo determinado, siendo de 1216 unidades de estudio (88).

El procesamiento y análisis de datos se realizó a través de la estadística descriptiva e inferencial; para la comparación de datos según el tipo variable cualitativa mediante la escala medición nominal y frecuencias absolutas y porcentuales (88).

En conclusión se determinó mayormente la resistencia antibiótica de tipo Betalactamasa espectro extendido (BLEE) para *Escherichia coli* en muestras de orina en los diferentes servicios de emergencia, consultorio externo, hospitalización en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza Arequipa (88).

3.3. Título: “Perfil de resistencia microbiológico en cuidados intensivos adultos en la Fundación Santa Fe de Bogotá año 2014” - investigadores principales Dr Camilo Alberto Acevedo Bedoya y el Dr Edwin Alexander Beltrán Gómez (89).

Resumen: Las infecciones en la unidad de cuidados intensivos (UCI) representan una importante causa de morbilidad y mortalidad, tienen un alto índice de resistencia antimicrobiana y en Colombia existen pocos estudios sobre el tema.

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo; se usó la base de datos de los aislamientos microbiológicos documentados en las UCI de la Fundación Santa fe de Bogotá para el año 2014 (89).

La incidencia de bacteriemia fue de 39%, el diagnóstico de sepsis, sepsis severa y de choque séptico fue en conjunto del 50%, los microorganismos más aislados fueron las bacterias gram negativas (44,5%), seguido de candida (37,5%) y gram positivos (18%). 91% de los pacientes recibió terapia antibiótica de forma empírica, y esta estrategia de manejo se ajustó con resultados de cultivos en el 57% de los casos, la mayoría de estos recibió terapia combinada (63%). El uso empírico de carbapenémicos fue de 36%, mientras que el de cefalosporinas de tercera y cuarta generación fue de 14,8%. Se encontraron patrones de resistencia diferente al usual en el 31% de los aislamientos, principalmente AmpC (17,6%) y BLEE (12%). Lamortalidad en UCI fue del 30% (89).

La prevalencia de bacterias resistentes en los aislamientos de la FSFB no es baja, por lo que se requiere una terapia empírica acertada acorde con la flora local. Se

requieren estudios analíticos para evaluar factores asociados al desarrollo de gérmenes multiresistentes y mortalidad por sepsis (89).

3.4. Título: “Resistencia bacteriana en cultivos de pacientes ingresados en el Hospital Humberto Alvarado de Masaya en el periodo de Enero de 2014 a Enero de 2015.” - Dr. Julio César Jalinás Gavarrete (90).

Resumen: El principal objetivo de la terapéutica antimicrobiana es lograr la erradicación del patógeno responsable de la enfermedad infecciosa. Junto a este objetivo, se espera que los antibióticos carezcan de efectos adversos importantes y que no generen resistencia. Sin embargo, en el ámbito tanto extra como intrahospitalario las enfermedades infecciosas deben tratarse la mayoría de las veces de forma empírica por dificultad de acceso a los estudios microbiológicos o por la lentitud de los mismos; en estos casos el tratamiento debe apoyarse en la etiología más probable del cuadro clínico, en la sensibilidad esperada de los patógenos más frecuentes y en los resultados previsibles según los patrones de sensibilidad del entorno (90).

Un reciente informe de la OMS estableció claramente que la resistencia de las bacterias comunes a los antibióticos ha alcanzado niveles alarmantes en muchas partes del mundo. Se ha señalado que podría llegar a constituir una amenaza para la estabilidad mundial y la seguridad de los países. La resistencia microbiana es un problema de salud pública, que afecta a pacientes hospitalizados que ingresan con procesos infecciosos, en quienes se utilizan antibióticos protocolizados o de norma nacional, siendo en ocasiones por un período superior a siete días y sin resultados. Es por esto, importante conocer un perfil de resistencia microbiana hospitalario que brinde información precisa al médico para un mejor manejo de los procesos infecciosos (90).

