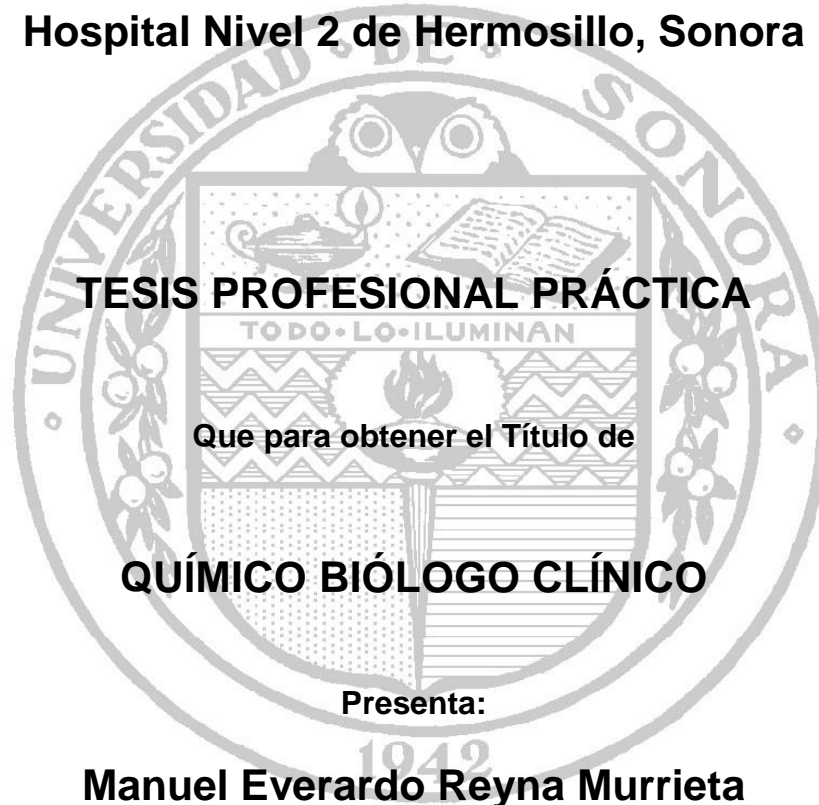


UNIVERSIDAD DE SONORA

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS**

**Evaluación de la Resistencia a Antibióticos en Bacterias
Recuperadas de Muestras Clínicas de Pacientes de un
Hospital Nivel 2 de Hermosillo, Sonora**



Hermosillo, Sonora

Febrero de 2018

Repositorio Institucional UNISON




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




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

FORMA DE APROBACIÓN

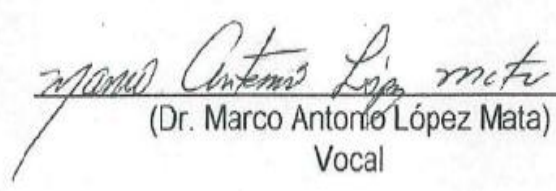
Los miembros del jurado designado para revisar la Tesis Profesional de **Manuel Everardo Reyna Murrieta**, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el Título de Químico Biólogo Clínico.



(Dr. Luis Quihui Cota)
Presidente



(Dr. Enrique Bolado Martínez)
Secretario



(Dr. Marco Antonio López Mata)
Vocal

Maritza Alvarez

(Dra. Maritza Lizeth Álvarez Ainza)
Suplente

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, quiero agradecer a Dios, por darme fortaleza, por seguir adelante con este proyecto y de esta manera ayudar a los demás a tomar conciencia sobre el uso adecuado de los antibióticos.

Un enorme agradecimiento a la **Universidad de Sonora** por brindarme la oportunidad de ser un profesionista y darme las herramientas necesarias para servir en la sociedad.

Agradezco a CIAD y en especial a mi director de tesis **Dr. Luis Quihui** por su ayuda y por permitirme ser parte de esta investigación que será de gran ayuda a la sociedad.

Además, un enorme agradecimiento a mis sinodales por su tiempo en los seminarios y en la revisión del escrito de tesis entre ellos al **Dr. Marco Antonio López Mata**, **Dr. Enrique Bolado Martínez** y a la **Dra. Maritza Lizeth Álvarez Ainza**.

Así mismo Agradezco al personal del Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora al **Dr. Eduardo Horacio Torres Inguanzo**. Presidente de la División de Enseñanza e Investigación, al **Dr. Juan Pablo Contreras**. Presidente del Comité de Investigación. A la Química **Cecilia Padilla Ibarra**. Jefe de Servicios de Laboratorio Clínico y a la **Lic. Patricia Camou Guerrero**. Coordinadora de Comisiones de Enseñanza y Secretaria de Comité de Investigación, por permitirme obtener toda la información para que se llevara a cabo este estudio.

DEDICATORIA

Este trabajo va dedicado a mis padres, el **Sr. José Manuel Reyna Murrieta** y la **Sra. Bernice Murrieta Dicochea**, por ser la fuerza que me motivo a seguir adelante, por ser un gran apoyo para terminar mis estudios, no solo a nivel económico sino también por sus palabras de apoyo que hoy en día me permiten ser una mejor persona.

Para mis amigos que me ayudaron y me apoyaron a lo largo de la carrera a **Rubí Herrera, Grecia Moreno, Alejandra Ruiz, María Vázquez, Estefanía Ríos, Elena Lizárraga, Osmara Burgara, Osmara Anduaga, Mariana Hernández, Noraly Barragán, Kassandra Durazo, Manuel Contreras y Francisco Sánchez.**

Para mis amigos de la iglesia que me apoyaron en todo **Xóchitl Camú, Alicia Mendoza y Graciela Ramírez.**

Gracia a Dios por todas las bendiciones recibidas y por todos aquellos buenos momentos y aun los malos.

CONTENIDO

	Página
FORMA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS	3
DEDICATORIA	4
CONTENIDO	5
LISTA DE TABLAS	9
LISTA DE FIGURAS	11
RESUMEN	13
INTRODUCCIÓN	15
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS PARTICULARES	19
ANTECEDENTES	20
Factores Asociados a la Resistencia	20
Agentes Etiológicos	21
Morfología de las Bacterias Gram-negativas	22
Morfología de las Bacterias Gram-positivo	23
Morfología de las Bacterias Ácido Alcohol Resistente (AAR)	23
Beta-lactámicos	27
Estructura y Clasificación	27
Farmacocinética y Farmacodinamia	29
Mecanismo de Acción Antibacteriana	29
Espectro Antibacteriano	31

Mecanismos de Resistencia Bacteriana	31
Alteración de la permeabilidad	31
Producción de enzimas (betalactamasas)	32
Modificación de la diana en las PBP	32
Bombas de expulsión	32
Quinolona	33
Estructura y Clasificación	33
Farmacocinética y Farmacodinamia	35
Mecanismo de Acción Antibacteriana	35
Espectro Antibacteriano	37
Mecanismos de Resistencia Bacteriana	38
Modificaciones en los sitios blancos	38
Proteína Qnr	39
Enzima aminoglucósido acetil transferasa modificada (AAC(6')-Ib-cr)	39
Sistemas membranales de expulsión	39
Aminoglucósidos	40
Estructura y Clasificación	41
Farmacocinética y Farmacodinamia	42
Mecanismo de Acción Antibacteriana	44
Espectro Antibacteriano	45
Mecanismos de Resistencia Bacteriana	46
Modificación enzimática de la molécula de AG	46
Disminución de la concentración intracelular de AG o bombas de extracción activa	47
Mutación de la subunidad ribosómica 30S	47

Metilación del sitio de unión de los AG en el ribosoma (sitio A del ARNr 16S)	47
Sulfamidas/ Trimetoprim	48
Estructura y Clasificación	49
Farmacocinética y Farmacodinamia	51
Mecanismo de Acción Antibacteriana	51
Espectro Antibacteriano	53
Mecanismos de Resistencia Bacteriana	55
Disminución de la permeabilidad	55
Modificación enzimática	55
Hiperproducción enzimática	55
Macrólidos/Lincosamidas	55
Estructura y Clasificación	56
Farmacocinética y Farmacodinamia	58
Mecanismo de Acción Antibacteriana	59
Espectro Antibacteriano	60
Mecanismo de Resistencia Bacteriana	61
Aparición de cambios estructurales en el lugar de unión del macrólido/lincosamida al ribosoma	61
Existencia de bombas de expulsión activa	62
Presencia de enzimas inactivantes	62
Tetraciclina	62
Estructura y Clasificación	63
Farmacocinética y Farmacodinamia	64
Mecanismo de Acción Antibacteriana	66

Espectro Antibacteriano	67
Mecanismos de Resistencia Bacteriana	68
Protección ribosomal	68
Expulsión activa	68
MATERIALES Y MÉTODO	69
Diseño Experimental	69
Limitaciones del Estudio y Criterios	69
RESULTADOS Y DISCUSIONES	71
Prevalencia General de Bacterias Aisladas en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, Durante el Periodo de Enero a Agosto de 2016	71
Prevalencia de Especies Bacterianas Aisladas e Identificadas por Área de Servicio en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, Durante el Periodo de Enero a Agosto de 2016	76
Prevalencia de Bacterias Aisladas e Identificadas por Grupos de Edad y Género en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, Durante el Periodo de Enero a Agosto de 2016	78
Prevalencia General de la Resistencia y la Sensibilidad de Bacterias Aisladas e Identificadas en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, Durante el Periodo de Enero a Agosto de 2016	81
Prevalencia de la Resistencia y Sensibilidad de las Especies Bacterianas Aisladas e Identificadas Contra los Antibióticos más Comúnmente Usados por Servicio Hospitalario en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, Durante el Periodo de Enero a Agosto de 2016	88
Prevalencia de Resistencia y Sensibilidad de las Especies Bacterianas Aisladas e Identificadas por Grupos de edad y Género en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, Durante el Periodo de Enero a Agosto de 2016	90
CONCLUSIONES	94
RECOMENDACIONES	95

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1.	Principales microorganismos aislados en las infecciones nosocomiales de las unidades médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social en el 2013	16
2.	Composición de la pared celular de las bacterias Gram positivas y Gram negativas	22
3.	Agentes etiológicos y la infecciones que producen	26
4.	Actividad " <i>in vitro</i> " de las quinolinas más comúnmente empleadas para el tratamiento de bacterias aisladas en la clínica	37
5.	Clasificación de los aminoglucósidos	42
6.	Actividad antimicrobiana de aminoglucósidos frente a cepas de bacilos gramnegativos aisladas en muestras clínicas de Europa, América y Asia	46
7.	Clasificación de las sulfamidas	50
8.	Actividad antibacteriana de trimetoprima, sulfametoxazol y cotrimoxazol <i>in vitro</i> : intervalos de CMI (mg/ml)	54
9.	Prevalencia de especies bacterianas aisladas a partir de (n=2,205) en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto de 2016	72
10.	Prevalencia de especies bacterianas aisladas e identificadas a partir de 2,113 muestras biológicas en las principales áreas de atención en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto de 2016	77
11.	Las principales especies bacterianas aislados por grupo de edad en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto del 2016	79

12. Prevalencia de especies bacterianas aisladas e identificadas a partir de 802 mujeres (a), y 1, 213 hombres (b) en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de Enero a Agosto de 2016 80
13. Prevalencia de la resistencia y la sensibilidad a partir de 2,205 muestras de especies bacterianas en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto de 2016 82
14. Prevalencia de la resistencia y la sensibilidad de 1,410 muestras de las principales bacterias aisladas en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto de 2016 84
15. Comportamiento de la Prevalencia de la resistencia y sensibilidad de las principales áreas de atención hospitalaria en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto de 2016 (n= 1,781) 89
16. Prevalencia de la resistencia y sensibilidad de especies bacterianas aislados por grupo de edad en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto del 2016 (n=2,205) 91
17. Prevalencia de la resistencia y sensibilidad de especies bacterianas aisladas de 865 pacientes mujeres y 1,340 pacientes hombres en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto de 2016 93

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1.	Representación de la morfología de las bacterias Gram positivo, negativo y ácido alcohol resistentes	25
2.	Estructura química de los betalactámicos	28
3.	Mecanismo de acción de los betalactámicos que explica la inhibición del proceso de desarrollo bacteriano	30
4.	Estructura de la quinolona, de las cuales se derivan las otras generaciones	33
5.	Estructuras del algunas quinolonas	34
6.	Mecanismo de acción de las quinolonas	36
7.	Sistemas de resistencia a las quinolonas	40
8.	Estructura química de los aminoglucósidos	41
9.	Mecanismo de acción de los aminoglucósidos los cuales se unen a la subunidad 30S de un ribosoma	45
10.	Mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos	48
11.	Estructura química del radical sulfamídico y trimetoprima	50
12.	Ácido para-aminobenzoico a la izquierda y Sulfanilamida a la derecha	52
13.	Mecanismo de acción de las sulfamidas y la trimetoprima	52
14.	Estructura de diferentes familias de macrólidos	57
15.	Estructura de la lincomicina y la clindamicina	58
16.	Mecanismo de acción de los macrólidos y las lincosamidas	60
17.	Estructura de las tetraciclinas y el cloranfenicol	64
18.	Mecanismo de acción de las tetraciclinas	66

19. Prevalencia de especies bacterianas aisladas (n= 2205) en la clasificación de Gram en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto de 2016 73
20. A) Principales bacterias Gram positivas aisladas (n= 784) y b) Gram negativas (n= 1,421) en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto de 2016 75

RESUMEN

Un estudio realizado en Estados Unidos reveló como microorganismo aislado con mayor prevalencia en un centro de atención a la salud a *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) con 12,635 aislamientos (15.6 %), seguido de *Escherichia coli* (*E. coli*) con 9,351 (11.5 %) y *Staphylococcus coagulasa*-negativos (*S. coagulasa*-negativa). En México un reporte emitido por la Secretaria de Salud en México (2011), indicaba que las bacterias con mayor prevalencia aisladas en infecciones era *E. coli* con 8,192 (16.9 %), seguido del grupo de *S. coagulasa*-negativa con 6,771 (14 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) con 5,275 (10.9 %).

En el presente trabajo, se llevó a cabo un estudio descriptivo y retrospectivo para investigar la resistencia y sensibilidad que presentan las bacterias ante los antibióticos más comúnmente usados, en el Hospital General del Estado de Sonora ubicado en Hermosillo, Sonora durante el periodo de enero – agosto del año 2016. Por otra parte, después de la evaluación y revisión del protocolo presentado por los comités correspondientes y la firma de los convenios establecidos entre el HGE y CIAD. Se colectó la información requerida por medio del sistema VITEK empleado por el Laboratorio de Microbiología del HGE, que identifican los cultivos puros bacterianos y sus antibiogramas. El resultado final es interpretado a través de la sensibilidad y resistencia de forma automatizada. Los resultados colectados fueron transferidos a una base de datos, donde se muestra el nombre del paciente, número de expediente, el tipo de muestra, la edad, el servicio hospitalario de donde procede, el microorganismo aislado y el antibiograma. Toda esta información fue organizada en base a la fecha en que se obtuvo el aislamiento. Después del análisis estadístico descriptivo, se determinó la prevalencia de especies bacterianas aisladas durante el periodo indicado del estudio. Las especies bacterianas más frecuentemente aisladas fueron *E. coli* (28.8%), *S. aureus* (11.5%), *P. aeruginosa* (9.8%), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (7.5%), *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*) (5.4%) y *Staphylococcus hominis* (*S. hominis*) (4.1%). Por otra parte, las bacterias Gram-negativas fueron 1.8 veces más prevalentes (con 1,421 aislamientos; 64%) que las bacterias Gram-positivas (con 784 aislamientos; 36%). Entre las especies bacterianas Gram-negativas, más frecuentemente aisladas fueron *E. coli* (44.6%), *P. aeruginosa* (15.1%), *K. pneumoniae ssp* (11.7%), *Enterobacter Cloacae* (*E. Cloacae*) (5.8%), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) (5.4%) y *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) (4.5%). Por otro lado, *S. aureus* (32.4%), *S. haemolyticus* (15.1%), *S. hominis* (11.5%), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) (10.7%), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) (9.3%) y *Streptococcus mitis* (*S. mitis*) (3.6%) fueron las especies bacterianas Gram-positivas

más comúnmente aisladas. El servicio hospitalario con más aislamiento de especies bacterianas fue consulta externa con 512 aislamientos (23%). *E. coli* fue la especie bacteriana más comúnmente aislada en los pacientes de todas las edades y al mismo tiempo la más aislada en mujeres (40.6%, n= 351) que en hombres (21.1%, n= 283). Se presentó una alta resistencia a las penicilinas mayor de 80%, mientras que para los carbapenemicos se exhibió el más bajo porcentaje de resistencia (2.5% al 11.1%). La resistencia para los aminoglucósidos osciló entre un 9.0% y un 33.7%. Dentro de las quinolonas encontramos a moxifloxacino al que se presentó un porcentaje de resistencia más bajo con un 31.3%. El porcentaje de resistencia para sulfamidad/trimetoprima fue de 47.1%.El área hospitalaria donde se aislaron especies bacterianas con mayor porcentaje de resistencia fue la de consulta externa. También se encontraron que las especies bacterianas con mayor porcentaje de resistencia eran aisladas a partir de pacientes mayores de 50 años. Por lo anterior concluimos que la resistencia a los antibióticos en pacientes del HGE en el periodo de enero a agosto de 2016 es un problema que está presente, al cual no se le ha dado una debida atención, trayendo como consecuencia dificultad para el tratamiento de infecciones causadas por estas bacterias.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016), una infección es la colonización a un hospedero por parte de especies exteriores como las bacterias, los virus, los parásitos o los hongos. Dichas especies colonizadoras pueden resultar perjudiciales para el funcionamiento normal del organismo hospedero. Estas enfermedades pueden transmitirse, directa o indirectamente, de una persona a otra.

Un estudio hecho en Estados Unidos reveló como microorganismo con mayor prevalencia aislado en un centro de atención a la salud a *S. aureus* con 12,635 aislamientos (15.6 %), seguido de *E. coli* con 9,351 (11.5 %), *S. coagulasa*-negativa con 9,261 (11.4 %), *K. pneumoniae/oxytoca* con 6,470 (8.0 %), *P. aeruginosa* con 6,111 (7.5 %), *E. faecalis* con 5,484 (6.8 %), *Candida albicans* con 4,275 (5.3 %), *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) con 3,314 (4.1 %), y *A. baumannii* con 1,490 (1.8%) (Arias-Flores y col., 2015). En Latinoamérica, un reporte emitido por la Secretaría de Salud en México (2011), indicaba que las bacterias con mayor prevalencia aisladas en infecciones era *E. coli* con 8,192 (16.9 %), seguido del grupo de *Staphylococcus coagulasa*-negativa [*S. hominis*, *S. epidermidis*, *Staphylococcus saprofiticus* (*S. saprofiticus*) y *S. haemolyticus*] con 6,771 (14 %), *P. aeruginosa* 5,275 (10.9 %) y *S. aureus* con 4725 (9.8%). En la tabla 1 se muestran los principales microorganismos aislados en las unidades médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social (Arias-Flores y col., 2015). La información proporcionada por otro estudio en México, revelaba que 43 cepas bacterianas aisladas de 119 infecciones pertenecían a la familia *Enterobacteriaceae*, de 741 pacientes ingresados en un Hospital Mexicano de atención terciaria localizado en el centro del país, 82 pacientes fueron monitoreados desde el 23 de abril de 2012 al 10 de enero de 2014. Se encontró una prevalencia de 14.6% de infecciones (Rodríguez-García y col., 2015). Sin embargo, algunos estudios no solo han analizado los casos de prevalencia bacteriana en general, sino también las han analizado por unidad de servicio médico. Un estudio en España realizado en áreas hospitalarias con mayor prevalencia de infecciones, revelaba que en el área de Medicina Externa se presentaban 1,602 infecciones (36.78 %), Cirugía con 1,476 (33.88 %), Atención Intensiva con 716 (16.44%), Ginecología y Obstetricia con 79 (1.81%), Pediatría con 272 (6.24 %) y en otros servicios con 211 (4.84%) (Sociedad Española de Medicina, 2011).

Tabla 1. Principales microorganismos aislados en las infecciones nosocomiales de las unidades médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social en el 2013.

	Unidades médicas del IMSS		Unidades médicas de segundo nivel		UMAE	
	n	%	n	%	n	%
<i>E. coli</i>	8,192	16.9	6,282	17.9	1,910	14.5
<i>S. aureus</i>	4,725	9.8	3,534	10.0	1,191	9.0
<i>S. coagulasa-negativos</i>	6,771	14.0	4,899	13.9	1,872	14.2
<i>K. pneumoniae</i>	3,122	6.5	2,118	6.0	1,004	7.6
<i>K. oxytoca</i>	371	0.8	268	0.8	103	0.8
<i>Acinetobacter spp.</i>	1,437	3.0	690	2.0	747	5.7
<i>P. aeruginosa</i>	5,275	10.9	3,721	10.6	1,554	11.8
<i>E. cloacae</i>	1,696	3.5	1,158	3.3	538	4.1
otros	13,673	28.3	10,001	28.4	3,672	27.8
Total	48,337	100	35,170	100	13,207	100

*UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad. (Arias-Flores y col., 2015)

Además la información colectada desde el 6 de junio de 2002 al 9 de marzo de 2014 en los Organismos de Salud de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Cuba, México, Trinidad y Tobago y Venezuela reveló que *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, y *P. aeruginosa* eran los patógenos bacterianos más comunes en los aislamientos de pacientes de las unidades de cuidados intensivos (Luna y col., 2014). Otro estudio realizado en Perú en 1,578 pacientes de los cuales 685 (43.4%) eran varones y 893 (56.5%) eran mujeres, reveló que la unidad con la mayor prevalencia era la de cuidados intensivos e intermedios (26.85 % en conjunto) (Hidalgo y col., 2011). Por su parte un estudio realizado en México por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en 126 pacientes encontró una prevalencia de infecciones bacterianas de 9.52 %. El 64.3 % eran mujeres, y 35.7 % hombres. De acuerdo al servicio de hospitalización se encontró una prevalencia de 16.3% de infecciones bacterianas en Consulta Externa de 12.5% en Cirugía, de 5% en Traumatología y Ortopedia, y de 3.1% en Ginecología y Obstetricia (Castañeda y col., 2014). Es de importancia remarcar que los tratamientos administrados contra las infecciones causadas por estas bacterias no presentan la eficiencia esperada debido varias causas, entre ellas el abuso y mal uso de los antibióticos tanto en las personas como en los animales, y en la mayoría de los casos sin supervisión profesional. El inadecuado control de las infecciones, condiciones sanitarias deficientes y la manipulación inadecuada de los alimentos también son factores que fomentan la propagación de resistencia bacteriana (OMS, 2016). Aunado a esto, la

OMS ya reportaba que la resistencia bacteriana era un problema de salud que afectaba tanto al ámbito extra-hospitalario como hospitalario de todo el mundo y por ello ha recomendado que cada país debe centrar sus medidas de control y prevención en la vigilancia para el uso de antibióticos, y asegurar que las leyes contra la venta de antibióticos sin prescripción médica se cumplan (OMS, 2015). Actualmente, se reconoce que las bacterias han desarrollado mecanismos que las hacen resistentes a muchos de los antibióticos usados habitualmente en su tratamiento, lo cual reduce las posibilidades de cura y en ocasiones las alternativas existentes son nulas (bacterias multiresistentes), requiriendo tratamientos costosos y a veces tóxicos (Duarte y Granados, 2012). La resistencia a los antibióticos en diferentes regiones del mundo es persistente y de alta frecuencia (Davies y Davies, 2010) y puede ser conferida a través de la producción de enzimas beta-lactamasas (BLEE) que rompen e inactivan a antibióticos como las cefalosporinas, monobactamas y penicilinas. Existen diversos estudios que han encontrado a estas bacterias como responsables de causar infecciones en vías urinarias, neumonía e infecciones sanguíneas. *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) o bacterias Gram negativas multiresistentes se encuentran entre las especies más comúnmente asociadas a estas infecciones (Karlowsky y col., 2011). De igual forma, han proliferado las bacterias resistentes a las fluoroquinolonas y aminoglucósidos (ambos no beta-lactámicos), que son antibacterianos usados comúnmente para tratar infecciones intestinales y de vías urinarias ocasionadas por *E. coli* (Doernberg y Winston, 2012). También se ha observado un aumento de resistencia bacteriana a los carbapenémicos usados comúnmente como última alternativa de tratamiento para infecciones potencialmente mortales causadas por bacterias intestinales. Otras bacterias patógenas como *E. faecium* y *S. pneumoniae* ya han adquirido resistencia contra la penicilina; y *Klebsiella* BLEE y *P. aeruginosa* contra fluoroquinolona (Boucher y col., 2009). También existen estudios que sugieren que la cefalosporina, usada como última alternativa en el tratamiento de gonorrea, quizá ya no demuestre eficacia contra la infección y se elimine de la lista de antibacterianos de primera elección para tratar esta infección (Kim, 2016). Por otro lado, estudios epidemiológicos en Estados Unidos habían estimado que el número mínimo de enfermedades y muertes causadas por la resistencia a los antibióticos fue de 2, 049,442 enfermedades y 23,000 muertes. (CDC, 2016). Un estudio hecho en un hospital en Portugal en el año 2013 analizó un total de 155,597 muestras colectadas de diferentes pacientes. Los aislamientos de bacterias Gram-negativas mostraron mayor resistencia a las penicilinas, quinolonas y cefalosporinas de primera generación mientras que las bacterias Gram-positivas mostraron mayor resistencia a las penicilinas y quinolonas. *E. coli* fue la que mostró mayor resistencia contra nitrofurantoína (60%) (Linhares y col., 2013). Otro estudio realizado en la India en el 2014, de un total de 830 muestras de orina de

pacientes hospitalizados se aislaron *E. coli* y *P. mirabilis* resistentes contra los antimicrobianos más usados excepto contra amikacina. Es importante destacar que *E. coli*, mostró altas tasas de resistencia contra ampicilina, cefuroxima, ciprofloxacina y gentamicina (98.1, 84.5, 80.7 y 63.2%, respectivamente) (Gupta y col., 2014). En México, existen algunas publicaciones sobre resistencia bacteriana a los antibióticos. Un estudio en cultivos de orina de pacientes de un hospital oncológico en la Ciudad de México, desde 2004 a 2013 reveló que de 51,202 muestras de orina; 12,772 (24.9%) fueron positivas y se identificaron 14,480 bacterias. La de mayor frecuencia fue *E. coli* (n = 8,190, 56.5%) y 2,507 de estas (17.3%) fueron productoras BLEE: 1,686 (20.7%) provenían de la comunidad y 821 (65.9%) de aislados nosocomiales. *K. pneumoniae* fue identificada en 705 cultivos (4.8%); y de ellas 115 fueron cepas productoras de BLEE (16.3%): 75 de muestras comunitarias (13.1%) y 40 de muestras nosocomiales (29.8%) (Velázquez y col., 2016). Por otra parte, en el estado de Sonora existen pocos estudios sobre resistencia bacteriana. En un estudio realizado en Hospitales de Hermosillo, Sonora por Navarro y col., (2011) se analizaron un total de 1,412 muestras de donde 1,184 (83.9%) fueron *E. coli* y 228 (16.1%) *K. pneumoniae*, y del resto, 239 (44.7%) y 102 (20.2%) correspondieron a aislamientos hospitalarios respectivamente. También se encontró que 31.8% de los aislamientos de *E. coli* (n=76) y 35.3% de *K. pneumoniae* (n=36) eran productores de BLEE hospitalarios y que 14.4% de *E. coli* (n=136) y 0.0% de *K. pneumoniae* (n=0) era productoras de BLEE comunitaria. Las BLEE encontradas fueron sensibles a los carbapenémicos (94-100% de los casos) y amikacina (45.0- 62.0%).

Hasta el momento existen pocos estudios sobre la resistencia a los antibacterianos a nivel local, y es por eso de gran importancia realizar este tipo de estudios para dar a conocer el nivel real de resistencia bacteriana hacia los antibacterianos en un medio ambiente intrahospitalario en Hermosillo, Sonora. Esta información permitirá plantear estrategias para resolver este problema no solo a nivel hospitalario, sino también a nivel de comunidad. Las secuelas de este tipo de problemas podrían incluir los altos costos en la atención de salud y aumento en el número de enfermos con infecciones difíciles de tratar. Además, con la información generada en este estudio, se concientizara al personal de salud y la comunidad sobre la importancia que tiene el uso adecuado y responsable de antibióticos.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de resistencia a antibióticos de bacterias recuperadas a partir de muestras clínicas de pacientes del Hospital General del Estado (HGE) en Hermosillo, Sonora durante el periodo de enero a agosto del 2016.

OBJETIVOS PARTICULARES

- a. Colectar información de base de datos del área de bacteriología en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora durante el periodo de enero a agosto del 2016.
- b. Determinar la prevalencia de resistencia bacteriana por sexo, edad, fecha, tipo de muestra y unidad de servicio en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora durante el periodo de enero a agosto del 2016.
- c. Comparar la prevalencia de resistencia bacteriana por sexo, edad, fecha, tipo de muestra, unidad de servicio en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora durante el periodo de enero a agosto del 2016.

ANTECEDENTES

Factores Asociados a la Resistencia

El desarrollo y la comercialización de gran cantidad de antibióticos son factores que han contribuido a la presencia de resistencia en las bacterias patógenas, debido al mal manejo de los antibióticos por parte del personal de salud y a su uso inadecuado en pacientes, provocando grandes problemas de salud en la población. Al igual que cualquier enfermedad en un mundo globalizado la resistencia bacteriana no respeta fronteras, ni clases sociales. De acuerdo con los últimos cálculos del Centro para la Prevención y Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), las bacterias resistentes a los antibióticos causan dos millones de infecciones y 23,000 muertes solo en los Estados Unidos anualmente, con un impacto adicional económico de \$35 millones de dólares en gastos en salud que se incrementa con la prolongación de la estancia hospitalaria de los pacientes. Esta estadística puede variar dependiendo de la región de mundo (Rocha y col., 2015). Para entender un poco como las bacterias adquieren resistencia es necesario conocer el funcionamiento de los antibióticos, y cómo actúan a nivel celular y molecular, que características le confieren propiedades antimicrobianas a cada fármaco y como este compuesto impiden el crecimiento bacteriano. Hay diferentes factores que ayuda a que la bacteria sea resistente a estos fármacos y pueden ser debido a que se presentan elevadas tasas de mutación inherentes durante la replicación genómica, de tal manera que han seguido adaptándose a las nuevas presiones selectivas desarrolladas principalmente por el uso indiscriminado de los antibióticos, o bien puede adquirir genes de resistencia de una bacteria a otra, los cuales se pueden localizar en el cromosoma de la bacteria o en elementos móviles como lo son los plásmidos y los transposones. Una base de datos reciente enumera la existencia de más de 20,000 genes de resistencia potenciales (genes R) y alrededor de 400 tipos diferentes. (Davies y Davies, 2010.). Otro factor es el uso indiscriminado de antibióticos en el ganado que son administrados en grandes cantidades a dichos animales para promover su crecimiento, lo cual se ha convertido en una preocupación global ya que estos mismos fármacos también son utilizados en los humanos (como tetraciclinas y aminoglucósidos). Por ejemplo, solo en los Estados Unidos (EU), Australia y China se ha estimado que la producción total de antibióticos administrados al ganado es igual o mayor a lo administrado en humanos, así mismo, se estima que el 80% de los ocho millones de pollos destinados a consumo humano cada año en EU son tratados con gentamicina para prevenir muerte temprana (Davies y Davies, 2010).

Agentes Etiológicos

Las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos tanto Gram-negativas, como Gram-positivas, están causando preocupación en todo el mundo, pues ha crecido el número de bacterias resistentes, no solo en el área hospitalaria sino también en la comunidad. Estos patógenos (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter* spp.) son los principales responsables de las infecciones hoy en día. Según datos del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, 2016) se revela de un incremento de las tasas de infección debido a *S. aureus* resistente a Meticilina (SARM), *E. faecium* resistente a Vancomicina (VRE) y *P. aeruginosa* resistente a la fluoroquinolona (Boucher y col., 2011). Los patógenos asociados a infecciones intrahospitalarias pueden proceder de fuentes exógenas o endógenas. Los asociados a fuentes endógenas se presentan en la flora normal del paciente, como en el caso del tracto intestinal. La contaminación exógena es causada por el transporte de microorganismos de fuentes externas, como la flora normal residente en las manos y la piel del personal de la salud, el instrumental biomédico contaminado y el medio ambiente hospitalario, todo esto genera problemas en el área hospitalaria. Hay dos grandes grupos de bacterias que causan infecciones en los pacientes. En el principio los patógenos predominantes eran los Gram-positivos, pero con la introducción de los antibióticos se llevó a cabo una disminución de las infecciones causadas por estos microorganismos. El otro grupo está conformado por las bacterias Gram-negativas que son los principales agentes nosocomiales a nivel local y mundial. (Pérez y col., 2015). En la tabla 2 se muestran la composición de la pared celular de las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

Tabla 2. Composición de la pared celular de las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

Gram-positivos	Gram-negativos
Glucopéptidos 0.02 a 0.06 μm	Glucopéptido 0.01 μm
Ácidos lipoteicoicos	Lipoproteínas
Ácidos teicoicos	Lipopolisacáridos
Ácidos teicurónicos	Fosfolípidos
Polisacáridos	Polisacáridos y proteínas

(Arias-Flores y col., 2015).

Morfología de las Bacterias Gram-negativas

Al analizar la pared celular de las bacterias Gram-negativas en un microscopio electrónico se observan 4 zonas:

- a. La membrana citoplasmática.
- b. El espacio periplasmático, ubicado entre la membrana citoplasmática y el peptidoglicano.
- c. Una fina capa de peptidoglicano.
- d. Membrana externa que contiene fosfolípidos, el lipopolisacárido (LPS) característico de estas bacterias y proteínas. Esta capa está estrechamente unida al peptidoglicano y se la considera un componente de la pared celular de las bacterias Gram-negativas.

En el lipopolisacárido se encuentran tres componentes bioquímicamente diferentes: la porción lipídica, el lípido A, y el lípido O o Antígeno O. Entre estos dos componentes están el núcleo del LPS, que es también polisacárido. El antígeno O es muy variable en las diferentes especies y familias de las bacterias Gram-negativas, sin embargo el polisacárido del núcleo es constante. En el lipopolisacárido (LPS) también conocido como Endotoxina, el lípido A es la porción tóxica. Este se encuentra en el centro de la membrana y sus efectos tóxicos se activan cuando la célula es lisada, ya sea por la acción del complemento y fagocitosis o por la lisis celular consecuencia del uso de algún antibiótico. La membrana externa contiene además numerosas proteínas. Algunas de ellas la atraviesan de lado a lado, constituyendo canales, denominados porinas. Estos

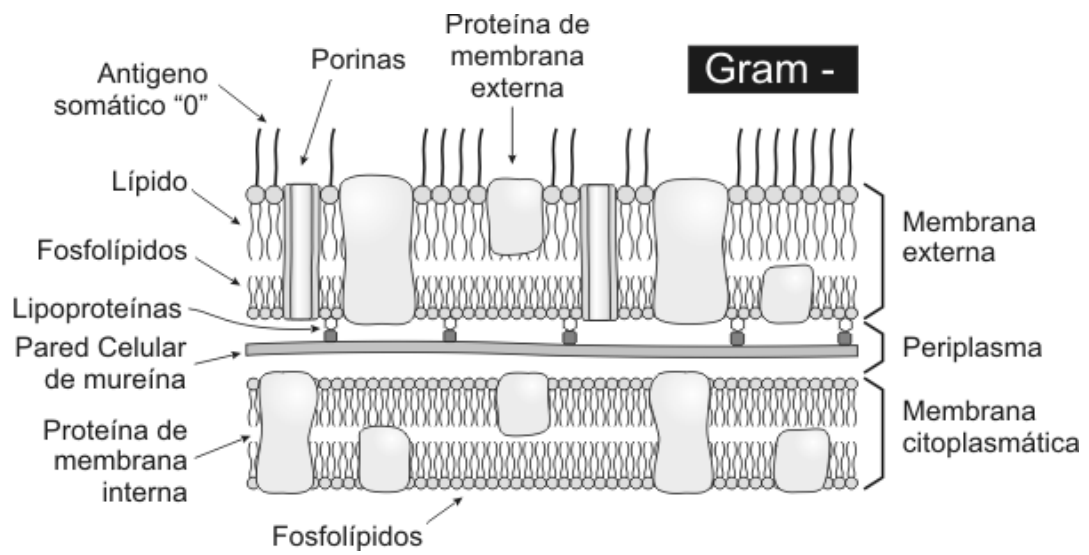
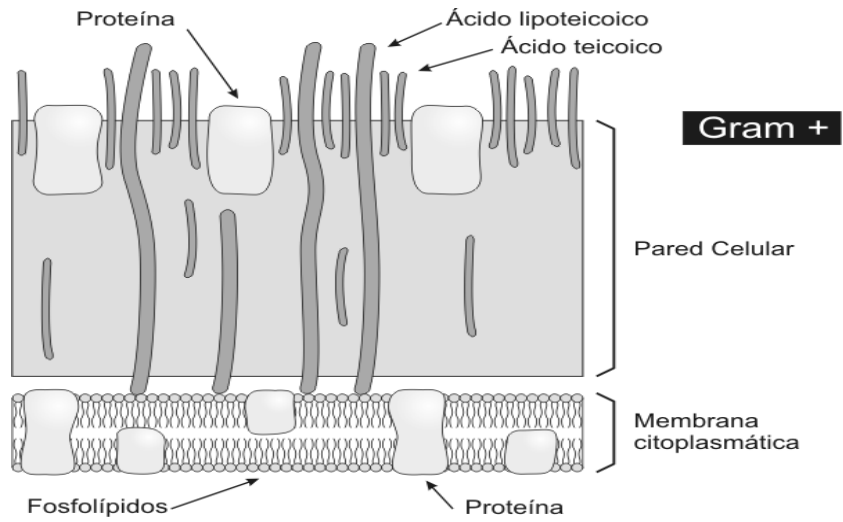
poros permiten la entrada de moléculas de bajo peso molecular, como nutrientes. Las grandes moléculas no atraviesan la membrana externa, por esto estas bacterias, a diferencia de las Gram-positivas, no son sensibles a una enzima, la lisozima que destruye el peptidoglicano. Incluso algunos antibióticos de alto peso molecular no pueden atravesar la membrana externa y, por lo tanto, las bacterias no son sensibles a ellos (Pérez y Contreras, 2013.)

Morfología de las Bacterias Gram-positivo

Las características de las Gram-positivas es la gruesa capa que tienen de peptidoglicano, formada en múltiples capas. Unido al él se encuentran los ácidos teicocicos. Son polisacáridos que se encuentra unidos al N- acetil murámico del peptidoglicano, y otros están unidos a lípidos y toman el nombre de lipoteicoicos. Los ácidos lipoteicoicos están en la membrana citoplasmática, mientras que los ácidos teicoicos tienen la función de estabilizar la pared. La superficie externa del peptidoglicano de las bacterias Gram-positivas está usualmente cubierta de proteínas. En las bacterias Gram-positivo no existe una endotoxina como en las Gram-negativos, sin embargo cuando se encuentran en los tejidos y en la sangre se producen síntomas similares al shock séptico que ocurre ante la presencia de endotoxinas.

Morfología de las Bacterias Ácido Alcohol Resistente (AAR)

Tomando como ejemplo el género *Mycobacterium*. La pared celular de las micobacterias contiene una gran cantidad de glicolípidos como el complejo lipídico arabinogalactano y los ácidos micólicos. La gran cantidad de lípidos de estas bacterias evitan que se colorean bien en la tinción Gram y es por eso que las bacterias son sometidas a una coloración con Fucsina (colorante rojo) aplicando calentamiento y una vez teñidas, resisten la decoloración con una mezcla de alcohol ácido. La pared le permite a la bacteria sobrevivir a los componentes de los fagolisosomas de los macrófagos. (Pérez y Contreras, 2013). En la figura 1 se observa la representación de la morfología de las bacterias Gram positivas, negativas y ácido alcohol resistente. Por otra parte la tabla 3 muestra los agentes etiológicos y la infecciones que producen.