La resistencia tiene costos económicos, emocionales, medios de subsistencia y vidas humanas, y pone en peligro la eficacia de los programas de atención de la salud. La carencia del perfil de resistencia que ayude al clínico a instaurar un tratamiento en base al proceso infeccioso es un obstáculo para un abordaje adecuado y, por ende una mejor respuesta que ayude a evitar resistencia. A pesar de la importancia

extrema de este problema, son pocas las investigaciones existentes sobre este tema, tanto a nivel regional como nacional, es por ello que se ha propuesto la realización de este trabajo enfocado a conocer perfil de resistencia antimicrobiana en cultivos de pacientes hospitalizados (90).

Para dar continuidad a investigaciones de esta índole, se realizó el presente estudio con el propósito de determinar el perfil de resistencia de los microorganismos provenientes de pacientes hospitalizados con proceso infeccioso, así como, de mencionar la familia de fármaco con mayor resistencia; encontrándose los siguientes resultados: Los sitios donde se obtuvieron las muestras fueron de tejidos blando (67,3%) el sitio que resulto más frecuente, seguido de urocultivos (25%), drenos (4,3%) y hemocultivo únicamente (3,2%). De un total de 211 cultivos, se aislaron 15 tipos de microorganismos, siendo en su mayoría (86,6%) bacterias gram negativas y únicamente 13,3% resultaron bacterias gram positiva. La bacteria aislada más frecuente (53,6%) fue la E. Coli, seguida de Klebsiella pneumoniae (16,1%), Pseudomona aeruginosa (4,7%), Acinetobacter baumannii (9,5%), Staphylococcus aureus (6,6%) y Serratia marcescens (2,4%) (90).

Al igual que lo reportado en los informe de la OMS, la E. Coli forma parte de la lista de vigilancia y, ocupa el primer lugar en la lista de bacterias aislada a nivel intrahospitalario, en un estudio a nivel nacional en 3 hospitales nacionales la bacteria E. coli fue la segunda bacteria aislada con frecuencia. De igual forma, los resultados encontrados en el presente estudio coinciden con los reportados en los informes nacionales como internacionales ya que la Escherichia coli tiene un alto porcentaje de resistencia a fluoroquinolonas, cefalosporina y penicilinas. A nivel nacional según la red de vigilancia ha aumentado la resistencia de 60% a 65%. Las bacterias gram negativas son consideras formadoras de betalactamasa de espectro extendido, esto tiene relación con el presente estudio ya que (78 cepas) que corresponde al 61,4% son BLEE (90).

Con los datos obtenidos en el presente estudio se concluye que de las 211 cepas en el año de estudio, se identificaron 15 microorganismos. De las cuales 127 cepas presentaron resistencia a penicilinas, cefalosporina y fluoroquinolonas, seguidas de 35 cepas resistentes a fluoroquinolonas, 28 resistentes a penicilinas y cefalosporina,

8 resistentes a carbapenems, 3 resultaron multiresistentes y 10 fueron resistentes a las oxacilina. La familia de fármacos que presentó mayor resistencia fue la penicilina, cefalosporina y las fluoroquinolonas (90).

4.- Objetivos

4.1.- General

Determinar el agente etiológico y su perfil de resistencia de los microorganismo en cultivos de los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo en el periodo de enero a diciembre 2017.

4.2.- Específicos

1. Identificar los microorganismos más frecuentes aislados y el sitio de obtención de la muestra en los cultivos bacteriológicos de pacientes hospitalizados con proceso infeccioso.
2. Determinar la resistencia de los microorganismos aislados en los cultivos de pacientes hospitalizados con proceso infeccioso.
3. Mencionar la fármaco-resistencia encontrada en los cultivos de los pacientes hospitalizados.

5.- Hipótesis

Por ser un estudio descriptivo carece de Hipótesis.

II. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1.- Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.

1.1 Técnica

En la presente investigación, se utilizará la observación documental como técnica general, el instrumento será la ficha de toma de datos estructurada de los Antibiogramas de los respectivos pacientes.

1.1.1.- Cuadro de coherencias

Cuadro de coherencias

VARIABLE	INDICADOR	PROCEDIMIENTO	TECNICA	INTERPRETACIÓN
Edad	Años	Recolección de datos	Observación documental	Jóvenes: 18 – 30 años Adulto: 30 – 60 años Adulto mayor: > 60 años
Sexo	Masculino Femenino	Recolección de datos	Observación documental	Masculino Femenino
Diagnostico principal	Diagnostico principal que lleva al paciente al servicio de medicina	Recolección de datos	Observación documental	Infección del sistema respiratorio Infección del sistema urinario Infección del sistema nervioso central Infección de piel y tejidos blandos Infección del sistema cardiovascular Infección del sistema gastrointestinal
	Obesidad Diabetes	Recolección de datos	Observación documental	Presente Ausente

Comorbilidades	mellitus Enfermedad renal Enfermedad hepática Enfermedad pulmonar Enfermedad cardiaca Enfermedad reumatológica Neoplasias Cirugías recientes Uso de medicamentos inmunosupresores			
Infección	Si No	Recolección de datos	Observación documental	Presente Ausente
Fuente	Dispositivo, Líquido o tejido biológico del cual fue tomada la muestra	Recolección de datos	Observación documental	Sangre, orina, secreción traqueal, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal, líquido pleural, líquido biliar, heces, dispositivos intracorporales.
Gérmenes patógenos aislados	Unidades formadoras de colonias	Recolección de datos	Observación documental	Germen patológico detectado en los cultivos.
Antibiograma	Sensible Resistente	Recolección de datos	Observación documental	Sensible Resistente
BLEA	Si No	Recolección de datos	Observación Documental	Presente Ausente
BLEE	Si	Recolección de datos	Observación	Presente

	No		documental	Ausente
KPC	Si	Recolección de datos	Observación	Presente
	No		documental	Ausente
AMPC	Si	Recolección de datos	Observación	Presente
	No		documental	Ausente
CLINDA	Si	Recolección de datos	Observación	Presente
	No		documental	Ausente
MRSA	Si	Recolección de datos	Observación	Presente
	No		documental	Ausente
VRE	Si	Recolección de datos	Observación	Presente
	No		documental	Ausente

1.1.2.- Descripción de la técnica:

a. Técnicas:

La presente investigación se realizará con la técnica de observación documental de los antibiogramas sacados de las historias clínicas

b. Instrumentos:

Se utilizara como instrumento una Ficha de recolección de datos estructurada, el instrumento recogerá información de las siguientes áreas

- a. Características demográficas
- b. Características de la infección
- c. Características de la bacteria aislada
- d. características de las comorbilidades

Modelo del instrumento

Ficha de recolección de datos ver Anexo

Validación de los Instrumentos:

Este instrumento no requiere validación ya que se realizara recolección de datos de documentos presentes en la historia clínica.

2.- Campos de verificación.

2.1.- Ubicación Espacial.

Se revisaran los antibiogramas de las Historias Clínicas de pacientes del servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo.

2.2.- Ubicación Temporal.

La información se recolectara de los Antibiogramas de las Historias Clínicas de pacientes hospitalizados en el periodo comprendido entre los meses de enero a diciembre del 2017.

2.3.- Unidades de Estudio.

Pacientes con patología infecciosa del servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo.

2.3.1. Universo: Población total: 225

Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna por mas de 48 horas y que presenten alguna infección intrahospitalaria
- Pacientes de cualquier sexo, ocupación, comorbilidad y morbilidad a su ingreso.
- Pacientes que cuenten con resultados de Antibiograma
- Pacientes mayores de 18 años de edad

Criterios de Exclusión.

- Estancia hospitalaria menor a 48 horas.
- Pacientes que al ingreso ya presenten un proceso infeccioso.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento antibiótico previo a la toma de muestra de cultivos.

2.3.2. Muestra: 143 unidades de estudio

Para la presente investigación se requiere:

Confiabilidad del 95%

Margen de error del 5%

Probabilidad del 50%.