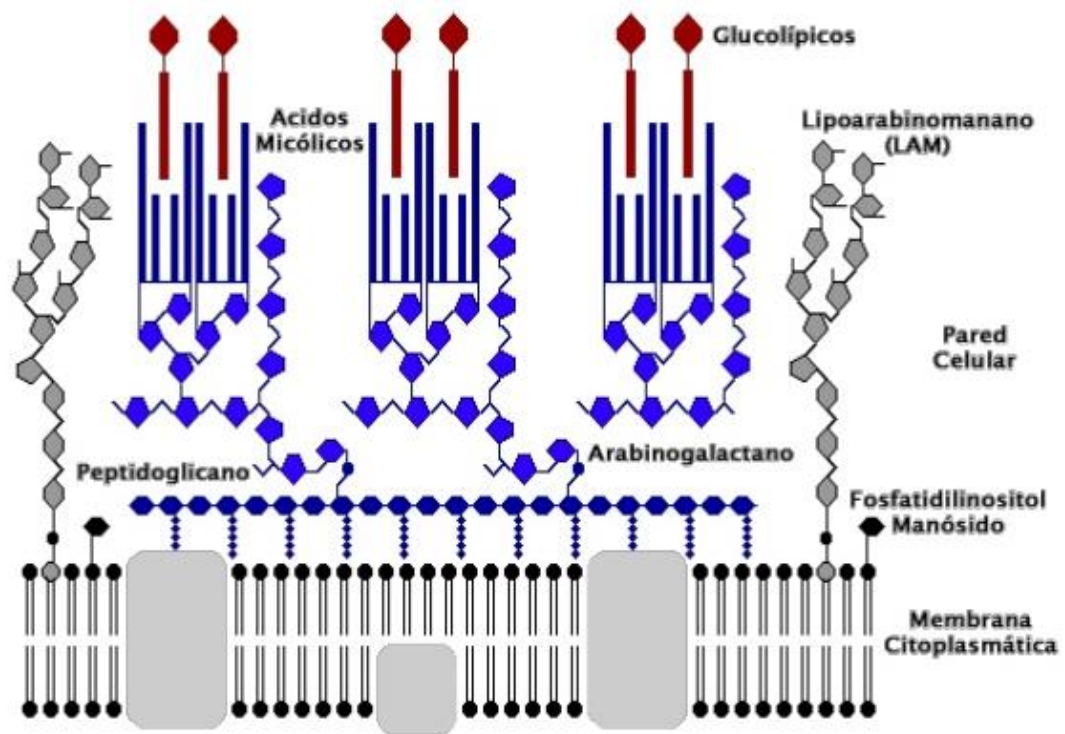


Figura 1. Representación de la morfología de las bacterias Gram positivas, negativas y ácido alcohol resistente. (Márquez y col., 2015).

Tabla 3. Agentes etiológicos y la infecciones que producen.

Grupo	Agente	Infecciones que produce
Bacilos Gram -	<i>P. aeruginosa</i>	- Urinaria - Asociadas con vías intravenosas
	<i>Salmonella spp.</i>	- Gastrointestinales
	<i>Shigella spp.</i>	- Gastrointestinales
	<i>Klepsiella spp.</i>	- Respiratorias - Urinarias - Asociadas con vías intravenosas
	<i>Enterobacter spp.</i>	- Respiratorias
	<i>E. coli</i>	- Respiratorias - Urinarias - Gastrointestinales
	Bacilos Gram +	<i>Clostridios spp.</i>
Cocos Gram +	<i>Streptococcus B hemolítico.</i>	- Heridas quirúrgicas
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- Respiratorias
	<i>Staphylococcus aureus</i>	- Heridas quirúrgicas - Respiratorias - Asociadas con vías intravenosas
	<i>Enterococcus spp.</i>	- Urinarias - Asociadas con vías intravenosas

(Arias-Flores y col., 2015).

Beta-lactámicos

Este tipo de antibióticos corresponde a una familia que tienen en común un anillo beta-lactámico y existen diferentes grupos entre los que se encuentran las penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas (Gómez, 2015). La penicilina fue la primera en descubrirse, su descubrimiento se atribuye a Alexander Fleming quien, en septiembre de 1928, descubrió que *S. aureus* se inhibía en presencia del hongo *Penicillium notatum* (Suarez y col., 2010).

Estructura y Clasificación

Las penicilinas tienen un anillo betalactámico y un anillo de tiazolidina, formando el ácido 6-aminopenicilánico. Además contienen una cadena lateral que varía de una penicilina a otra, y esta se encuentra en el Carbono 6 del anillo betalactámico, que le confiere las diferentes propiedades. Mientras tanto, las cefalosporinas tienen una estructura muy similar a las penicilinas, y su estructura está constituida por un núcleo cefem, que consiste en la fusión de un anillo dihidrotiacínico (en lugar del anillo tiazolidínico característico de las penicilinas) y un anillo betalactámico. Las cefalosporinas se han agrupado en 4 generaciones, de acuerdo a su propiedad antibacteriana (Gómez, 2015).

Los monobactámicos son derivados del ácido 3-aminomonobactámico (3-AMA). Tienen una estructura betalactámica sencilla con una estructura monocíclica en la que el anillo betalactámico, no está fusionado a otro secundario. Por su parte los carbapenémicos tienen un anillo betalactámico fusionado a uno pirrolidínico compartiendo un nitrógeno. Estos cambios le confieren la propiedad de una mayor afinidad por las proteínas fijadores de penicilina (PBP), proporciona un incremento del espectro antibacteriano y de la resistencia a las betalactamasas, siendo los betalactámicos de más amplio espectro y actividad (Suarez y col., 2010).

Los inhibidores de las betalactamasas como el ácido clavulánico, tiene un núcleo similar al de las penicilinas, solo que el azufre que está en la posición 3 es sustituido por un átomo de oxígeno y esto le da más reactividad frente a la molécula y mayor afinidad por las betalactamasas, y cadena lateral acilamino en posición 6 (Suarez y col., 2010). En la figura 2 se muestra la estructura básica de algunos betalactámicos.

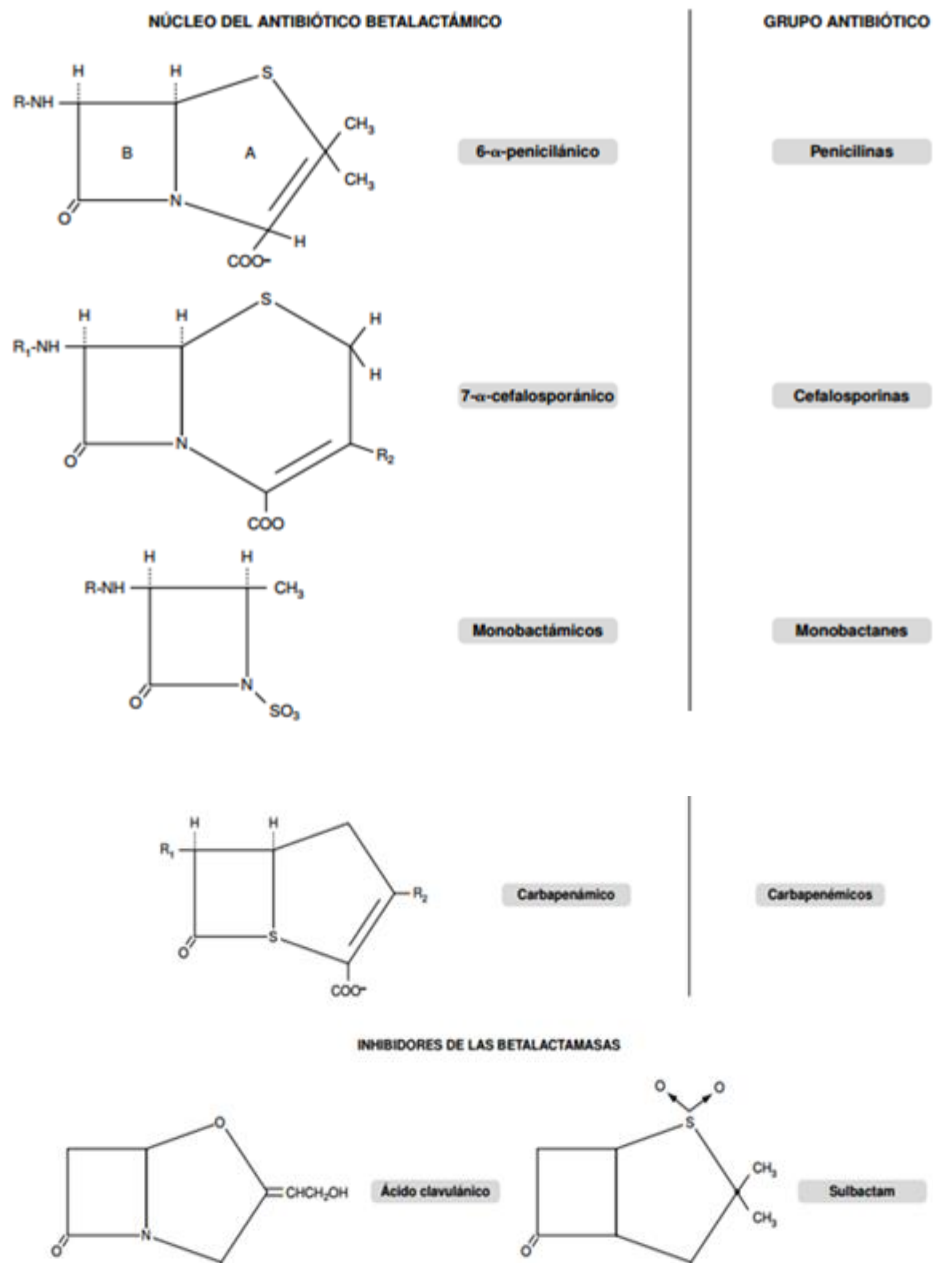


Figura 2. Estructura química de los betalactámicos. (Mar Marín y Gudiol, 2017).

Farmacocinética y Farmacodinamia

Las penicilinas se depositan a nivel muscular y se reabsorben lentamente. Por su parte la ceftriaxona se administra por vía intramuscular. Las sustancias naturales es poca o nulas su absorción por vía digestiva, mientras tanto algunos derivados sintéticos o semisintéticos es mejor su absorción, como lo es (amoxicilina y cloxacilina). En la sangre estas sustancias circulan libres o unidas a proteínas plasmáticas, esta unión está estrechamente relacionada con la semivida del antibiótico, la fracción libre es la única que es capaz de penetrar el espacio extracelular. Poseen una amplia distribución corporal, con valores séricos y tisulares adecuados, incluyendo bilis, líquido sinovial y líquido cefalorraquídeo (LCR). Estas sustancias son poco lipofílicas, su penetración intracelular es escasa, nunca alcanzan concentraciones mayores al 25-50%.

El metabolismo de la mayoría de los betalactámicos es casi nulo y se mantiene activo hasta su eliminación renal. Muy pocos son metabolizados, en base a la desacetilación (cefalotina, cefotaxima) o a la inactivación por las hidroxipeptidasas renales (imipenem).

Los betalactámicos son antibióticos de actividad bactericida lenta y dependen de la concentración plasmática alcanzada, siempre que exceda la concentración mínima inhibitoria del agente que este causando la infección. La actividad bactericida de los betalactámicos disminuye cuando el número de bacterias es muy grande; este hecho es especialmente relevante en el tratamiento de los abscesos, donde además las poblaciones bacterianas pueden hallarse en fase estacionaria. (Mar Marín y Gudiol, 2017).

Mecanismo de Acción Antibacteriana

Los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que producen sus efectos a través de 2 mecanismos: el primero es la inhibición de la síntesis de pared celular y la segunda es la inducción de la autólisis de la bacteria. La pared bacteriana es una estructura que envuelve a la mayoría de las bacterias, está compuesta principalmente de una proteína llamada peptidoglucano. El anillo betalactámico es muy similar con la región del pentapéptido al que se unen estas enzimas, por lo que también puede unirse a ellas de forma covalente, impidiendo la formación de la pared celular. Estas enzimas se llaman PBP (proteína ligada a la penicilina) lo que hace que la bacteria quede expuesta al medio y a cambios en la presión, y finalmente muere. Para que esto funcione es

necesario que la bacteria se encuentre en la fase de multiplicación, porque es en esta fase donde se forma la pared bacteriana. Los betalactámicos también activan una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglucano y causa la muerte de la bacteria, las bacterias que carecen de autolisina son inhibidas, pero no destruidas, por lo que se dice que son tolerantes (Suárez y col., 2010). En la figura 3 se muestra el mecanismo de acción de los betalactámicos.

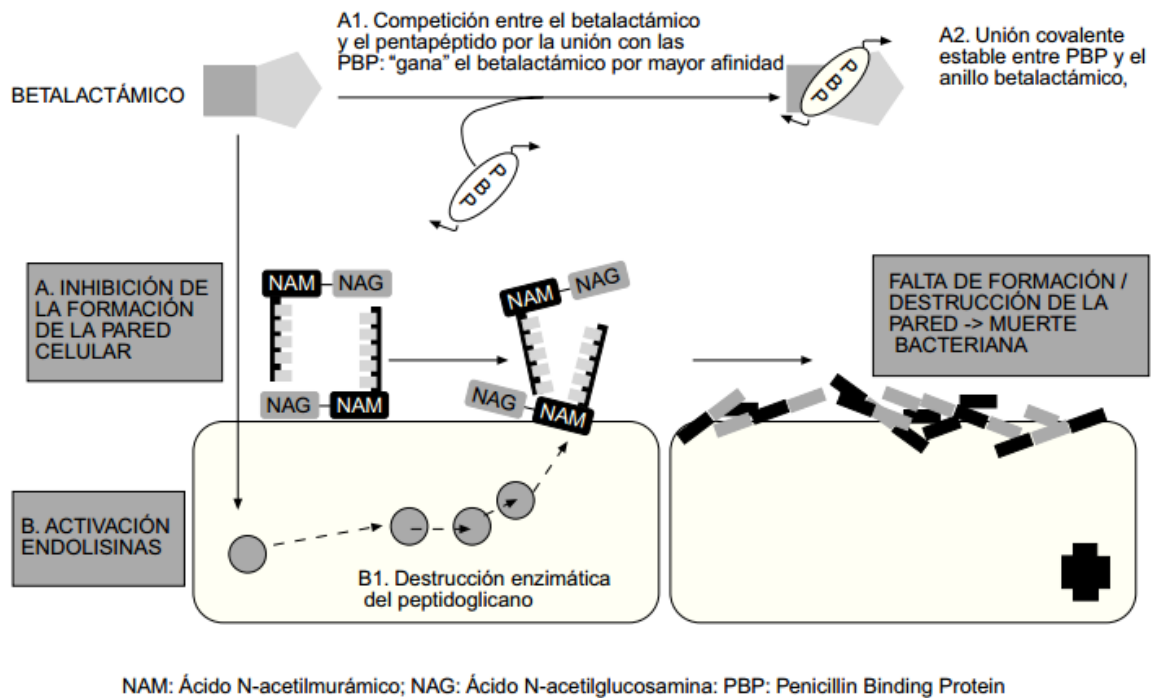


Figura 3. Mecanismo de acción de los betalactámicos, que explica la inhibición del proceso de desarrollo bacteriano. (Suárez y col., 2010)

Espectro Antibacteriano

En general los betalactámicos son activos frente a bacterias Gram-positivas, Gram-negativas y espiroquetas. No son activos frente a micoplasmas, ya que estas carecen de pared celular, ni sobre bacterias intracelulares como las clamidias o las rickettsias, ya que tienen escasa capacidad de penetración dentro de éstas células. El espectro antibacteriano de la penicilina G abarca a los cocos Gram-positivo, los cocos Gram-negativo, los bacilos Gram-negativos (tanto facultativos como anaerobios) y las espiroquetas.

Las cefalosporinas de primera generación son muy activas frente a los cocos Gram-positivos, y las generaciones sucesivas son más activas frente a los bacilos Gram-negativos. Todas las generaciones de cefalosporinas son inactivas frente a *Enterococos*, *Estafilococos resistente a meticilina* y *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*)

Los carbapenémicos son los antimicrobianos de más alto espectro, incluyendo también su acción contra las bacterias productoras de BLEE. Carecen de actividad frente a los SARM, a los Enterococos resistentes a vancomicina (ERV) y a *Xanthomonas maltophilia* (*X. maltophilia*); frente a *Clostridium difficile* (*C. difficile*) son poco activos. El carbapenemico imipenem es activo frente a *E. faecalis* y menos activo frente a *P. aeruginosa* que el meropenem. Por otra parte el monobactámico aztreonam, tiene muy buena actividad frente a bacterias Gram-negativas aerobias y facultativas. Carece de actividad frente a Gram-positivos y bacterias anaerobias. (Suárez y col., 2010).

Mecanismos de Resistencia Bacteriana

Las bacterias han desarrollado diferentes mecanismos de resistencia a los betalactámicos, los cuales son la alteración de la permeabilidad, producción de enzimas, modificación de la diana en las PBP y bombas de expulsión.

Alteración de la permeabilidad. Los Gram-negativos tienen una membrana externa, esta membrana dificulta la entrada de las sustancias hidrofóbicas, como lo son los betalactámicos, que necesitan utilizar los poros de las bacterias para poder entrar y unirse a las PBP en el espacio

periplásmico, es por esta razón que las Gram-negativas presentan más resistencia que las Gram-positivas. La resistencia se da por alteraciones en dichas porinas. (Mar Marín y Gudiol, 2017).

Producción de enzimas (betalactamasas). Este es el principal mecanismo de resistencia presentado a las betalactámicos, principalmente por las Gram-negativas, aunque también las producen las Gram-positivas. Las betalactamasas son enzimas encargadas de hidrolizar el anillo betalactámico y por lo tanto inactiva al antibiótico, evitando la unión con las PBP. Su producción puede estar mediada a través de plásmidos o por cromosomas. Algunos ejemplos de estas enzimas producidas debido a plásmidos son *S. aureus* sensible a la meticilina, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), *E. coli*, *K. pneumoniae*, algunas enterobacterias y anaerobios, como *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*). Microorganismos con betalactamasas de origen cromosómico son *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.* y *Serratia spp.* (Suárez y col., 2010). Su grado de resistencia se correlaciona con su concentración, afinidad por los diferentes betalactámicos y propiedades hidrolíticas. La producción de betalactamasas puede ser de manera inducible (solo en presencia de un betalactámico) o constitutiva (siempre se produce) (Mar Marín y Gudiol, 2017).

Modificación de la diana en las PBP. Existen diferentes modificaciones en las PBP que dificultan la unión del betalactámico y afecta su actividad, por ejemplo (mutaciones, hiperexpresión y modificación de la afinidad). Este mecanismo es utilizado principalmente por las bacterias Gram-positivo como *S. pneumoniae*, *SARM* y *E. faecium* (Mar Marín y Gudiol, 2017).

Bombas de expulsión. Los mecanismos de expulsión consisten en bombas de flujo, dependientes de energía, que corresponden a una clase de transportadores involucrados en la excreción de productos del metabolismo bacteriano y de sustancias tóxicas, envían al antimicrobiano al exterior. Este mecanismo de resistencia es utilizado por bacilos Gram-negativo, principalmente por *P. aeruginosa* (Mar Marín y Gudiol, 2017).

Quinolonas

Las quinolonas son un grupo antimicrobiano sintéticos de amplio espectro, cuyo blanco es la síntesis de ADN. Se utiliza tanto para infecciones intra y extra-hospitalarias (Álvarez y col., 2015). En los años sesenta del siglo pasado se introdujo el ácido nalidíxico, y fue la primera quinolona utilizada contra infecciones bacteriana en vías urinarias. Sin embargo, lo importante fue las modificaciones hechas en los años setenta, se introdujeron modificaciones en el núcleo de la quinolona, y que han dado lugar a un gran número de agentes antibacterianos (Alós, 2010).