Técnica de muestreo probabilístico por selección al azar:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

dónde:

N = Total de la población

$Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$ (si la seguridad es del 95%)

p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)

$q = 1 - p$ (en este caso $1 - 0.05 = 0.95$)

d = precisión (en este caso deseamos un 3%).

$$n = \frac{225 (1.96)^2 \times 0.05 (0.95)}{(0.03)^2 (320-1) + 1.96^2 \times 0.05 \times 0.95}$$

$n = 143$ total 225 pacientes

3.- Estrategia de recolección de datos.

3.1.- Organización.

- Se redactará proyecto
- Luego se solicitará aprobación del proyecto por la cátedra de taller de tesis se someterá a evaluación de Comité Institucional de ética de la investigación de la Universidad Católica de Santa María
- Se cumplirán con las observaciones del dictamen del Comité de ética de la investigación de la Universidad Católica de Santa María
- Se solicitará autorización del servicio de Medicina Interna para la revisión de Antibiogramas de las Historias Clínicas
- Se sistematizarán resultados
- Se procesará y analizará data.
- Se elaborará el informe final

3.2.- Recursos.

3.2.1.- Humanos.

Investigador:

George Nicolás Collado Morales

Asesora:

Dr. Pedro Emilio Alcázar Zuzunaga

3.2.2.- Materiales

Papel, lápiz, lapiceros, computadora, calculadora, impresora.

3.3.- Presupuesto.

La investigación será autofinanciada por el autor

4.- Estrategia para manejar los resultados.

4.1.- Plan de procesamiento de los datos.

Se elaborará una base de datos en Excel para agrupar los mismos, mediante estadística descriptiva; las variables numéricas, se expresarán como promedio, desviación estándar y tablas de frecuencias; las variables nominales se expresarán como porcentajes. Se realizará el procesamiento de los datos obtenidos en las fichas de recolección por el programa estadístico SPSS.

4.2.- Plan de análisis de datos.

a. Tipo de análisis.

Análisis estadístico.

Por la naturaleza de la investigación se va requerir de un análisis cuantitativo, que ameritará de un tratamiento estadístico descriptivo e inferencial.

III. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Tiempo en meses	Año							
	2018							
	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Actividades								
Redacción de proyecto	X	X						
Aprobación proyecto de tesis por Asesor y profesores de curso taller de tesis			X	X				
Dictamen de comité de ética de investigación				X				
Ejecución de proyecto					X			
Recolección de datos						X		
Estructuración de resultados							X	
Informe final								X

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 30 de Abril de 2014 - GINEBRA
2. Infectious Diseases Society of America (IDSA), Spellberg B, Blaser M, Gidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, Eisenstein BI, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis.* 2011; 52 Suppl 5:S397-428.
3. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, Cosgrove S, Goossens H, Holmes A, et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2013; 2(1):31.
4. Jane F. Antibióticos y quimioterápicos. Generalidades. En: Velazquez Farmacología. 16ª ed. Velasco A, Lorenzo P, Serrano JS, Andrés.Trelles F. (Eds) McGraw-Hill. Interamericana de España. Madrid 1993; pp: 918-941.
5. García J.E., López R., Prieto J. Antimicrobianos en Medicina. Sociedad Española de Quimioterapia. Prous Science. Barcelona España. 1999; 193-204.
6. Martín-Gil J, Villa FM, Ramos-Sánchez MC, Martín-Gil FJ. "Studies on beta-lactam antibiotics - Differential thermal-analysis of Cephalosporins". *J. Thermal Anal Cal*, 1984, 29 (6): 1351-1357.
7. Santiago-Rodriguez TM, Fornaciari G, Luciani S, Dowd SE, Toranzos GA, Marota I, et al. Gut Microbiome of an 11th Century A.D. Pre-Columbian Andean Mummy. *PLoS One*;10(9):e0138135.
8. Peacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Biochem*2015;84:577-601.
9. Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, Kobayashi R, Iwata S, Sunakawa K. Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*2004 May;48(5):1488-94.
10. Tängdén T, Adler M, Cars O, Sandegren L, Löwdin E. Frequent emergence of porin-deficient subpopulations with reduced carbapenem susceptibility in ESBL-producing *Escherichia coli* during exposure to ertapenem in an in vitro

- pharmacokinetic model. *J Antimicrob Chemother* 2013 June 1, 2013;68(6):1319-26.
11. Gutkind GO, Di Conza J, Power P, Radice M. beta-lactamase-mediated resistance: a biochemical, epidemiological and genetic overview. *Curr Pharm Des* 2013;19(2):164-208.
 12. Famiglietti A, Quinteros M, Vazquez M, Marin M, Nicola F, Radice M, et al. [Consensus for antimicrobial susceptibility testing for Enterobacteriaceae. Subcommittee on Antimicrobials, SADEBAC (Argentinian Society of Clinical Bacteriology), Argentinian Association of Microbiology]. *Rev Argent Microbiol* 2005 Jan-Mar;37(1):57-66.
 13. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012 Oct;55(7):943-50.
 14. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Systematic Evaluation of the Available Evidence. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* February 1, 2014;58(2):654-63.
 15. Sauvage E, Terrak M. Glycosyltransferases and Transpeptidases/Penicillin-Binding Proteins: Valuable Targets for New Antibacterials. *Antibiotics (Basel)* 2016; 5.
 16. Chong YP, Park SâJ, Kim ES et al. Prevalence of blaZ gene types and the cefazolin inoculum effect among methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* blood isolates and their association with multilocus sequence types and clinical outcome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2014; 34: 349-55.
 17. Livorsi DJ, Crispell E, Satola SW et al. Prevalence of blaZ Gene Types and the Inoculum Effect with Cefazolin among Bloodstream Isolates of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012; 56: 4474-7.
 18. Zapun A, Contreras-Martel C, Vernet T. Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance. *FEMS Microbiol Rev* 2008; 32: 361-85.
 19. Kaase M, Lenga S, Friedrich S et al. Comparison of phenotypic methods for penicillinase detection in *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 614-6.

20. Zeeshan M, Jabeen K, Khan E et al. Comparison of different phenotypic methods of detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* with the molecular detection of *mec-A* gene. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007; 17: 666-70.
21. Ba X, Harrison EM, Lovering AL et al. Old Drugs To Treat Resistant Bugs: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates with *mecC* Are Susceptible to a Combination of Penicillin and Clavulanic Acid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2015; 59: 7396-404
22. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 1;42 Suppl 1:S25-34.
23. Sujatha S, Praharaj I. Glycopeptide Resistance in Gram-Positive Cocci: A Review. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. Volume 2012 (2012), Article ID 781679. doi: 10.1155/2012/781679
24. Brisson-Noël A, Dutka-Malen S, Molinas C, Leclercq R, Courvalin P. Cloning and heterospecific expression of the resistance determinant *vanA* encoding high-level resistance to glycopeptides in *Enterococcus faecium* BM4147. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990 May;34(5):924-7.
25. Dutka-Malen S, Molinas C, Arthur M, Courvalin P. Sequence of the *vanC* gene of *Enterococcus gallinarum* BM4174 encoding a D-alanine:D-alanine ligase-related protein necessary for vancomycin resistance. *Gene*. 1992 Mar 1;112(1):53-8.
26. Lebreton F, Depardieu F, Bourdon N, Fines-Guyon M, Berger P, Camiade S, Leclercq R, Courvalin P, Cattoir V. D-Ala-d-Ser VanN-type transferable vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011Oct;55(10):4606-12.
27. Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012 Mar;54(6):755-71.
28. Lee JY, Howden BP. Vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - a clinician's guide to the science informing current practice. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015 Jul;13(7):855-69.
29. Wootton M, Howe RA, Hillman R, Walsh TR, Bennett PM, MacGowan AP. A modified population analysis profile (PAP) method to detect hetero-resistance to vancomycin in *Staphylococcus aureus* in a UK hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2001 Apr;47(4):399-403.

30. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0 December 2013.
31. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Jan;23(1):99-139.
32. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters.
33. Humphries RM, Pollett S, Sakoulas G. A current perspective on daptomycin for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Oct;26(4):759-80.
34. Muraih JK, Harris J, Taylor SD, Palmer M. Characterization of daptomycin oligomerization with perylene excimer fluorescence: stoichiometric binding of phosphatidylglycerol triggers oligomer formation. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Mar; 1818(3):673-8.
35. Ho SW, Jung D, Calhoun JR, Lear JD, Okon M, Scott WR, Hancock RE, Straus SK. Effect of divalent cations on the structure of the antibiotic daptomycin. *Eur Biophys J.* 2008 Apr; 37(4):421-33.
36. Robbel L, Marahiel MA. Daptomycin, a bacterial lipopeptide synthesized by a nonribosomal machinery. *J Biol Chem.* 2010 Sep 3; 285(36):27501-8.
37. Fischer A, Yang SJ, Bayer AS, Vaezzadeh AR, Herzig S, Stenz L, Girard M, Sakoulas G, Scherl A, Yeaman MR, Proctor RA, Schrenzel J, François P. Daptomycin resistance mechanisms in clinically derived *Staphylococcus aureus* strains assessed by a combined transcriptomics and proteomics approach. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Aug;66(8):1696-711.
38. Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Jun;50(6):2137-45.
39. Palmer KL, Daniel A, Hardy C, Silverman J, Gilmore MS. Genetic basis for daptomycin resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Jul; 55(7):3345-56.
40. Tran TT, Panesso D, Gao H, Roh JH, Munita JM, Reyes J, Diaz L, Lobos EA, Shamoo Y, Mishra NN, Bayer AS, Murray BE, Weinstock GM, Arias CA. Whole-genome analysis of a daptomycin-susceptible *Enterococcus faecium* strain

- and its daptomycin-resistant variant arising during therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jan; 57(1):261-8.
41. Jordan S, Hutchings MI, Mascher T. Cell envelope stress response in Gram-positive bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2008 Jan; 32(1):107-46.
 42. Mascher T, Zimmer SL, Smith TA, Helmann JD. Antibiotic-inducible promoter regulated by the cell envelope stress-sensing two-component system LiaRS of *Bacillus subtilis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Aug;48(8):2888-96.
 43. Vakulenko SB, Mobashery S. Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *Clin Microbiol Rev.* 16 (3):430-50, 2003.
 44. Davis BD. Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides. *Microbiol Rev.* 51(3):341-50,1987.
 45. Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat.* 13(6):151-71, 2010.
 46. Finken M, Kirschner P, Meier A, Wrede A, Bottger EC. Molecular basis of streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: alterations of the ribosomal protein S12 gene and point mutations within a functional 16S ribosomal RNA pseudoknot. *Mol Microbiol.* 1993 Sep;9(6):1239-46.
 47. Doi Y, Arakawa Y. 16S Ribosomal RNA Methylation: Emerging Resistance Mechanism against Aminoglycosides. *Clinical Infection Diseases.* 45; 88-94, 2007.
 48. MacFarlane EL, Kwasnicka A, Hancock RE. Role of *Pseudomonas aeruginosa* PhoP-phoQ in resistance to antimicrobial cationic peptides and aminoglycosides. *Microbiology.* 146 (Pt 10):2543-54, 2000.
 49. Fernández L, Hancock RE. Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Oct; 25(4):661-81. Review. Erratum in: *Clin Microbiol Rev.* 2013.
 50. McGann P, Chahine S, Okafor D, Ong AC, Maybank R, Kwak YI, Wilson K, Zapor M, Lesho E, Hinkle M. Detecting 16S rRNA Methyltransferases in Enterobacteriaceae by Use of Arbekacin. *J Clin Microbiol.* 54(1):208-11, 2016.
 51. Doan TL, Fung HB, Mehta D, Riska PF. Tigecycline: a glycycline antimicrobial agent. *Clin Ther.* 2006 Aug;28(8):1079-106.
 52. French GL. A review of tigecycline. *J Chemother.* 2008 Oct;20 Suppl 1:3.