Estructura y Clasificación

Las quinolonas tienen una estructura formada por 2 anillos, con un nitrógeno en la posición 1, un grupo carbonilo en la posición 4 y un grupo carboxilo en la posición 3. En la figura 4 se puede ver la estructura de las quinolonas. Sin embargo, los siguientes cambios hechos en el antibiótico se dieron con la introducción de un átomo de flúor en la posición 6. De otro modo, hay otros cambios cuando se le agrega un piperacínico en la posición 7 (norfloxacino, ciprofloxacino) o un grupo metil-piperacínico (ofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino), los compuestos pueden llevar en la posición 7 un doble anillo derivado del anillo pirrolidónico como (moxifloxacino), y los que llevan un grupo metoxi en la posición 8 (moxifloxacino, gatifloxacino) (Alós, 2010). En la figura 5 se muestra la estructura de algunas quinolonas.

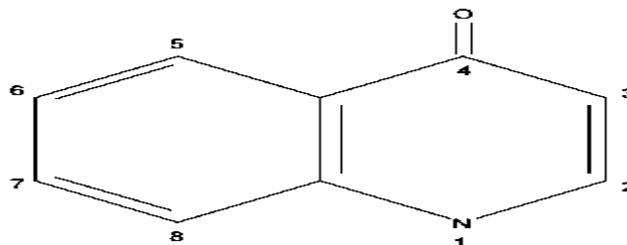


Figura 4. Estructura de la quinolona, de las cuales se derivan las otras generaciones. (Alós, 2010).

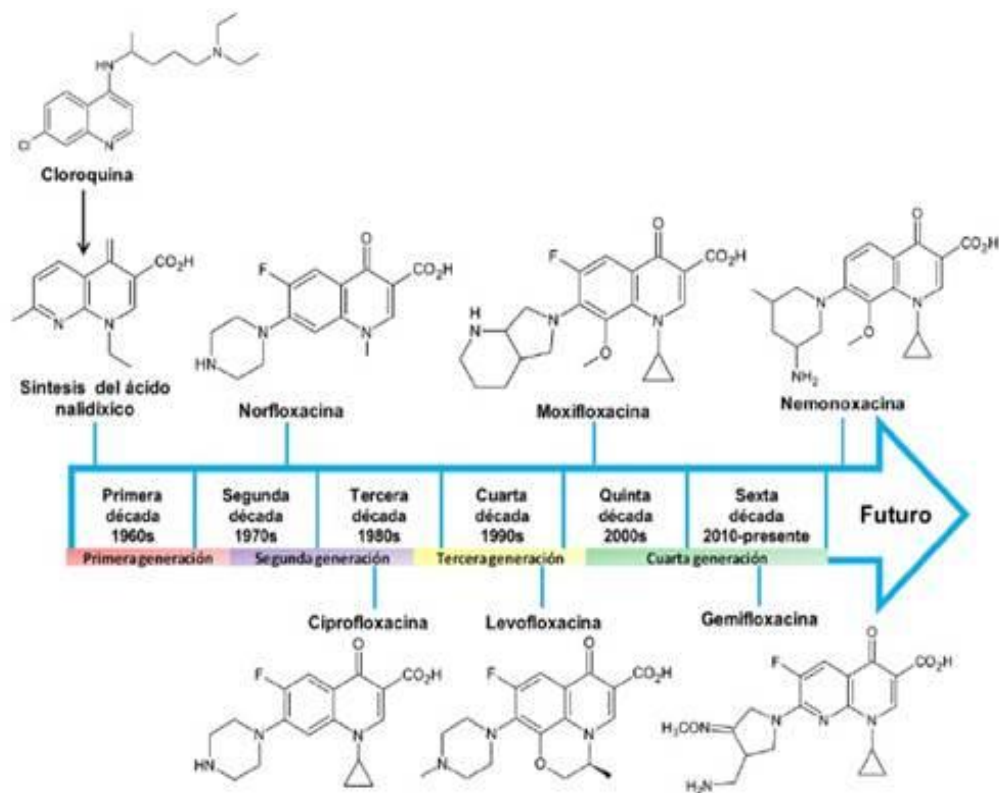


Figura 5. Estructuras de algunas quinolonas. (Chávez y col., 2015).

Las quinolonas pueden clasificarse por su espectro de actividad en cuatro generaciones (Alós, 2010).

Primera generación: (ácido nalidíxico, ácido pipemídico), son utilizadas muy poco en la actualidad debido a que tienen poca actividad, estas tienen actividad frente a enterobacterias y algunos Gram-negativos y son inactivas en los Gram-positivos. Alcanzan valores bajos en suero y se pueden utilizar para infecciones urinarias (Campos y col., 2008). Las siguientes generaciones de quinolonas ya se incorporan un átomo de flúor en la posición 6 y se les llama fluoroquinolonas.

Segunda generación: (norfloxacino) tienen una mayor actividad frente a los Gram-negativos, incluyendo a *P. aeruginosa*, pero tienen moderada actividad frente a Gram-positivos. Las concentraciones en suero son bajas, por esta razón no se utilizan en infecciones sistémicas (Alós, 2010).

Tercera generación: (ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino) conservan las mismas características que las de segunda generación, pero se absorben mejor vía oral y tienen mayor actividad en *P. aeruginosa* y Gram-positivos, sin embargo estas si se pueden utilizar en infecciones sistémicas (Alós, 2010).

Cuarta generación: (moxifloxacino) tienen una mejor actividad frente a los Gram-positivos y anaerobios (Alós, 2010)

Farmacocinética y Farmacodinamia

La mayoría de las quinolonas se encuentran en presentación oral e intravenosa, la biodisponibilidad sin importar el modo de administración es muy bueno entre el 50% y el 90% (Álvarez y col., 2015). Las quinolonas alcanzan sus valores máximos en 1-2 horas después de la administración. Por otro lado, la unión a proteínas es baja, solo el 20 – 50% se une a la albúmina. En personas adultas tiene una vida media entre 1.5 – 17 horas.

Las fluoroquinolonas se distribuyen muy bien por todo el organismo. El volumen de distribución que tienen es alto, que va de 1 a 4L/Kg, en muchos de los casos es mayor al volumen total de agua del cuerpo, lo que nos dice que alcanza altas concentraciones intracelulares. Su concentración en tejido prostático, bilis, pulmón, neutrófilos y macrófagos es superior a la sérica. Mientras tanto en saliva, secreciones bronquiales y fluido prostático es menor que en el suero. La concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es inferior a la mitad de la concentración sérica (Alós, 2010). Por otra parte, son metabolizadas por el hígado por medio del citocromo P450. Todas la quinolonas son eliminadas vía hepática o renal. Las sustancias que son hidrofóbicas se eliminan por vial renal como lo son (levofloxacina y ofloxacina) y las lipofílicas se eliminan a través del hígado como la esparfloxacina, gatifloxacina y moxifloxacina. Las fluoroquinolonas en parte se excretan por la pared intestinal, lo que es muy eficaz en procesos diarreicos causado por bacterias (Álvarez y col., 2015).

Mecanismo de Acción Antibacteriana

Las quinolonas actúan en el ADN cromosómico de las bacterias, uniéndose a algunas topoisomerasas e inhibiendo su acción. La topoisomerasas son enzimas que participan en la

síntesis de ADN, enrollando y desenrollando en ADN (Alós, 2010). Sin embargo, en las Gram-negativas las quinolonas inhiben principalmente a la ADN topoisomerasa II o ADN girasa. Esta enzima tiene la subunidad A y la subunidad B. La función de la ADN girasa es mantener un nivel de enrollamiento del ADN que facilite el movimiento y avance delante de la horquilla de replicación. También libera enrollamiento negativo dependiente de ATP. Las quinolonas en la girasa interactúan con aminoácidos en la alfa hélice cercanas a la tirosina del centro activo, que es responsable de la ruptura del ADN (Álvarez y col., 2015). Por el contrario en las Gram-positivas el sitio blanco es la topoisomerasa IV, que tiene 2 subunidades: parC y ParE. La función de la topoisomerasa IV es la separación de la hebra de ADN en cada replicación y tiene una actividad relajante sobre la hebra de ADN (Chávez y col., 2015). De igual forma un paso importante en el mecanismo de acción de las quinolonas es la formación de un complejo quinolona-topoisomerasa-ADN, que contiene ADN roto. La unión de la quinolona produce un cambio conformacional en la enzima, inhibiendo a la enzima y la producción de ADN (Alós, 2010). En la figura 6 se observa el mecanismo de acción de las quinolonas.

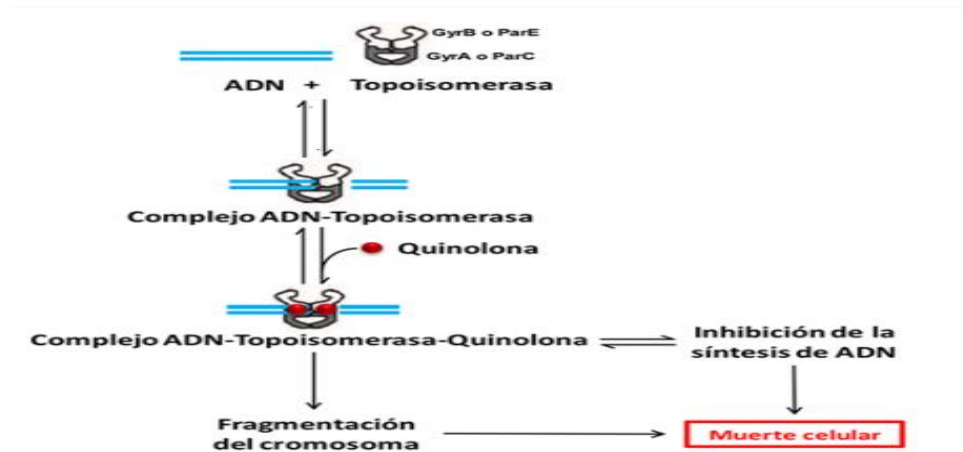


Figura 6. Mecanismo de acción de las quinolonas. Para poder relajar el ADN superenrollado y permitir que el ADN sea procesado, la topoisomerasa produce cortes en la molécula de ADN. La formación del complejo ADN-topoisomerasa-quinolona, inhibe la replicación, evitando que los cortes sean resellados y produce la fragmentación del ADN y consiga la muerte celular. (Chávez y col., 2015).

Espectro Antibacteriano

Las fluoroquinolonas son más activas frente a las bacterias Gram-negativas (enterobacterias, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Neisseria spp.* y *M. catarrhalis*) que las primeras quinolonas desarrolladas como el ácido nalidíxico o el ácido pipemídico. Además, presentan actividad frente bacterias Gram-positivas, pero en diferente grado. Frente a Gram-negativos la más potente es ciprofloxacino (Alós Ignacio, 2010). En la tabla 4 se muestra la actividad *in vitro* de las quinolonas más comúnmente empleadas.

Tabla 4. Actividad “*in vitro*” de las quinolonas más comúnmente empleadas para el tratamiento de bacterias aisladas en la clínica. (Alós, 2010).

	Ácido nalidíxico	Norfloxacino	Ciprofloxacino	Ofloxacino	Levofloxacino
<i>E. coli</i>	>32	>16	>4	>8	>8
<i>K. pneumoniae</i>	>32	>16	>4	>8	>8
<i>P. mirabilis</i>	>32	>16	>4	>8	>8
<i>P. vulgaris</i>	8	0.12	0.06	0.25	0.12
<i>E. cloacae</i>	8	0.25	0.12	0.25	0.25
<i>C. freundii</i>	8	0.5	0.12	0.5	0.25
<i>M. morgani</i>	>32	>16	>4	>8	>8
<i>S. marcescens</i>	>32	2	0.5	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	>32	>16	>4	>8	>8
<i>H. influenzae</i>	2	0.06	0.03	0.03	0.03
<i>C. jejuni</i>	>32	>16	>4	>8	>8
<i>M. catarrhaeae</i>	4	0.5	0.12	0.25	0.12
<i>N. gonorrhoeae</i>	>32	>16	>1	>2	>2
<i>S. aureus</i>	>32	>16	>4	>4	>4
<i>E. faecalis</i>	>32	>16	>4	>8	>8

CM90 (mg/l)

Algunas fluoroquinolonas son activas frente a *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) (levofloxacino y moxifloxacino) son las que presentan mayor actividad. Tienen muy poca actividad frente a *Acinetobacter spp*, debido a la multiresistencia de esta bacteria. Las de tercera generación como ciprofloxacino y ofloxacino, tienen una actividad regular frente a Gram-positivos y no se recomienda como tratamiento por el rápido surgimiento de resistencia. Los SARM suelen ser resistentes a todas las quinolonas (Chávez y col., 2015).

Moxifloxacino es activa frente a neumococo y anaerobios, la cual es una actividad limitada por otras quinolonas. Las fluoroquinolonas no son activas frente a *Treponema pallidum* (*T. pallidum*), pero sí frente a *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) y se utiliza ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino (Alós, 2010).

Mecanismos de Resistencia Bacteriana.

Actualmente se reconocen 2 grupos de mecanismos de resistencia a las quinolonas, a) los que están codificados en genes cromosómicos, que incluye las modificaciones en los sitios blancos donde se une el antibiótico; y b) los codificados en plásmidos, como lo son las proteínas Qnr (resistencia a las quinolonas), la enzima aminoglucósido acetil transferasa modificada y los sistemas membranales de expulsión (Chávez y col., 2015).

Modificaciones en los sitios blancos. Ocurre cuando hay alteraciones en alguna de las subunidades de la ADN girasa o la topoisomerasa IV. Mutaciones en *gyrA*, que es un gen que codifica para la subunidad A de la ADN girasa, es la mutación más común para los Gram-negativos. De la misma forma mutaciones en *parC*, gen que codifica para la subunidad C de la topoisomerasa IV es el más común en Gram-positivos. También se han encontrado mutaciones en la subunidad B de la ADN girasa y la subunidad E de la topoisomerasa IV, estas mutaciones suelen darse en una región llamada QRDR (región determinante de la resistencia a quinolonas). Cambios en los aminoácidos de la QRDR modifican el sitio al que se unen las quinolonas en el complejo girasa-ADN y aparece resistencia por la pérdida de afinidad a dicho complejo (Alós, 2010).

Proteína Qnr. La proteína Qnr se identificó por primera vez aislado de una cepa clínica de *K. pneumoniae* resistente a ciprofloxacina. Es una proteína de 219 aminoácidos y pertenece a la familia de pentapéptidos repetidos, llamada así porque se caracteriza por contener 5 aminoácidos recurrentes en tándem. Se han identificado cinco familias qnrA, qnrB, qnrC, qnrD y qnrS. Su mecanismo de acción se basa en la protección de la ADN girasa y la topoisomerasa IV de la inhibición de las quinolonas mediante la reducción de la disponibilidad de los sitios blancos (Álvarez y col., 2015).

Enzima aminoglucósido acetil transferasa modificada (AAC(6')-Ib-cr). Es un sistema de modificación química que se descubrió por primera vez en el plásmido pSH10-2 en una cepa aislada de *E. coli* resistente a ciprofloxacina. pSH10-2 codifica a la proteína AAC(6')-Ib-cr, esta enzima introduce un acetilo en el nitrógeno del grupo piperazina en la posición 6 del antibiótico. La modificación reduce la afinidad de esta quinolona por las topoisomerasas, originando la resistencia (Chávez y col 2015).

Sistemas membranales de expulsión. Se han encontrados dos plásmidos, pHPA y pOLA52, que confieren resistencia a las quinolonas, por medio de sistemas membranales de expulsión, los cuales causan una disminución de la concentración intracelular del fármaco. El plásmido pHPA aislado de una cepa clínica de *E. coli*, codifica para una proteína (QepA). Esta proteína confiere resistencia expulsando las quinolonas hidrofóbicas como ciprofoxacina y norfoxacina. Del mismo modo el plásmido pOLA52 proveniente de una cepa de *E. coli* que codifica a OqxA, esta proteína confiere resistencia expulsando las quinolonas lipofílicas, Esta proteína confiere resistencia contra ácido nalidíxico (Chávez y col., 2015).

En la figura 7 se pueden ver los sistemas de resistencia a las quinolonas.

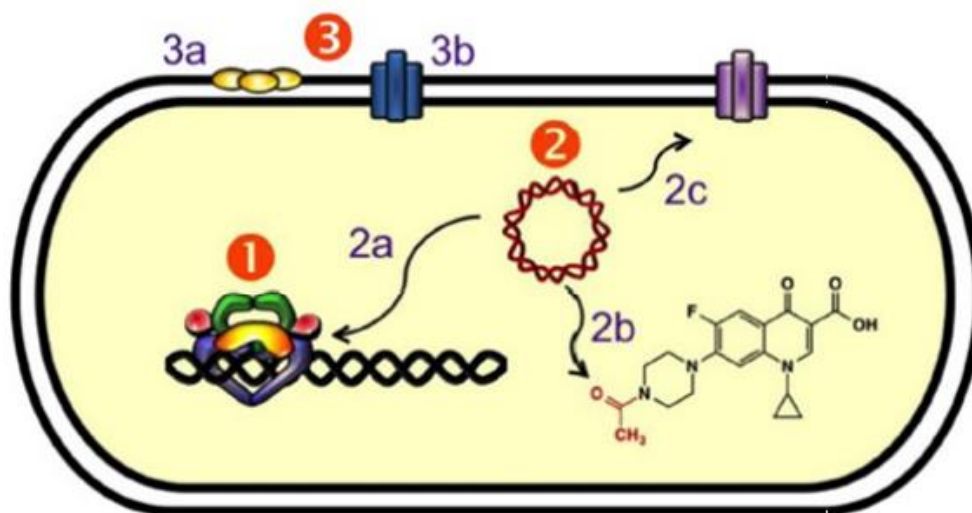


Figura 7. Sistemas de resistencia a quinolonas. (1). Resistencia por mutaciones en la ADN girasa y topoisomerasa IV, que disminuyen la unión del antibiótico. (2) resistencia mediada por genes plasmáticos. (2^a): Proteína Qnr (amarillo) que evita la unión de la quinolona al complejo ADN-topoisomerasa. (2^b): La enzima AAC(6')-Ib-cr, que acetila a algunas quinolonas, inhibiendo su actividad. (2^c): Sistemas membranales de expulsión, que disminuyen la concentración intracelular de las quinolonas. (3) Resistencia mediada por genes cromosómicos: (3a) Disminuyen la expresión de porinas, que limita el ingreso del antibiótico; (3b) Sistemas de expulsión. (Chávez y col., 2015).

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos (AG) constituyen un grupo de antimicrobianos con interesantes propiedades para el tratamiento de infecciones bacterianas. La estreptomina fue descubierta en 1944 por Waskman a partir de una muestra de cultivos bacterianos de *Streptomyces griseus*. A partir de esa fecha, se ha obtenido un número importante de compuestos de esta familia, ya sea por síntesis de origen natural (kanamicina, gentamicina y tobramicina) o por modificaciones químicas de los compuestos originales, con el fin de mejorar sus propiedades farmacocinéticas, toxicológicas y/o microbiológicas (dibekacina, amikacina, netilmicina y arbekacina) (Mella y col., 2004).

Estructura y Clasificación

La molécula de AG como se muestra en la figura 8 está compuesta por aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol cíclico hexagonal con grupos aminos (aminociclitol). Según el componente aminociclitol, los aminoglucosidos pueden dividirse en dos grupos los cuales son mostrados en la tabla 5. Los AG son sustancias con carácter básico, con un peso molecular de 445 a 600 daltons. Son inhibidos por PH ácido, por lo que no actúan bien en secreciones bronquiales, abscesos y necrosis tisular (Molina y col., 2009).

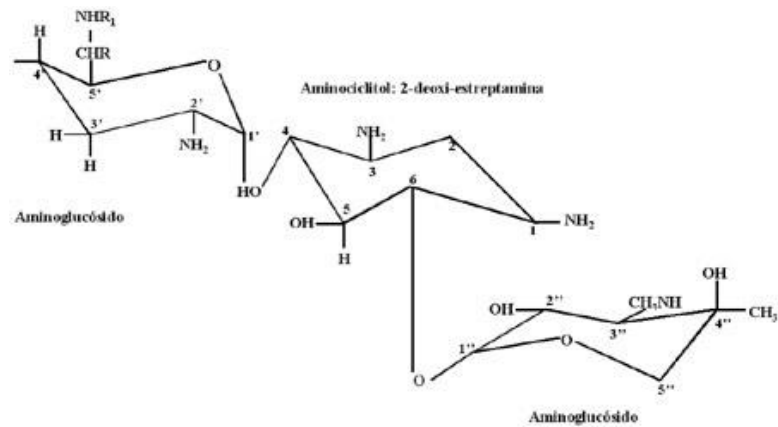


Figura 8. Estructura química de los aminoglucósidos. (Mella y col., 2004).