53. Nguyen F, Starosta AL, Arenz S, Sohmen D, Dönhöfer A, Wilson DN. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. *Biol Chem*. 2014 May; 395(5):559-75.
54. Wilson DN. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2014 Jan;12(1):35-48.
55. Zhanel GG, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban DJ. Tigecycline: a novel glycylcycline antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006 Feb;4(1):9-25.
56. Noskin GA. Tigecycline: a new glycylcycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 1;41 Suppl 5:S303-14.
57. Pournaras S, Koumaki V, Spanakis N, Gennimata V, Tsakris A. Current perspectives on tigecycline resistance in Enterobacteriaceae: susceptibility testing issues and mechanisms of resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Jul;48(1):11-8.
58. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clinical Breakpoints*. v 6.0, 2016.
59. Kannan K, Mankin AS. Macrolide antibiotics in the ribosome exit tunnel: species-specific binding and action. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1241: 33-47.
60. Poulsen SM, Kofoed C, Vester B. Inhibition of the ribosomal peptidyl transferase reaction by the mycarose moiety of the antibiotics carbomycin, spiramycin and tylosin. *J Mol Biol* 2000; 304: 471-81.
61. Iannelli F, Santagati M, Santoro F et al. Nucleotide sequence of conjugative prophage Phi1207.3 (formerly Tn1207.3) carrying the *mef(A)/msr(D)* genes for *e ffl ux* resistance to macrolides in *Streptococcus pyogenes*. *Front Microbiol* 2014; 5: 687.
62. Davidson AL, Dassa E, Orelle C et al. Structure, function, and evolution of bacterial ATP-binding cassette systems. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008; 72: 317-64, table of contents.
63. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 577-85.
64. Tait-Kamradt A, Davies T, Cronan M et al. Mutations in 23S rRNA and ribosomal protein L4 account for resistance in pneumococcal strains selected in vitro by macrolide passage. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2118-25.
65. Verdier L, Bertho G, Gharbi-Benarous J et al. Lincomycin and clindamycin conformations. A fragment shared by macrolides, ketolides and lincosamides

- determined from TRNOE ribosome-bound conformations. *Bioorg Med Chem* 2000; 8: 1225-43.
66. Zhang HZ, Schmidt H, Piepersberg W. Molecular cloning and characterization of two lincomycin-resistance genes, *lmrA* and *lmrB*, from *Streptomyces lincolnensis* 78-11. *Mol Microbiol* 1992; 6: 2147-57.
 67. Daly JS, Eliopoulos GM, Reiszner E, Moellering RC Jr. Activity and mechanism of action of DuP 105 and DuP 721, new oxazolidinone compounds. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21(6):721-730.
 68. Wilson DN. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2014 Jan;12(1):35-48.
 69. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Jan;68(1):4-11.
 70. Long KS, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, Schwarz S, Vester B. The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicol, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jul;50(7):2500-5.
 71. Kosowska-Shick K, Julian KG, McGhee PL, Appelbaum PC, Whitener CJ. Molecular and epidemiologic characteristics of linezolid-resistant coagulase-negative staphylococci at a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 Sep;68(1):34-9.
 72. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Reading guide. EUCAST disk diffusion method for antimicrobial susceptibility testing. v 2.0, 2013.
 73. Collin F, Karkare S, Maxwell A. Exploiting bacterial DNA gyrase as a drug target: current state and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol* 2011; 92: 479-97.
 74. Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003; 51: 1109-17.
 75. Domenech-Sanchez A, Martinez-Martinez L, Hernandez-Alles S et al. Role of *Klebsiella pneumoniae* *OmpK35* Porin in Antimicrobial Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3332-5.
 76. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 20-51.