Tabla 5. Clasificación de los aminoglucósidos.

1. Aminoglucósido estreptidina	Antibiótico
-Aminociclitol estreptidina	Estreptomina
-Aminociclitol desoxiestreptamina	
.Familia kanamicina	Kanamicina
	Amikacina
	Tobramicina
	Dibekacina
.Familia gentamicina	Gentamicina
	Sisomicina
	Netilmicina
	Isepamicina
2. Aminoglucósido desoxiestreptamina	Espectinomicina

(Molina y col., 2009).

Farmacocinética y Farmacodinamia

Los AG no se absorben por vía oral, por lo que es necesaria la administración parental, a salvo que se requiera la descontaminación del tubo digestivo. La administración por vía intramuscular alcanza su Cmax sérica en un periodo de 30-90 minutos después de su administración. Por vía intravenosa se alcanza en 30-60 minutos. No se recomienda su administración en las cavidades pleural y peritoneal por la posibilidad de difusión a la circulación sistémica y toxicidad subsiguiente (Molina y col., 2009).

Los AG se distribuyen libremente en el espacio vascular y de la misma manera en el líquido intersticial de la mayoría de los tejidos, ya que es escasa su unión a proteínas y su alto nivel de solubilidad. El volumen de distribución es de 0.2-0.41L/kg (Pea F y col., 2005). El paso de los AG a través de membranas biológicas es generalmente pobre como por ejemplo en el LCR, líquido pleural y sinovial. Por este motivo se necesita su administración directa cuando se requiere en niveles adecuados en las membranas mencionadas (Molina y col., 2009). Tienen muy buena

difusión en el túbulo renal y en el oído interno, pero esto puede ocasionar efectos indeseables en estos órganos. Una hora después de la administración, la concentración en riñón es 25-100 veces mayor a la del plasma y permanece elevada varios días (Molina y col., 2009).

Todos los AG se excretan por filtración glomerular sin alteración metabólica previa, y se excreta en el 98% por filtración glomerular, 1% por secreción tubular y < 1% en heces y saliva. Más del 90% de la dosis administrada se recupera sin modificar en la orina durante las primeras 24 horas y puede detectarse en orina por un periodo de 20 días. En pacientes con insuficiencia renal puede acumularse y ocasionar niveles tóxicos en sangre (Molina y col., 2009).

La farmacodinamia de los AG muestra un patrón de actividad bactericida que depende de la concentración del antibiótico, pero no del tiempo de exposición de las bacterias a los AG. Por lo tanto el objetivo es incrementar lo más que se pueda la Cmax, administrando la dosis más alta posible que permita el límite de toxicidad (Molina y col., 2009). Los AG muestran efecto posantibiótico (EPA) frente a bacterias Gram-positivo y Gram-negativo. El EPA es el periodo de supresión de crecimiento bacteriano después de interrumpir la exposición a concentraciones de aminoglucósido por encima de la concentración mínima inhibitoria (Carrillo Espera y col., 2013).

Su actividad es dosis dependiente, es decir, mientras mayor sea la concentración del aminoglucósido, será más prolongado el efecto posantibiótico. El EPA de los aminoglucósidos permite que éstos sean administrados una sola vez cada 24 horas sin perder efectividad antimicrobiana y disminuyendo su toxicidad, principalmente sobre las células renales (Rodríguez, 2003).

La presencia de neutrófilos tiende a duplicar la duración del EPA frente a las bacterias Gram-negativo, mientras que la leucopenia tiende a disminuirlo. Por el contrario las bacterias que son expuestas al antibiótico en concentraciones por debajo de la concentración mínima inhibitoria tienden a desarrollar resistencias adaptativas, dificultando la penetración del AG al interior de la célula. El máximo EPA de los aminoglucósidos es alcanzado con concentraciones del antibiótico 10 veces mayores a la concentración mínima inhibitoria (Molina y col., 2009).

Mecanismo de Acción Antibacteriana

Los AG son policatiónicos, y muestran afinidad natural por los residuos cargados negativamente como en la membrana externa de las bacterias Gram-negativas y en el ARN, especialmente por la porción mRNA. El mecanismo de acción se presenta en dos pasos. En primera fase, los AG se unen electrostáticamente a los residuos cargados negativamente en la membrana externa de las bacterias Gram-negativas, en un sistema pasivo, no dependiente de energía (Shakil y col., 2008). Esta unión causa una alteración en la membrana externa, al unirse a los lipopolisacáridos y desplazar el Mg^{2+} y el Ca^{2+} ligados a ellos, forman huecos en la pared celular que provocan alteraciones en el gradiente electroquímico, lo cual conduce a un debilitamiento de la membrana externa de la bacteria (Aliño y col., 2008).

En la segunda fase los AG ejercen su acción al internalizar a la bacteria por medio del transporte activo llamado Fase Dependiente de Energía-I (DEP-I). En el citosol los AG se unen a la subunidad 30S de ribosomas por un proceso dependiente de energía llamado Fase Dependiente de Energía-II (DEP-II), esta interacción inhibe la síntesis proteica, produciendo una lectura errónea de la información del ARN mensajero incorporando aminoácidos incorrectos en la cadena peptídica (Molina y col., 2009). En la figura 9 se ilustra el mecanismo de acción de los AG.

El efecto final bactericida, es debido a la incorporación de algunos de estos péptidos a la membrana citoplasmática, lo que conduce a una alteración de la permeabilidad y una entrada progresiva de moléculas de aminoglucósidos al interior de la célula bacteriana, produciendo una inhibición irreversible de la actividad ribosomal y por tanto de la síntesis de proteínas (Mella y col., 2004).

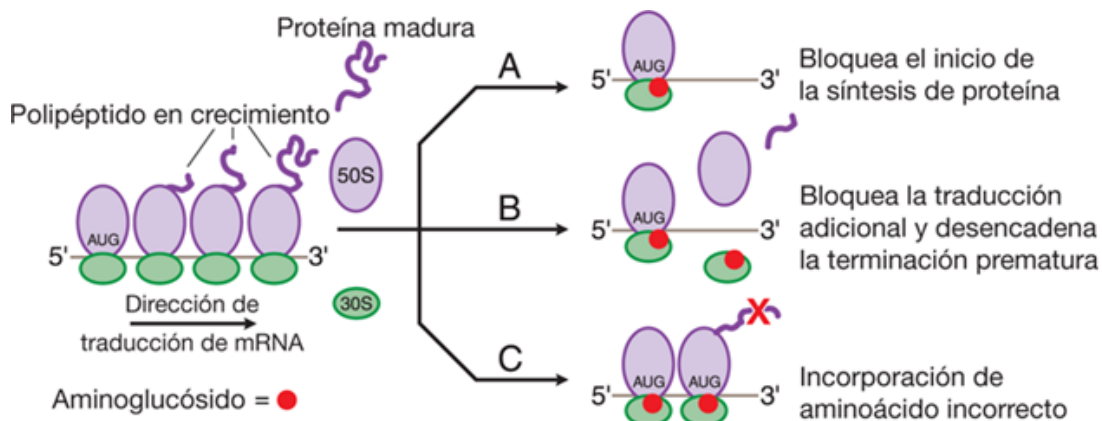


Figura 9. Mecanismo de acción de los aminoglucósidos los cuales se unen a la subunidad 30S de un ribosoma. (Brunton y col., 2014)

Espectro Antibacteriano

Los AG muestran actividad frente a las bacterias Gram-negativo, incluyendo enterobacterias y a los bacilos no fermentadores como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Sin embargo, los AG pueden utilizarse en asociación con otros antimicrobianos que actúan sobre la pared bacteriana (penicilina, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos y glucopéptidos). Esto le confiere una actividad sinérgica frente a diferentes microorganismos y permite su uso en el tratamiento de algunas infecciones por cocos Gram-positivo. Diversos estudios *in vitro* han demostrado sinergia antimicrobiana en *Enterococcus spp.*, *Streptococos del grupo viridans*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* y *L. monocytogenes*. Son activos frente a *S. aureus* sensible a meticilina, pero no frente a la mayoría de las cepas que son resistentes a meticilina. En la tabla 6 se muestra la actividad antimicrobiana de AG frente a cepas de bacilos Gram-negativos. (Durante y col., 2010).

Estreptomicina es activo frente a *Brucella spp* y ha mostrado actividad frente a *M. tuberculosis*, mientras que amikacina es más activa frente a *Mycobacterium avium complex* (*M. avium complex*). Los AG muestran buena actividad frente a cepas productoras de BLEE. En cambio, no tienen actividad frente a neumococo, *S. maltophilia*, bacterias anaerobias y *rickettsias* (Molina y col., 2009)

Tabla 6. Actividad antimicrobiana de aminoglucósidos frente a cepas de bacilos Gram-negativos, aislados en muestras clínicas de Europa, América y Asia.

Especie bacteriana	%S/R
<i>Enterobacteriaceae spp.</i> (n=48,440)	
Amikacina	97.3/1.5
Gentamicina	90.6/8.1
Tobramicina	89.8/7.9
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n= 3,468)	
Amikacina	60/36
Gentamicina	48/48
Tobramicina	62/33
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n= 11,968)	
Amikacina	89/8
Gentamicina	76/19
Tobramicina	82/17

n= número de cepas aisladas; S/R: porcentaje de cepas sensibles (S) y resistentes (R). (Molina y col., 2009).

Mecanismos de Resistencia Bacteriana

Los mecanismos de resistencia a los AG, pueden ser los siguientes. a) Modificación enzimática de la molécula de AG, b) disminución de la concentración intracelular de AG o bombas de extracción activa, c) mutación de la subunidad ribosómica 30S, y d) metilación del sitio de unión de los AG en el ribosoma (sitio A del ARNr 16S) (Molina y col., 2009).

Modificación enzimática de la molécula de AG. Esta es la más frecuente, y hay varias enzimas modificadoras entre ellas N-acetiltransferasas (AAC), O-nucleotidiltransferasas (AAD) y O-fosfotransferasas (APH). Estas enzimas catalizan las modificaciones de los grupos aminos e hidroxilo de la molécula, generando modificaciones en los AG, que llevan a unirse débilmente a los ribosomas bacterianos y también afecta el ingreso de los AG en la fase dos dependientes de energía.

- a) (AAC): su función es acetilar grupos aminos, utilizando como cofactor a la acetilcoenzima A.
- b) (AAD): también conocidas como nucleotidiltransferasas, su función es la adenilación de ciertos grupos hidroxilos.
- c) (APH): su función es la fosforilación de los grupos hidroxilos, utilizan como cofactor a nucleósidos trifosfatos, en especial a ATP (Mella y col., 2004).

Disminución de la concentración intracelular de AG o bombas de extracción activa. La resistencia se da por medio de la expresión de sistemas membranales de expulsión, los cuales causan una disminución de la concentración intracelular del fármaco y con ello disminuye la eficiencia del antibiótico (Chávez y col., 2015).

Mutación de la subunidad ribosómica 30S. Las modificaciones en el sitio blanco de la subunidad 30S, no permite la unión entre la subunidad 30S y los AG (Molina y col., 2009).

Metilación del sitio de unión de los AG en el ribosoma (sitio A del ARNr 16S). La metilación se da en la unión entre el ARNr 16S y el AG, disminuyendo la afinidad del fármaco por los sitios de unión al ARNr del ribosoma 16S. Este mecanismo de resistencia es muy eficiente ya que modifica todas las copias de ARNr 16S, produciendo un alto nivel de resistencia. (Molina y col., 2009).

Los mecanismos de resistencia de acetiltransferasas, adeniltransferasas, fosfotransferasas se pueden observar en la figura 10

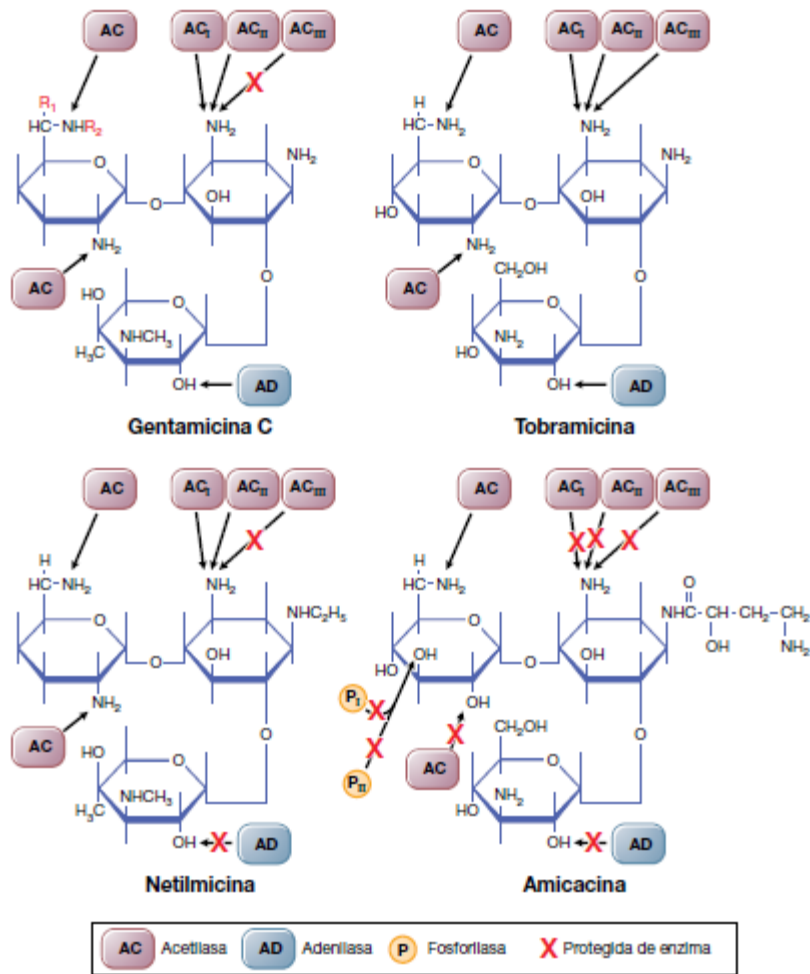


Figura 10. Mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos, modificaciones enzimáticas (acetiltransferasas, adeniltransferasas, fosfortransferasas que inactivan a los aminoglucósidos. (Hilal-Dandan, 2015)

Sulfamidas/ Trimetoprima

Las sulfamidas fueron sintetizadas en 1930 por Josef Klarer, siendo los primeros antimicrobianos eficaces utilizados contra infecciones bacterianas sistémicas en el hombre (Florez, 2014). Son antimicrobianos sintéticos, bacteriostáticos, de amplio espectro e inicialmente tenían una amplia

actividad frente a bacterias Gram-negativos y Gram-positivos, pero posteriormente desarrollaron una amplia resistencia (Vicente y col., 2010)

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de los ácidos nucleicos de las bacterias. Existen una gran variedad de sulfamidas pero con diferentes propiedades farmacocinéticas. Actúan sinérgicamente con algunos compuestos de la familia de las diaminopirimidinas como pirimetamina y la trimetoprima contra bacterias y algunos protozoos. En la actualidad su uso es poco común debido a su baja actividad comparada con otros antimicrobianos y a su rápida aparición de resistencia y toxicidad. Sin embargo si se utiliza la sinergia con otros antimicrobianos como la combinación de sulfametoxazol con trimetoprima (TMP-SXT), esta combinación disminuye la toxicidad y la aparición de resistencia (Vicente y col., 2010).

Estructura y Clasificación

Su estructura es similar al ácido para-aminobenzoico (PABA), un factor requerido por las bacterias para la síntesis del ácido fólico, caracterizado por un grupo benceno al cual está unido un radical sulfónido (SO_2NH_2) en la posición 1 y un grupo amino (NH_2) en la posición 4. Las sustituciones en el radical sulfónido (SO_2) no afectan su actividad bacteriostática sino sus propiedades farmacocinéticas. (Vicente y col., 2010).

La estructura química de la Trimetoprima es una 2,4-diaminopirimidina, antimetabolito de la síntesis de ácido fólico, tal como la Pirimetamina y la Tetroxoprima. Al comienzo se usó, pero producía efectos tóxicos, sin embargo se observó que asociado a una sulfamida producía un efecto sinérgico. Las estructuras químicas de las sulfamidas y trimetoprima se muestran en la figura 11. Por otro lado, su clasificación es de acuerdo a sus propiedades farmacocinéticas, que son de eliminación rápida, media, lenta y ultralenta, se observa en la tabla 7 (Florez, 2014).

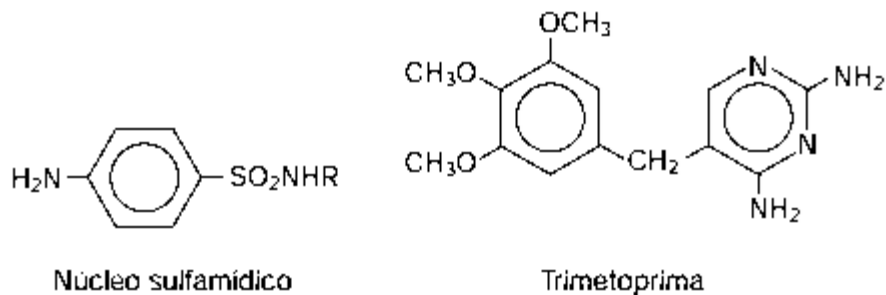


Figura 11. Estructura química del radical sulfamídico y trimetoprima (Florez, 2014).

Tabla 7. Clasificación de las sulfamidas en base a sus propiedades farmacocinéticas.

Antibiótico	Dosis
De eliminación rápida (semivida < 4-7 hrs)	
Sulfisoxazol	Inicial 2-4g; después 4-6g/día
Sulfametazina	500-1,000mg cada 6-8 horas
De eliminación media (semivida: 11-24 hrs)	
Sulfametoxazol	Inicial 2g; después 1g cada 8-12 horas
Sulfamerazina	Inicial 3-4g; después 1g cada 6 horas
Sulfadiazina	Inicial 3-4g; después 1g cada 6 horas
De eliminación lenta (semivida: 24-60 hrs)	
Sulfadimetoxina	0.5-1g al día
Sulfadimetoxipiridazina	0.5-1g al día
De eliminación ultralenta (semivida >60 hrs)	
Sulfaleno	2g cada 7 días
Sulfadoxina	2,5 mg/kg cada 4 horas

(Florez, 2014).

Farmacocinética y Farmacodinamia

La mayoría de las sulfamidas se absorben en el sistema digestivo, con una fracción de absorción de un 70-90% y con una Cmax en sangre de 50- 150mg/L después de 24 horas. Por otras vías la absorción es muy poca (mucosas, piel, rectal). Habitualmente se administran por vía oral y ocasionalmente por vía intravenosa (sulfadiazina, TMP-SXT) (Vicente y col., 2010).

Las sulfamidas se distribuyen bien por todos los tejidos y líquidos, incluyendo en el LCR, sinovia, pleural, peritoneal, bilis, secreción prostética, saliva, sudor, lágrimas, leche y pueden atravesar la barrera placentaria. Se unen de manera variable a las proteínas. El sulfatiazol se une hasta el 22% y la sulfadoxina hasta el 98%. Se metabolizan principalmente en el hígado por medio de N-acetilación, glucuronidación e hidroxilación y se elimina por la orina tanto el antimicrobiano activo como los metabolitos. La excreción renal depende del pH urinario porque al alcalinizar la orina, se bloquea la reabsorción, favoreciendo la eliminación de las sulfamidas. La sulfadoxina mantiene niveles plasmáticos durante largos períodos y su concentración en la orina es muy baja (Florez, 2014).

La distribución de la trimetoprima es muy amplia, alcanza niveles superiores en sangre, riñón, orina, pulmón, esputo, saliva, leche, hígado, bilis, próstata, secreción prostética, vaginal y también atraviesa la barrera placentaria. En el LCR alcanza concentraciones del 40-50% de la concentración sanguínea. El 20% se metaboliza en el hígado y bilis, y el 60-80% se elimina por la orina. (Florez, 2014).