77. Andres P, Lucero C, Soler-Bistué A et al. Differential Distribution of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Genes in Clinical Enterobacteria with Unusual Phenotypes of Quinolone Susceptibility from Argentina. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2013; 57: 2467-75.
78. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial OMS de contención de la resistencia a los antimicrobianos.
79. Campos J, Baquero F. Resistencia a antibióticos: ¿Qué hacer ahora? *Med Clin* 2002; 119: 656-658.
80. Hector Javier Perez-Cano y Atzin Robles-Contreras. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Revista Medica MD*, 2013 4(3): 186-191.
81. Fernando Fernandez Riveron, Jorge Lopez Hernandez, Laida Ponce Martinez, Resistencia Bacteriana. *Rev Cubana Med Milit* 2003;32(1):44-8
82. Daza Perez R.M. Resistencia Bacteriana antimicrobianos. Su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 22:57-67
83. Rafael Cantón, Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(6):375-385
84. Emilia Cercenado, Jesus Saavedra-Lozano. El antibiograma Interpretación del Antibiograma. *Conceptos Generales (I)*. *An Pediatr Contin*. 2009;7(4):214-7
85. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and or epidemiological importance Version 2.01 July 2017.
86. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica Libro de Alfred Gilman y Louis S. Goodman 2016.
87. "Infecciones intrahospitalarias, resistencia antimicrobiana y factores de riesgo en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital goyoneche III-1 de Arequipa, 2012 - 2016" - Dr. Fredy Edgar Ramos Infantes.
88. "Perfil de resistencia antibiótica de Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae Y Pseudomona aeruginosa en los servicios de emergencia, consultorio externo y hospitalización del Hospital Regional Honorio Delgado. Arequipa, 2015". - Dra Roxana Quispe Aro (88).

89. “Perfil de resistencia microbiológico en cuidados intensivos adultos en la Fundación Santa Fe de Bogotá año 2014” - investigadores principales Dr Camilo Alberto Acevedo Bedoya y el Dr Edwin Alexander Beltrán Gómez (89).
90. “Resistencia bacteriana en cultivos de pacientes ingresados en el Hospital Humberto Alvarado de Masaya en el periodo de Enero de 2014 a Enero de 2015.” - Dr. Julio César Jalinás Gavarrete (90).



c) ANEXO

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

UNIDAD DE ESTUDIO NUMERO: _____

1. Edad: _____ <input type="radio"/> Joven <input type="radio"/> Adulto <input type="radio"/> Adulto mayor		
2. Sexo <input type="radio"/> Masculino <input type="radio"/> Femenino		
3. Diagnostico principal: _____		
4. Comorbilidades: <input type="radio"/> Obesidad <input type="radio"/> Diabetes mellitus <input type="radio"/> Enfermedad renal <input type="radio"/> Inmunosupresores	<input type="radio"/> Enfermedad hepática <input type="radio"/> Enfermedad pulmonar <input type="radio"/> Enfermedad cardiaca <input type="radio"/> Enfermedad reumatológica	<input type="radio"/> Neoplasias <input type="radio"/> Cirugías recientes <input type="radio"/> Uso de medicamentos
5. Infección : _____		
6. Fuente: <input type="radio"/> Sangre <input type="radio"/> Orina <input type="radio"/> Secreción traqueal	<input type="radio"/> Líquido cefalorraquídeo <input type="radio"/> Líquido peritoneal <input type="radio"/> Líquido pleural	<input type="radio"/> Líquido biliar <input type="radio"/> Heces <input type="radio"/> Dispositivos.
7. Gérmenes patógenos aislados : _____		
8. Antibiograma <input type="radio"/> Sensible	<input type="radio"/> Ausente	
9. BLEE <input type="radio"/> Presente	<input type="radio"/> Ausente	
10. KPC <input type="radio"/> Presente	<input type="radio"/> Ausente	
11. AMPC <input type="radio"/> Presente	<input type="radio"/> Ausente	
12. CLINDA <input type="radio"/> Presente	<input type="radio"/> Ausente	
13. MRSA <input type="radio"/> Presente	<input type="radio"/> Ausente	
14. VRE <input type="radio"/> Presente	<input type="radio"/> Ausente	