Mecanismo de Acción Antibacteriana

Las sulfamidas actúan sobre las bacterias en el estadio de crecimiento, inhibiendo la síntesis de ácido fólico ocasionando un efecto bacteriostático. Las sulfamidas tienen un parecido estructural con el (PABA) (figura 12), por lo que inhiben competitivamente a la dihidropteroato sintetasa, una enzima que es necesaria para que la pteridina se transforme en ácido dihidropteroico. Con ello se interrumpe la síntesis de ácido fólico, alterando la formación de nucleótidos e inhibiendo el crecimiento bacteriano (Florez, 2014).

La trimetoprima, además, inhibe una enzima esencial en las bacterias, la dihidrofolato reductasa. Esto altera la transformación de dihidrofolato en tetrahidrofolato y como consecuencia inhibe la síntesis de ADN y proteínas bacterianas. En la figura 13 se puede ver el mecanismo de acción de las sulfamidas y la trimetoprima (Vicente y col., 2010).

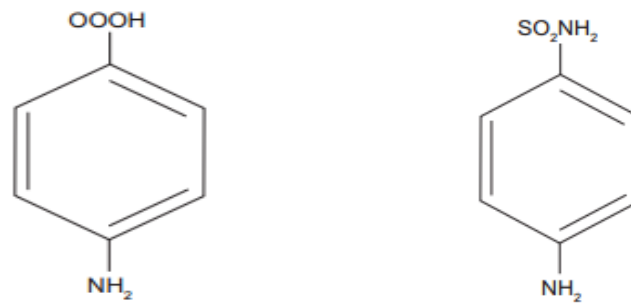


Figura 12. Ácido paraaminobenzoico a la izquierda y Sulfanilamida a la derecha (Vicente y col., 2010).

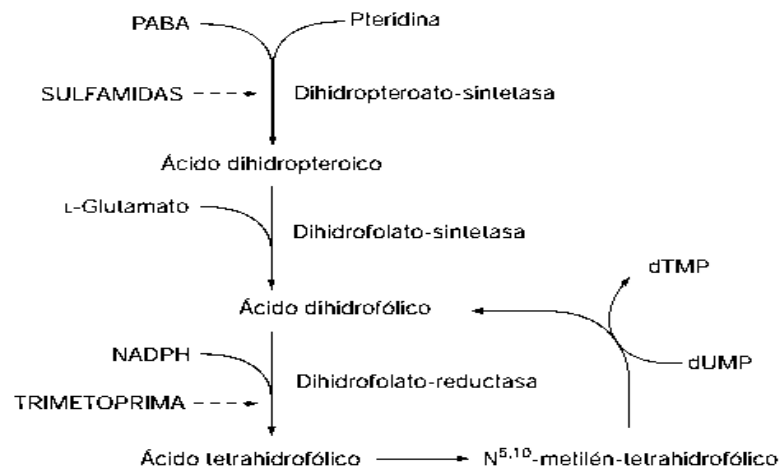


Figura 13. Mecanismo de acción de las sulfamidas y la trimetoprima sobre las bacterias (Florez, 2014).

Espectro Antibacteriano

Su uso está limitado debido a la aparición de la resistencia adquirida. Las sulfamidas son activas frente a un gran grupo de Gram-positivos, entre ellos a estreptococos, estafilococos y neumococos. También presentan actividad contra *Actinomyces spp.*, *Nocardia spp.*, *B. anthracis* y *Corynebacterium diphtheriae*. Frente a los Gram-negativos son activos a especies de enterobacterias como *Neisseria spp* y patógenos respiratorios como *H. influenzae*, *Bordetella pertussis* o *L. pneumophila*. También son activas frente a *Yersinia pestis* y *Brucella spp* (Vicente y col., 2010)

La trimetoprima es activa contra cocos Gram-positivos como *Staphylococcus*, *S. pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *S. pneumoniae* y *C. diphtheriae*, y bacilos Gram-negativos (incluyendo *B. cepacia* y *S. maltophilia*), excepto *P. aeruginosa* y *Bacteroides sp* (Florez, 2014). En la tabla 8 se muestra la actividad antibacteriana de trimetoprima, sulfametoxazol y cotrimoxazol.

Tabla 8. Actividad antibacteriana de trimetoprima, sulfametoxazol y cotrimoxazol in vitro: intervalos de CMI (mg/ml).

Microorganismo	Sulfametoxazol	Trimetoprima	Trimetoprima/ sulfametoxazol (µg/ml: 1/20)
Gram-positivos			
<i>S. aureus</i>	8-64	0.15-2	0.04-1.6
<i>S.pneumoniae</i>	4-128	0.004-5	0.05-1.5
<i>S.pyogenes</i>	0.5-16	0.02-1	0.015-0.4
<i>E. faecalis</i>	25-250	0.15-0,50	0.015-0.4
<i>C. diphtheriae</i>	25-75	0.15-0,5	0.015-0.4
<i>L. monocytogenes</i>	3-75	0.05-1,5	0.015-0.15
<i>B. anthracis</i>	12-100		
<i>C. perfringens</i>		2-50	
<i>P. acnés</i>		0.07	
Gram-negativos			
<i>E. coli</i>	4-64	0.01 a >5	0.005 a >5
<i>Klebsiella spp.</i>	8-128	0.15-0,5	0.05-3.1
<i>P. mirabais</i>	8-128	0.15-1,5	0.05-0.15
<i>S. marcescens</i>	25 a >1,000	0,8-50	0.4-50
<i>Salmonella sp.</i>	16-128	0.01-0,4	0.05-0.15
<i>Shigella sp.</i>	2-32	0.04-0,8	0.02-0.5
<i>H. influenzae</i>	1-16	0.1-12,5	0.04-50
<i>N. gonorrhoeae</i>	4-32	0.2-128	0.15-3.1
<i>N. meningitidis</i>	0.25 a >100	3.1-50	0.01-1.6
<i>P. aeruginosa</i>	>100-200	50-1.000	3.1-100
<i>C. freundii</i>		0.2	
<i>V.cholerae</i>		0.2	

(Florez, 2014).

Mecanismos de Resistencia Bacteriana

La resistencia a las sulfamidas/ trimetoprima es un fenómeno creciente, ya que se han utilizado desde hace mucho tiempo. Los principales mecanismos de resistencia a ellas son: a) disminución de la permeabilidad, b) modificación enzimática, c) e hiperproducción enzimática.

Disminución de la permeabilidad Las bacterias generan cambios en la membrana, y se ven alteradas las porinas. Las porinas son canales de proteínas que se encargan de regular la entrada de algunos elementos, entre ellos a los antibióticos. De este modo, los cambios en su conformación no permite la entrada de estos antibióticos (Pérez-Cano y col., 2013).

Modificación enzimática Cambios estructurales de la tetrahidropteroico-sintetasa o en la dihidropteroato sintetasa, disminuye la afinidad por las sulfamidas y trimetoprima, pero no para el PABA. Los genes *sul1*, *sul2* y *sul3* son los responsables de codificar formas mutantes de la enzima dihidropteroato sintetasa en las sulfamidas. Lo mismo sucede en el caso del trimetoprim, se han descritos múltiples genes *dhfr* que generan resistencia antibiótica (Mosquito y col., 2011).

Hiperproducción enzimática En este mecanismo se da una sobreproducción de PABA, los niveles se hacen tan altos, que los niveles de sulfamidas no son suficientes para inhibir la síntesis de dihidrofolato (Florez, 2014).

Macrólidos/Lincosamidas

Los macrólidos y las lincosamidas son una familia de antibióticos bacteriostáticos (bactericidas a altas dosis), que comparten el mismo mecanismo de acción. Los dos se unen al RNA 23S a nivel del ribosoma 50S, inhibiendo la síntesis proteica. Son activos frente a la mayoría de los microorganismos Gram-positivos y muchos microorganismos de crecimiento intracelular. La diferencia entre ellos está en que los macrólidos son más activos frente a *Neisseria*, *Haemophilus* y *B. pertussis*, mientras que las lincosamidas son eficaces sobre *B. fragilis* y otros anaerobios.

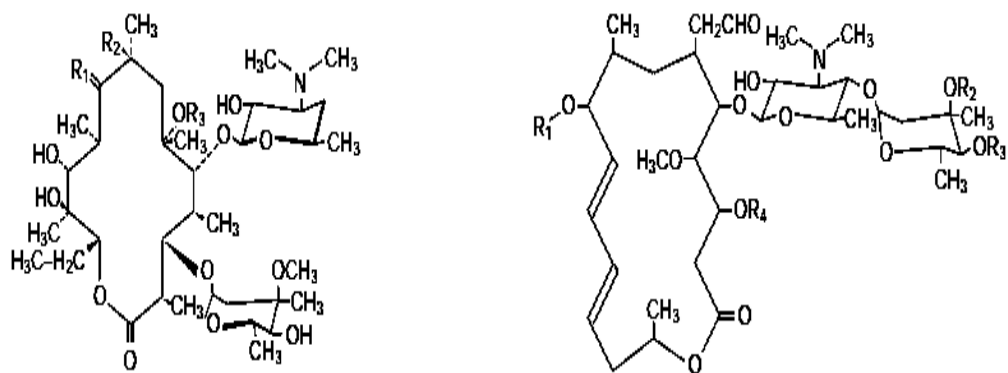
Los macrólidos son antimicrobianos naturales, semisintéticos y sintéticos, que ocupan un lugar importante para tratar infecciones causadas por bacterias intracelulares. La eritromicina fue el primer macrólido descubierto en 1952, a partir de *Streptomyces erythreus*. A partir de otras especies de *Streptomyces* se obtuvieron otros macrólidos. Los nuevos macrólidos: roxitromicina, claritromicina y azitromicina son derivados semisintéticos de la eritromicina, con modificaciones estructurales que mejoran la penetración tisular y amplían el espectro de actividad (Ramos, 2012).

Las lincosamidas es producida por *Streptomyces lincolnensis*. Son antimicrobianos naturales y semisintéticos. Las lincosamidas comprende dos antibióticos de importancia clínica: lincomicina y clindamicina (Florez, 2014).

Estructura y Clasificación

El término macrólido proviene de su estructura, ya que está constituida por un anillo de lactosa macrocíclico, y a la cual se le unen diferentes desoxiazucres. Los derivados de este grupo pretenden mejorar la actividad antimicrobiana de la eritromicina; mejorar la absorción oral, al tener productos más estables en medio ácido; mejorar el tiempo de vida media del antibiótico y disminuir los efectos adversos, especialmente los de tipo gastrointestinales (Cobos y col., 2010). La estructura química de los macrólidos se puede ver en la figura 14.

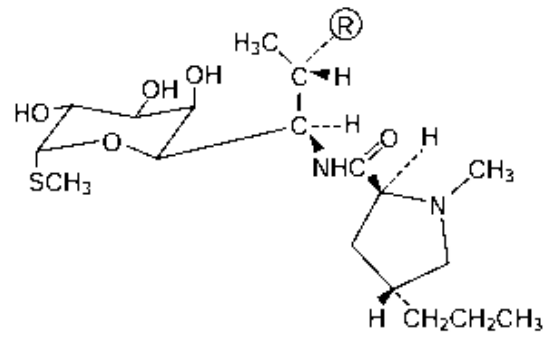
Actualmente se manejan tres grupos de macrólidos: el primero con anillo lactónico de 14 átomos como la eritromicina, oleandomicina, positrónidna, claritromicina, diritromicina y fluritromicina. El segundo grupo con anillo lactónico de 15 átomos, como la azitromicina. Por último, con anillo lactónico de 16 átomos como la espiramidna, josamidna, diacetilmidecamidna y roquitamicina. Todos estos cambios le dan diferentes propiedades farmacocinéticas y bacteriológicas (Flórez, 2014).



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>		<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>
Eritromicina	O	H	H	Espiramicina	Forosamina	H	H	H
Clarithromicina	O	O	CH ₃	Josamicina	H	H	COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	COCH ₃
Fluritromicina	O	F	H	Mlocamicina	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₂ CH ₃	COCH ₂ CH ₃
Roxitromicina	NOCH ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H	Roxitromicina	H	COCH ₂ CH ₃	CO(CH ₂) ₂ CH ₃	H

Figura 14. Estructura de diferentes familias de macrólidos (Florez, 2014).

Las lincosamidas esta formadas por un aminoácido unido a una azúcar; está unida por ácido 4-propilhígrico, derivado de la pirrolidona, y por la metil-tiolincosamidina, un azúcar que contiene azufre (Sánchez y col., 2004). Por otro lado, la Clandamicina es un derivado del 7-doro-7-desoxi de la lincomicina, y esta pose mayor actividad antibacteriana y una mejor absorción gastrointestinal que la lincomicina (Florez, 2014). En la figura 15 se observa la estructura de la lincomicina.



Lincomicina, R = OH
 Clindamicina, R = Cl

Figura 15. Estructura de la lincomicina y la clindamicina (Florez, 2014).

Farmacocinética y Farmacodinamia

Macrólidos:

La eritromicina es inactivada rápidamente en medio ácido del estómago, por lo que es necesario una cubierta estérica para su administración. La absorción oral de los nuevos macrólidos es mejor que la de la eritromicina (Florez, 2014). Todos los macrólidos se metabolizan en el hígado con excepción de azitromicina, los macrólidos de 14 átomos utilizan la vía metabólica del sistema enzimático de citocromo P450 a excepción de los macrólidos de 15 y 16 átomos.

La Cmax alcanzada por los macrólidos es de 1.5-3 horas después de la administración. La distribución de los macrólidos es buena por todo el organismo, se difunde a través de las membranas por su carácter lipofílico (Cobos-Trigueros y col., 2010). La concentración en el citoplasma es mayor que en la sérica. La mayor parte del antibiótico se acumula en los fagolisosomas debido al carácter ácido de estos organelos. La concentración de azitromicina en próstata, amígdalas, pulmón, riñón y mucosa gástrica son 10-100 veces superiores a las concentraciones plasmáticas (Florez, 2014). Los macrólidos se difunden escasamente por las meníngeas, en (LCR la concentración es menos del 10% que la sérica). En general, pasan a la saliva, las secreciones bronquiales y la leche materna donde alcanzan concentraciones

superiores al 50% de la sérica, pero no difunden a los tejidos fetales (Cobos y col., 2010). Se eliminan por vía biliar en forma de metabolitos o productos activos, donde alcanza concentraciones mayores que en la plasmática. Su eliminación por vía urinaria es menor del 10% (Cobos y col., 2010).

Lincosamidas:

Las lincosamidas se absorben casi por completo después de la administración oral. La Cmax alcanzada después de una hora de la ingestión es de 2 a 3 µg/ml. Por otro lado, la vida media del antibiótico es de 3 horas. La clindamicina por ejemplo tiene una distribución muy buena en tejidos y líquidos, incluido el hueso, pero no en el LCR. Sin embargo el antibiótico no cruza con facilidad la barrera placentaria. El 90% de la clindamicina queda unida a proteínas placentarias. Este compuesto puede acumularse en leucocitos polimorfonucleares, macrófagos alveolares y en abscesos. Se metaboliza por medio de la *N*-desmetilclindamicina y sulfóxido de clindamicina, que se elimina en la orina y bilis (Hilal y col., 2015)

Mecanismo de Acción Antibacteriana

Tanto las lincosamidas como los macrólidos tienen el mismo mecanismo de acción, inhibiendo la síntesis proteica uniéndose de forma reversible al dominio V del ARN ribosómico 23S de la subunidad 50S. La unión se da por la formación de puentes de hidrogeno entre los diferentes grupos hidroxilos de los antibióticos y determinadas bases del ARNr 50S (Cobos y col., 2010). Los del grupo de la eritromicina bloquean el proceso de translocación del peptidil-ARNt en el ribosoma, mientras que los del grupo de la espiramicina inhiben la formación del enlace peptídico, antes del proceso de la translocación. La proteína L22 se une a la eritromicina y la proteína L27 se fija los del grupo de la espiramicina. Ambas proteínas pertenecen a la estructura de la subunidad 50S del ribosoma, compuesta por 2 moléculas de ARN y 33 proteínas (Florez, 2014).

Los macrólidos y las lincosamidas tienen efecto bacteriostático, sin embargo a concentraciones elevadas puede tener efecto bactericida, en medio alcalino y/o frente a determinados microorganismos: como *S. pyogenes* y *S. pneumoniae* (Cobos y col., 2010). Los macrólidos requieren de 2-4 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) para conseguir la concentración mínima bactericida (CMB) (Florez, 2014). El mecanismo de acción de los macrólidos y las lincosamidas se puede ver en la figura 16.

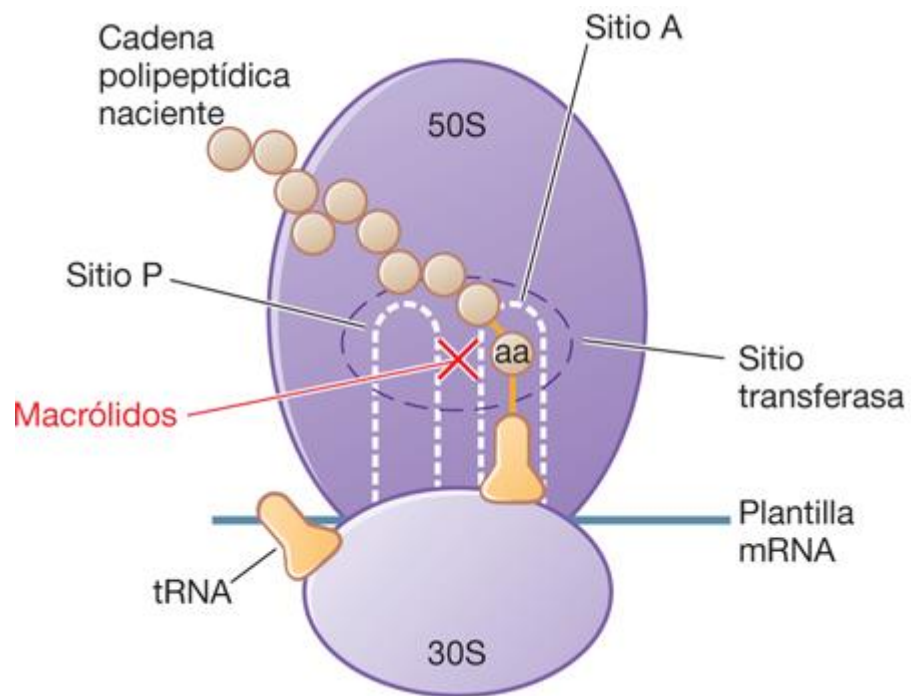


Figura 16. Mecanismo de acción de los macrólidos y las lincosamidas. Inhiben la síntesis de proteínas mediante la unión reversible con las subunidades ribosómicas 50S de microorganismos sensibles. (Hilal y col., 2015).

Espectro Antibacteriano

Los macrólidos poseen una importante actividad antimicrobiana frente a la mayoría de los cocos Gram-positivos (excepto SARM y *Enterococcus spp*), también frente a muchas bacterias anaerobias y algunos bacilos Gram-positivos como *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acnés*, *C. diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Listeria spp*, *Rhodococcus equii*, *Lactobacillus spp*, *Leuconostoc spp* y *Pediococcus spp* (Cobos y col., 2010). Los bacilos Gram-negativos son intrínsecamente resistentes a los macrólidos (Florez, 2014).

La gran sensibilidad a los estreptococos (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. agalactiae*) hacen de estos antibióticos la primera elección para tratar a pacientes alérgicos a penicilina. Por otro lado presenta sensibilidad frente a microorganismos de crecimiento intracelular como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*, *Borrelia burgdorferi* y *Coxiella burnetii* (Cobos y col., 2010). Por otra parte la claritromicina también presentan actividad frente a gérmenes anaerobios Gram-positivos, (*Chlamydia trachomatis* y *L. pneumophila*); su actividad es similar a la de la eritromicina sobre *H. influenzae* y *H. parainfluenzae*. En tanto que la azitromicina y la claritromicina presentan mayor actividad de la eritromicina, frente a este grupo de microorganismos como *B. pertussis*, *C. diphtheriae*, *N. gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* y *T. pallidum* (Florez, 2014).

Las lincosamidas por su parte tienen un espectro de actividad semejante a los macrólidos contra neumococos, *S. pyogenes* y *S. viridans*. Al contrario la clindamicina tienen mayor actividad que la eritromicina contra bacterias anaerobias como *B. fragilis*. Sin embargo todos los bacilos Gram-negativos aeróbicos son resistentes (Hilal y col., 2015).

Mecanismo de Resistencia Bacteriana

Los mecanismos de resistencia a los macrólidos ocurren de manera similar con los de las lincosamidas. Se han identificado los siguientes mecanismos de resistencia adquirida a) aparición de cambios estructurales del lugar de unión del macrólido y lincosamida al ribosoma; b) existencia de bombas de expulsión activa, y c) presencia de enzimas inactivantes.

Aparición de cambios estructurales en el lugar de unión del macrólido/lincosamida al ribosoma. Las modificaciones en el lugar de unión pueden deberse a la metilación de un residuo de adenina, cambios en la secuencia de bases del ARNr 23S o alteraciones de la proteína ribosómica L4. Por su parte la metilación del ARN 23S es debido por la presencia de una enzima (metilasa). Por otro lado, la inducción se ha relacionado con la presencia de cladinosa en los macrólidos de 14 y 15 átomos. En los macrólidos de 16 átomos no es activa la metilasa, ya que no cuenta con la presencia de esta azúcar. En neumococo la resistencia esta mediada por *erm* (B); en *S. pyogenes*, por *erm*(B) o *erm*(A), y en *S. aureus*, por *erm*(A) o *erm*(C), son genes que codifican para esta enzima (Cobos y col., 2010).

Las mutaciones cromosómicas que generan cambios en la proteína L4 o en la secuencia de bases del ARN 23S son muy raras, debido a que hay múltiples copias del operón *rrn* que codifica el ARNr 23S. Como consecuencia la mutación en la proteína L4 altera la estructura terciaria del ARNr 23S en el dominio V, que influye en la afinidad por los macrólidos (Cobos y col., 2010).

Existencia de bombas de expulsión activa. Se ha encontrado que en algunas cepas de neumococo y *S. pyogenes* tienen una proteína de membrana (*Mef*), expulsan específicamente a los macrólidos de 14 o 15 átomos y tiene poco o nula actividad frente a macrólidos de 16 átomos como telitromicina y clindamicina (fenotipo de resistencia M) (Cobos y col., 2010).

Presencia de enzimas inactivantes. En *Enterococos* se ha descrito la presencia de enzimas que son capaces de hidrolizar el anillo lactónico o modificarlo (fosforilación, glucosilación), en la posición C2, que es el lugar de unión de la azúcar desosamina al ARNr 23S. Por otro lado en cepas de *E. coli* se ha identificado una esterasa, que es capaz de hidrolizar macrólidos de 14 átomos, lo que les confiere una alta resistencia a estos antibióticos (Florez, 2014).

Tetraciclinas

Las tetraciclinas son unos de los antibióticos más antiguos que existen, la primera en descubrirse fue la clortetraciclina, en 1948 a partir de *Streptomyces aureofaciens* (Florez, 2014). Se ha utilizado por más de 60 años, tanto en el área de medicina humana como en otras áreas como la medicina veterinaria, también utilizada como factor de crecimiento en animales (Mella- Muñoz, 2011).

Las tetraciclinas son tanto naturales (clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, demeclociclina) como semisintéticos (metaciclina, doxiciclina, minociclina, limeciclina, rolitetraciclina, tigeciclina). Inhiben la síntesis de proteínas bacterianas, uniéndose al sitio 30S de los ribosomas. Son antibióticos bacteriostáticos y tienen actividad frente a una gran variedad de microorganismos. No se pueden utilizar durante el embarazo, la lactancia y en niños (Pérez y col., 2010).

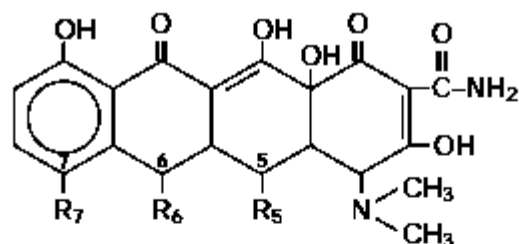
Estructura y Clasificación

La estructura química de las tetraciclinas contienen 4 anillos bencénicos y su núcleo central es el naftacen-carboxamídico (Florez, 2014). Por otro lado, las tetraciclinas se clasifican en 3 generaciones o grupos, de acuerdo al orden de descubrimiento, propiedades farmacocinéticas y el espectro de actividad antimicrobiana.

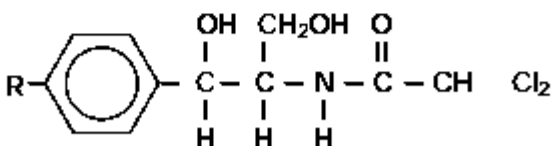
Primera generación. Son los fármacos que se descubrieron primero entre el 1948 y 1963. Producidas por 2 diferentes especies de *Streptomyces*. Sin embargo son menos lipofílicas y los que menos absorción muestran, entre los que se encuentra la tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, limeciclina, metaciclina y rolitetraciclina. Todos ellos se pueden administrar por vía oral, excepto rolitetraciclina (Pérez y col 2010).

Segunda generación. Descubiertas entre el 1965 y 1972. Son derivados semisintéticos de las primeras. Además, son moléculas con mayor absorción, de 3-5 veces más lipofílicas que las de primera generación. A este grupo pertenece la doxiciclina y minociclina. Se pueden administrar tanto por vía oral como intravenosa (Mella, 2011).

Tercera generación. Descubiertas el 1993, siendo un derivado semisintético de minociclina. A este grupo pertenece la glicilciclina. Son análogos semisintéticos obtenidos tras la modificación de la posición 9 del anillo tetracíclico. La tigeciclina es el 9-tert-butil-glicilamido derivado de la minociclina. Además en este grupo también se incluyen los compuestos en desarrollo, como las aminometilciclinas (BAY 73-6944/ PTK 0796) (Pérez y col., 2010). La estructura química de las tetraciclinas y el cloranfenicol se pueden ver en la figura 17.



	R ₅	R ₆	R ₇
Tetraciclina	H,H	OH,CH ₃	-
Oxitetraciclina	H,OH	OH,CH ₃	-
Clortetraciclina	H,H	OH,CH ₃	Cl
Demeclociclina	H,H	OH,H	Cl
Metaciclina	H,OH	=CH ₂	-
Doxiciclina	H,OH	CH ₃ H	-
Minociclina	H,H	OH,CH ₃	N(CH ₃) ₂



Cloranfenicol: R = -NO₂
 Tianfenicol: R = -SO₂CH₃

Figura 17. Estructura de las tetraciclinas y el cloranfenicol (Florez, 2014).

Farmacocinética y Farmacodinamia

Las tetraciclinas de primera y segunda generación se administran por vía oral, y se absorben de manera variable en el estómago y en el intestino delgado, lo cual depende de la tetraciclina utilizada. Las de primera generación se absorben entre 25-60%. Sin embargo las mejores absorbidas son la doxiciclina y la minociclina con un 90-100%, pues en ellas no interfiere la alimentación al momento de la administración. Por el contrario, el resto se absorben menos del 80% (Pérez y col., 2010).

Por otro lado, las concentraciones máximas administradas con una dosis de 1.5–6.0 µg/ml, oscila entre el 0.7l/kg para la doxiciclina y hasta 1,7 l/kg para la demeclociclina. La unión a proteínas es variable: desde 60-95% para la doxiciclina y hasta un 55-76% para la minociclina. Sin embargo estas tienen una mayor unión a proteínas que las tetraciclinas (20-65%). Las tetraciclinas difunden muy bien en todos los tejidos y líquidos debido a su liposolubilidad. Por ejemplo, en LCR alcanza un nivel de 10-26% de los séricos y en el esputo varían entre 8-20%. Penetran el sebo y se eliminan por el sudor. Además, las concentraciones en el hígado, el riñón y el aparato digestivo son altas. Sin embargo, se acumulan en huesos y dientes en desarrollo. Pueden atravesar la barrera placentaria y alcanza altas concentraciones en la leche materna (Pérez y col., 2010). Por otro lado, según sus propiedades farmacocinéticas pueden agruparse en 3 grupos. De acción corta (6–8 horas), clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina; de acción intermedia (12-14 horas), demeclociclina, metaciclina; y de acción larga (16-18 horas), doxiciclina y la minociclina (Florez, 2014).

Todos los compuestos excepto tetraciclina se metabolizan en el sistema hepático, y se eliminan sin metabolizar a través de la vía renal y biliar. Por el contrario la eliminación por orina es muy escasa para minociclina (6%) y clortetraciclina (18%), moderada-baja para doxiciclina (42%) y aceptable para tetraciclina (60%). El resto de los antibióticos se eliminan por las heces (Pérez y col., 2010).

Las de tercera generación: tigeciclina, solo se puede administrar por vía intravenosa. El volumen de distribución es amplio entre 2,5–7l/ kg. Por esta razón puede alcanzar una buena penetración en los tejidos. La concentración sérica tras un administración de 50 mg cada 12 h, es de e 0,8mg/l. por otro lado, la penetración en meninges es superior al 40% después de 24 horas. Al contrario, la concentración biliar es muy elevada entre 600- 2,000 veces la concentración sérica. La vida media es entre 30 y 40 horas. La unión a proteínas es alrededor de 70%. En contraste el 20% aproximadamente de la tigeciclina se metaboliza en el hígado mediante glucuronización antes de la excreción. Se elimina a través de la heces sin metabolizar, el resto del fármaco se elimina por la orina, alrededor de un 30% (Pérez y col., 2010).

La farmacodinamia de las tetraciclinas no se ha estudiado a fondo, pero la eficacia depende del tiempo en que la concentración tisular del antibiótico es superior a la concentración mínima inhibitoria (CMI). Con respecto a la tigeciclina, para conseguir una actividad adecuada, se debe conseguir una concentración que debe estar por encima de la CMI al menos durante el 50% del tiempo del intervalo entre dosis. Las tetraciclinas tienen un efecto posantibiótico prolongado, especialmente el de la tigeciclina (Pérez y col., 2010).

Mecanismo de Acción Antibacteriana

Las tetraciclinas penetran el citoplasma bacteriano mediante la difusión pasiva, por poros que se encuentran en la pared bacteriana y después es llevada por medio de un mecanismo de transporte activo. Inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas, fijándose a la unidad ribosómica 30S. Después bloquea la fijación del aminoacil ARNt al sitio aceptor del complejo ARNm - ribosoma y esto tiene como consecuencia la adición de nuevos aminoácidos en la cadena peptídica en crecimiento. Además de este mecanismo, las tetraciclinas son capaces de quelar el magnesio, que es necesario para que se de la unión ribosómica, e inhibir algunas sistemas enzimáticos. Sin embargo las tetraciclinas son bacteriostáticos, pero, en algunas ocasiones si el microorganismo es muy sensible y la concentración alcanzada es elevada, puede ocasionar su destrucción (Florez, 2014). En la figura 18 se muestra el mecanismo de acción de las tetraciclinas.

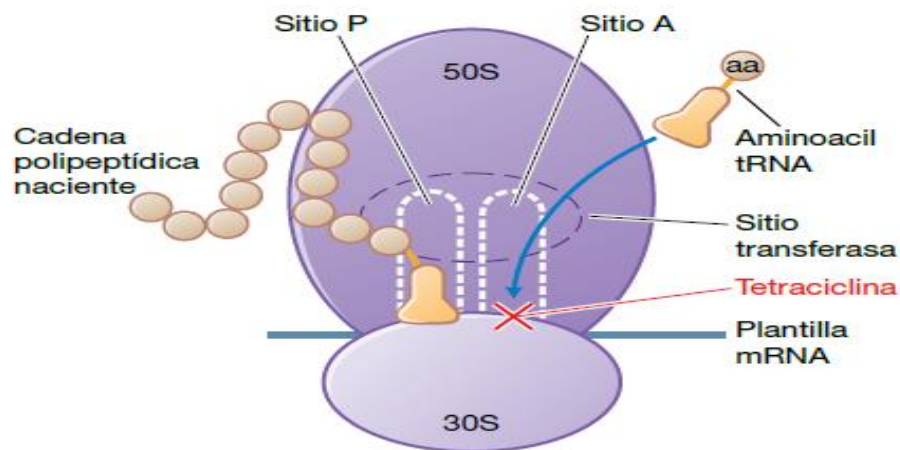


Figura 18. Mecanismo de acción de las tetraciclinas. El mRNA se une a la subunidad 30S del RNA ribosómico. El sitio P del RNA 50S contiene la cadena polipeptídica naciente; el aminoacil tRNA cargado con el siguiente aminoácido (aa) se mueve al sitio A (aceptor). Las tetraciclinas se unen con la subunidad 30S, bloqueando la unión de tRNA con el sitio A y, por tanto, inhiben la síntesis de proteínas. (Hilal, 2015).

Espectro Antibacteriano

La eficiencia de las tetraciclinas ha disminuido con el paso del tiempo debido a uso prolongado y el extenso uso de estos antibióticos en los seres humanos y de animales (Pérez-Trallero y col., 2010). Por otro lado, la doxiciclina es uno de los miembros más importantes de las tetraciclinas. Es un fármaco utilizado para infecciones de transmisión sexual, infecciones por rickettsias, peste, brucelosis, tularemia e infecciones por espiroquetas; de la misma forma es utilizado contra infecciones respiratorias; también es utilizado para infecciones en tejido blando y pies, producidas por SARM (Hilal y col., 2015)

Estos antibióticos son utilizados contra microorganismos como *Rickettsia spp*, *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*), *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*, *Legionella spp*, *Ureaplasma*, algunas micobacterias atípicas y especies de *Plasmodium*. Las tetraciclinas son eficaces para muchas espiroquetas entre ellas a *Borrelia recurrentis* (*B. recurrentis*), *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *T. pallidum* (sífilis) y *Treponema pertenuis*, *B. anthracis* y *L. monocytogenes* son susceptibles. Por otro lado, la doxiciclina y la minociclina son utilizados cuando existe resistencia en las tetraciclinas de primera y segunda generación. *H. influenzae* también es susceptible, aunque la mayoría de la familia *Enterobacteriaceae* desarrollan resistencia. Las tetraciclinas conservan su actividad frente a *H. ducreyi* (chancroide), *Vibrio cholerae* y *V. vulnificus*, e inhiben el crecimiento de *L. pneumophila*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Y. pestis*, *Yersinia enterocolitica* (*Y. enterocolitica*), *Francisella tularensis* (*F. tularensis*) y *Pasteurella multocida* (Hilal, 2015)

La tigeciclina es utilizada cuando existe resistencia a las tetraciclinas clásicas y son eficaces contra *S. aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativo* resistentes a metilina y en cepas de *E. faecalis* y *E. faecium* sensibles y resistentes a vancomicina (Pérez y col., 2010).

Mecanismos de Resistencia Bacteriana

Los principales mecanismos de resistencia de las tetraciclinas son a) la protección ribosomal y b) la expulsión activa (Li Wen y col., 2013)

Protección ribosomal La protección ribosomal es debido a la unión de una proteína citoplasmática (GTPasa). Estas proteínas de protección interactúan con la base de la proteína h34 dentro del ribosoma, causando la interrupción del sitio de unión a la tetraciclina primaria. En consecuencia, la molécula de tetraciclina vinculante se reduce o se libera del ribosoma, que mantiene o regresa a un estado conformacional que permite la síntesis de proteínas (Castanheir y col., 2014).

Expulsión activa Se han encontrado genes *tet* que codifican resistencia por bombas de expulsión, las cuáles disminuyen la acumulación intracelular de tetraciclinas y por medio de bombeo activo, expulsan estos antibióticos. La resistencia a las tetraciclinas clásicas principalmente está mediada por el gen *tet(B)* y a la tigeciclina por una sobreexpresión de la bomba *AcrAB* (Pérez y col., 2010).

MATERIALES Y MÉTODOS

Después de la evaluación y revisión del protocolo presentado por los comités correspondientes y la firma de los convenios establecidos entre el Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo y el Hospital General, se revisó y colectó información de las bitácoras de resultados del área de microbiología de los Laboratorio de Análisis Clínicos, donde se registró los resultados de los cultivos con antibiograma de pacientes hospitalizados durante el periodo de Enero de 2016 a Agosto de 2016, utilizando el sistema el sistema VITEK, el cual es un sistema que utiliza tarjetas con reactivos colorimétricos y que son inoculadas con la suspensión de un cultivo puro bacteriano, así como también los antibióticos en el estudio de la resistencia y la sensibilidad en su respectiva tarjeta y es interpretado de forma automática por el equipo. Las variables que consideramos en el estudio serán las características particulares del paciente (sexo, edad, causa de hospitalización fecha de entrada y fecha de salida, tratamiento, tipo de cultivo solicitado, unidad de servicio que emitió la solicitud y diagnóstico, registro de género y especie de microorganismo aislado, y resultados de antibiograma “sensibilidad y resistencia”). Una vez que se recolecto los datos, se realizó una estimación de las frecuencias de bacterias resistentes a los antibióticos, así como la identificación y frecuencia de los antibióticos a los que se presentó mayor resistencia e identificación y frecuencia de las unidades de servicio del hospital de donde proviene la muestra.

Diseño Experimental

Este estudio fué de tipo descriptivo y retrospectivo. La prueba de Chi-cuadrada fue utilizada para establecer las diferencias entre proporciones. Todos los datos fueron analizados con el paquete STATA versión 2012 a un nivel de significancia de $p \leq 0.05$.

Limitaciones del Estudio y Criterios

- el estudio se llevó a cabo de enero a agosto de 2016, debido a que en ese momento no se contaba con la información de los mese faltantes.
- No se cuenta con un estudio anterior con respecto al tema de resistencia en el HGE, para hacer comparaciones respectivamente.
- No se cuenta con el historial clínico del paciente que participa en dicho estudio, por lo que no se sabe si el tratamiento contra la infección bacteriana fue eficiente o el paciente presentara otros problemas de salud.

- Algunos pacientes fueron eliminados del estudio, debido a que en el sistema no aparecía su edad o su expediente.

Criterios de Inclusión

- Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- Pacientes que cuenten con antibiograma completo.
- Paciente que cuenten con número de expediente, edad y fecha de recolección.

Criterios de Exclusión

- Pacientes que no cuenten con antibiograma completo.
- Pacientes no identificados, que no cuenten con un número de expediente.
- Pacientes que no cuente con identificación de la especie bacteriana

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Prevalencia General de Bacterias Aisladas en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, Durante el Periodo de Enero a Agosto de 2016

En la Tabla 9 se muestra la prevalencia de especies bacterianas aisladas durante el periodo del estudio. *E. coli* (28.8%), *S. aureus* (11.5%), *P. aeruginosa* (9.8%), *K. pneumoniae ssp* (7.5%), *S. haemolyticus* (5.4%) y *S. hominis* (4.1%) fueron las especies bacterianas de mayor prevalencia. Las especies bacterianas *B. cepacia* y *P. stuartii* (0.2% y 0.2% respectivamente), y *A. xylooxidans* (0.1%) presentaron la menor prevalencia. Sin embargo, un estudio realizado en un centro de atención a la salud en Estados Unidos en 2012, reveló que la especie bacteriana de mayor prevalencia había sido *S. aureus* con 12,635 aislamientos (15.6 %), seguida de *E. coli* con 9,351 (11.5 %), *Staphylococcus coagulasa*-negativos con 9,261 (11.4 %), *K. pneumoniae/oxytoca* con 6,470 (8.0 %), *P. aeruginosa* con 6,111 (7.5 %) y *E. faecalis* con 5,484 (6.8 %) a partir de un total de 69,475 muestras biológicas (Sievert DM y col., 2012). Aunque nuestro estudio difiere con la especie bacteriana más frecuentemente aislada de acuerdo a lo publicado en los Estados Unidos en 2012, se puede observar que las listas de las especies bacterianas más frecuentemente aisladas entre este estudio y el de Siever y col son similares. Por otro lado, las prevalencias de un reporte emitido por la Secretaria de Salud de México (2011), indicaba que las especies bacterianas aisladas con mayor prevalencia eran *E. coli* con 8,192 (16.9 %), seguido del grupo de *Staphylococcus coagulasa*-negativos (*S. hominis*, *S. epidermidis*, *S. saprofiticus* y *S. haemolyticus*) con 6,771 (14 %) y *P. aeruginosa* 5,275 (10.9 %) a partir de un total de 48,377 muestras biológicas, los cuales fueron muy similares con los obtenidos en este estudio (Arias-Flores y col., 2015).

Tabla 9. Prevalencia de especies bacterianas aisladas e identificadas a partir de 2,205 muestras biológicas en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto de 2016.

Especies bacteriana	Prevalencia n (%)	Especies bacteriana	Prevalencia n (%)
<i>E. coli</i>	634 (28.8%)	<i>E. aerogenes</i>	12(0.5%)
<i>S.aureus</i>	254(11.5%)	<i>S. marcescens</i>	12(0.5%)
<i>P. aeruginosa</i>	215(9.8%)	<i>E. cloacae complex</i>	10(0.5%)
<i>K.pneumoniae ssp</i>	166(7.5%)	<i>S.intermedius</i>	10(0.5%)
<i>S. haemolyticus</i>	118(5.4%)	<i>S. warneri</i>	10(0.5%)
<i>S.hominis ssp</i>	90(4.1%)	<i>A. baumannii complex</i>	8(0.4%)
<i>hominis</i>			
<i>E.faecalis</i>	84(3.8%)	<i>P. rettgeri</i>	7(0.3%)
<i>E. cloacae ssp</i>	83(3.8%)	<i>R. ornithinolytica</i>	7(0.3%)
<i>cloacae</i>			
<i>P. mirabilis</i>	77(3.5%)	<i>S. sanguinis</i>	7(0.3%)
<i>A. baumannii</i>	64(2.9%)	<i>K. rosea</i>	6(0.3%)
<i>C. freundii</i>	30(1.4%)	<i>P. luteola</i>	6(0.3%)
<i>S. mitis</i>	28(1.3%)	<i>S. sciuri</i>	6(0.3%)
<i>S. parasanguinis</i>	27(1.2%)	<i>A. hydrophila</i>	5(0.2%)
<i>S. maltophilia</i>	26(1.2%)	<i>E. cloacae ssp dissolvens</i>	5(0.2%)
<i>S. pneumoniae</i>	21(1.0%)	<i>E. gallinarum</i>	5(0.2%)
<i>K. oxytoca</i>	18(0.8%)	<i>A. haemolyticus</i>	4(0.2%)
<i>S. lentus</i>	15(0.7%)	<i>A. viridans</i>	4(0.2%)
<i>E. faecium</i>	13(0.6%)	<i>B. cepacia</i>	4(0.2%)
<i>K. kristinae</i>	13(0.6%)	<i>P. stuartii</i>	4(0.2%)
		<i>A. xylosoxidans</i>	3(0.1%)

n= número de aislamientos bacterianos.

Por otra parte, las bacterias Gram-negativas fueron 1.8 veces más prevalentes (con 1,421 aislamientos; 64%) que las bacterias Gram-positivas (con 784 aislamientos; 36%) (P= 0.001) como se muestra en la figura 19. Hallazgos similares se observaron en los registros de una clínica en San Francisco, Córdoba, Argentina en la que de un total de 2,262 muestras, 1,548 (66.8%)

fueron Gram-negativas y 713 (30,8%) fueron Gram-positivas. La identificación de los agentes causales se efectuó por pruebas bioquímicas convencionales y la sensibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas se determinó por el método de difusión de Kirby-Bauer. (Chiavassa y col., 2008). Un estudio epidemiológico retrospectivo en pacientes de un hospital público en Guanajuato, México publicó una prevalencia de 48.8% para Gram-negativos y 52.2% para bacterias Gram-positivas recuperadas a partir de 5,117 muestras biológicas, mostrando aparentemente una tendencia opuesta a la encontrada en este estudio (Duarte-Raya y col., 2012). Estos hallazgos opuestos pueden estar asociados a la diversidad bacteriana presente en un ambiente hospitalario, además a la resistencia presentada por estas especies bacterianas mencionadas, según lo publicado por Jacoby y col., en 2010. La identificación y sensibilidad antimicrobianas se realizaron a través de un método semiautomatizado MicroScan

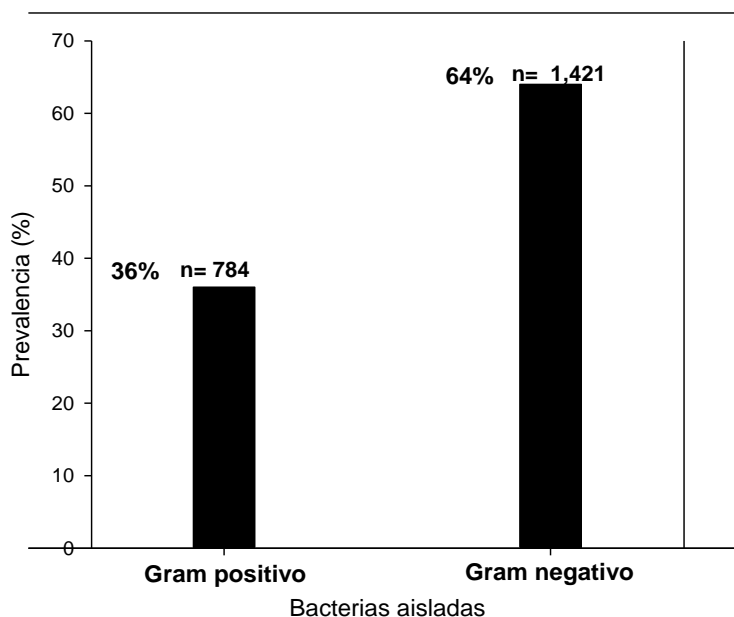
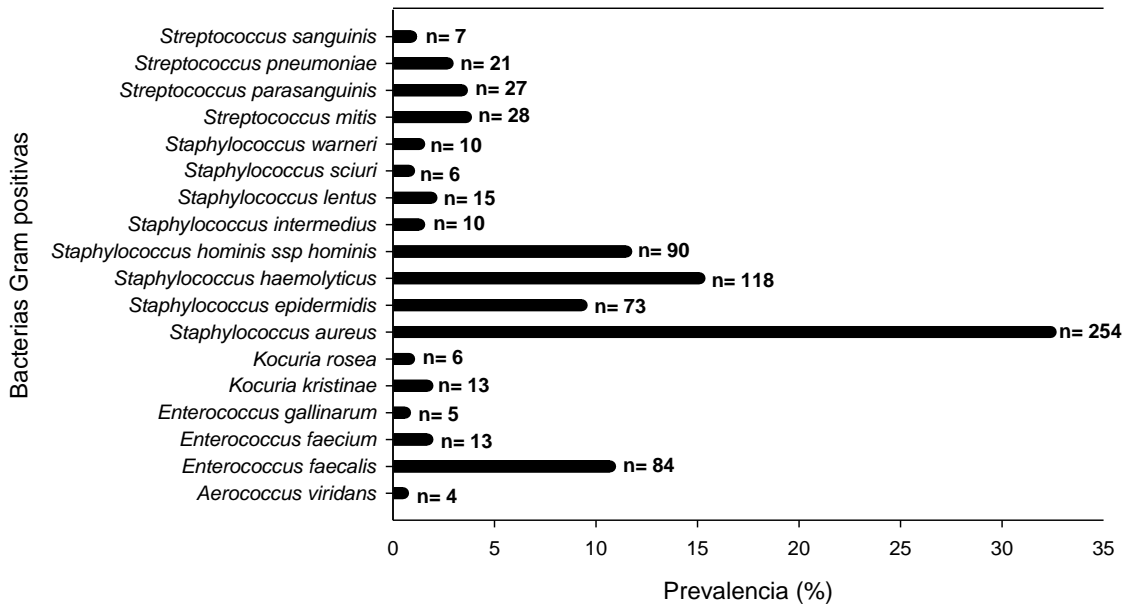


Figura 19. Prevalencia de especies bacterianas aisladas a partir de 2,205 muestras biológicas usando la clasificación de Gram procesadas y analizadas en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto de 2016.

Entre las especies bacterianas Gram-negativas, más frecuentemente aisladas fueron *E. coli* (44.6%), *P. aeruginosa* (15.1%), *K. pneumoniae ssp* (11.7%), *E. cloacae* (5.8%), *P. mirabilis* (5.4%) y *A. baumannii* (4.5%) mientras que *B. cepacia*, *P. stuartii* (0.2% y 0.2% respectivamente) y *A. xylosoxidans* (0.1%) se presentaron en menor prevalencia a partir de 1,421 muestras biológicas, como se puede ver en la figura 20 a). Por otro lado, *S. aureus* (32.4%), *S. haemolyticus* (15.1%), *S. hominis* (11.5%), *E. faecalis* (10.7%), *S. epidermidis* (9.3%) y *S. mitis* (3.6%) fueron las especies bacterianas Gram-positivas más comúnmente aisladas, mientras que las de menor prevalencia eran *E. gallinarum* (0.6%) y *A. viridans* (0.5%), como se puede observar en la figura 20 b). Un estudio epidemiológico retrospectivo en pacientes de un hospital público (IMSS) en Guanajuato, México, encontró como especies Gram-negativas mayormente aisladas a *E. coli* (31.8%), *P. aeruginosa* (14.8%), *K. pneumoniae ssp* (10.3%), *E. cloacae* (8.0%) y *A. baumannii* (4.9%) a partir de 2,498 aislados, los cual fue muy similar lo encontrado en este estudio (Duarte-Raya y col., 2012). Por otro lado, las especies bacterianas Gram-positivas con mayor frecuencia encontradas a partir de 2,262 aislados por Duarte-Raya y col., en 2012 fueron *S. epidermidis* (41.0%), seguido de *S. aureus* (22.2%), *S. haemolyticus* (12.4%), *S. hominis* (9.7%) y *E. faecalis* (8.2%). El método utilizando para este fin fue de paneles de microdilución en caldo para microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos (Microscan). Estos resultados obtenidos por Duarte-Raya también fueron muy similares a lo encontrado en nuestro estudio. Esto nos indica que tanto en el HGE en Hermosillo, Sonora como en Hospital Público (IMSS) en Guanajuato aparecen las mismas especies bacterianas aisladas tanto Gram-negativas como Gram-positivas. Esta similitud puede deberse posiblemente al mismo ambiente hospitalario tanto del HGE en Hermosillo, Sonora como el Hospital Público (IMSS) de Guanajuato, según lo publicado por Jacoby y col., en 2010.

a)



b)

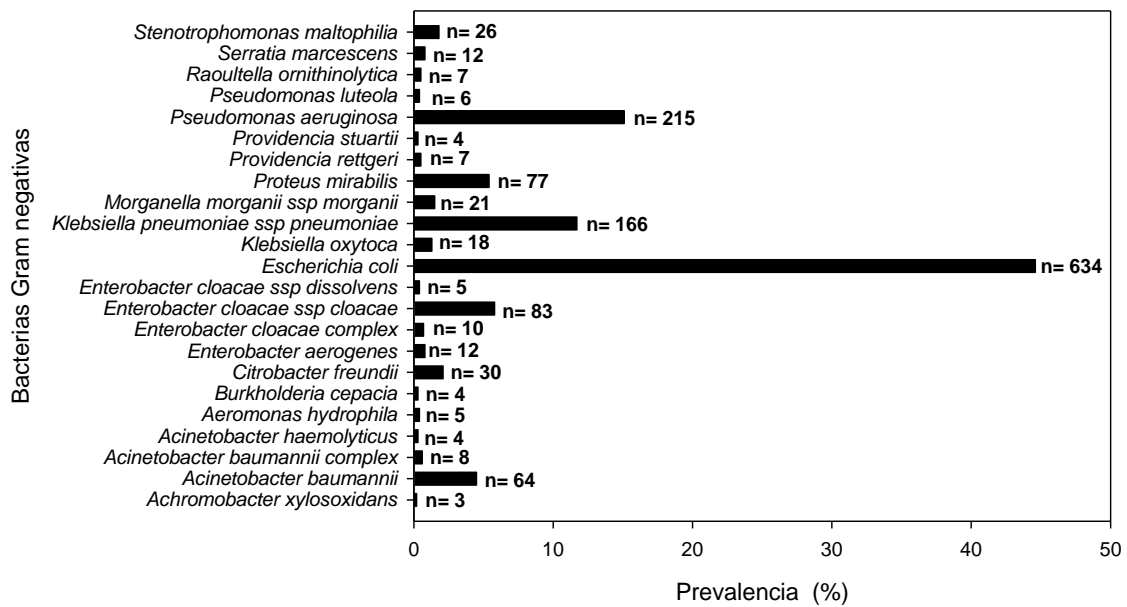


Figura 20. Prevalencia de a) especies bacterianas Gram-positivas (n= 784) y b) especies bacterianas Gram-negativas (n= 1,421) aisladas e identificadas en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto de 2016.

Prevalencia de Especies Bacterianas Aisladas e Identificadas por Área de Servicio en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, Durante el Periodo de Enero a Agosto de 2016

El área hospitalaria con mayor prevalencia general de especies bacterianas aisladas fue consulta externa (CE) con 512 aislamientos (23%), seguido por urgencias (URG) con 333 (15%), infectología (INF) con 237 (11%) y ortopedia (ORT) con 233 (11%). Un estudio global hospitalario en España reveló que en el área con mayor prevalencia era la de CE donde se presentaban con 26,939 infecciones (44.0 %), Cirugía (CIR) con 19,358 (31.6%), unidad de cuidados intensivos (UCI) con 2,490 (4.07%), Ginecología- Obstetricia (GIN-OBS) con 4,495 (7.04%), y en otros servicios con 3,845 (6.3%) (Sociedad Española de Medicina, 2011). Esto podría indicar que el área de CE es donde comúnmente se encuentra el mayor número de especies bacterianas aisladas debido al gran número de pacientes que van a consulta por algún malestar o chequeo general. Por otra parte, en este estudio, *E. coli* fue la bacteria más común con una prevalencia de 48.8% en CE; 38.4% en URG; 12.8% en INF; 23.6% en cirugía hombres (CIRH); 15.8% en medicina hombres (MEDH); 28.6% en medicina mujeres (MEDM) y 33.0% en CIRM, seguido de *S. aureus* con 22.3% en ortopedia (ORT) y 15.6% en unidad de terapia intermedia (UTI), y *P. aeruginosa* con 19.6% en unidad de cuidados intensivos (UCI). Por otro lado, los segundos aislamientos más prevalentes fueron *E. coli* con 19.3% en ORT y 13.3% en UTI, seguido de *S. aureus* con 15.9% en URG; 13.3% en CIRH y 15.9% en UCI; *P. aeruginosa* con 18.1% en CIRM, *K. pneumoniae* con 8.4% y *S. haemolyticus* con 12% en INF y MEDH respectivamente y 13.4% en MEDM a partir de 2,113 muestras biológicas. La prevalencia de especies bacterianas aisladas e identificadas por área de servicio se puede observar en la tabla 10.

Tabla 10. Prevalencia de especies bacterianas aisladas e identificadas a partir de 2,113 muestras biológicas en las principales áreas de atención en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto de 2016.

Especies	CE	URG	INF	ORT	CIRH	MEDH	UTI	MEDM	UCI	CIRM
bacterianas										
<i>E. coli</i>	48.8%	38.4%	12.8%	19.3%	23.6%	15.8%	13.3%	28.6%	7.5%	33.0%
<i>S. aureus</i>	4.3%	15.0%	9.0%	22.3%	13.3%	8.9%	15.6%	7.6%	15.0%	7.4%
<i>P. aeruginosa</i>	7.2%	4.2%	8.5%	12.0%	12.0%	10.8%	12.0%	5.0%	19.6%	18.0%
<i>K. pneumoniae</i>	8.4%	6.6%	8.1%	4.3%	8.7%	7.6%	12.0%	5.9%	3.7%	9.6%
<i>S. haemolyticus</i>	2.0%	2.7%	12.0%	1.7%	5.6%	12.0%	6.3%	13.4%	6.5%	2.1%
<i>S. homini</i>	1.6%	4.8%	6.4%	4.3%	2.1%	7.0%	3.1%	5.9%	7.5%	1.1%
<i>E. faecalis</i>	3.7%	5.4%	3.0%	3.4%	4.6%	3.8%	3.9%	3.4%	0.0%	3.2%
<i>E. cloacae</i>	2.7%	3.0%	5.6%	8.2%	1.5%	3.8%	2.3%	3.4%	1.9%	3.2%
<i>P. mirabilis</i>	3.3%	3.9%	1.3%	3.9%	7.2%	2.5%	4.7%	2.5%	0.9%	3.2%
<i>S. epidermidis</i>	1.4%	2.1%	3.0%	2.6%	3.6%	2.5%	5.5%	4.2%	0.0%	4.3%
<i>A. baumannii</i>	1.2%	0.3%	5.1%	3.0%	3.1%	6.3%	4.7%	2.5%	9.3%	2.1%
<i>C. freundii</i>	1.0%	0.6%	3.8%	1.3%	1.5%	1.9%	0.8%	1.7%	0.0%	0.0%
<i>S. mitis</i>	1.2%	1.2%	3.4%	0.9%	0.5%	1.3%	0.8%	1.7%	0.9%	1.1%
<i>S. parasanguinis</i>	2.3%	0.3%	3.0%	0.4%	0.0%	1.3%	0.8%	2.5%	0.0%	0.0%
<i>S. maltophilia</i>	0.2%	1.2%	4.3%	0.4%	0.5%	1.3%	0.8%	0.0%	3.7%	1.1%
<i>M. morgani</i>	1.8%	0.9%	0.4%	0.4%	1.0%	2.5%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%
<i>S. pneumoniae</i>	1.2%	0.9%	0.9%	0.0%	0.0%	1.3%	2.3%	0.8%	3.7%	0.0%
<i>K. oxytoca</i>	0.4%	1.2%	0.4%	0.0%	1.0%	1.3%	1.6%	0.0%	0.0%	3.2%
<i>S. lentus</i>	1.0%	0.6%	0.4%	1.7%	0.0%	1.3%	0.0%	0.0%	0.9%	0.0%
<i>E. faecium</i>	0.0%	0.9%	0.9%	0.0%	1.0%	1.3%	0.0%	0.0%	0.9%	2.1%
<i>K. kristinae</i>	0.2%	0.3%	0.4%	0.4%	0.5%	0.6%	0.8%	2.5%	1.9%	1.1%
<i>E. aerogenes</i>	0.2%	0.0%	0.4%	0.0%	1.5%	1.3%	1.6%	1.7%	1.9%	0.0%
<i>S. marcescens</i>	1.6%	0.6%	0.0%	0.0%	0.0%	0.6%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%
<i>E. cloacae</i>	0.4%	0.9%	0.4%	0.9%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
<i>S. intermedius</i>	0.8%	0.0%	0.9%	0.4%	0.0%	0.6%	1.6%	0.8%	0.0%	0.0%
<i>S. warneri</i>	0.0%	0.0%	1.3%	2.1%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.9%	0.0%
<i>A. baumannii</i>	0.0%	0.0%	1.3%	0.9%	0.0%	0.0%	0.8%	1.7%	0.0%	0.0%
complex										
<i>P. rettgeri</i>	0.4%	0.3%	0.0%	0.0%	0.5%	0.6%	0.8%	0.8%	0.0%	0.0%
<i>R. ornithinolytica</i>	0.6%	0.0%	0.4%	0.9%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
<i>S. sanguinis</i>	0.6%	0.0%	0.0%	0.0%	1.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.9%	0.0%
TOTAL	512	333	237	233	201	158	128	119	107	88
	23%	15%	11%	11%	9%	7%	6%	5%	5%	4%

CE= Consulta Externa, URG= Urgencias, INF= Infectología, ORT= Ortopedia, CIRH= Cirugía Hombres, MEDH= Medicina Hombres, UTI= Unidad de Terapia Intensiva, MEDM= Medicina Mujeres, UCI= Unidad de Cuidados Intensivos y CIRM= Cirugía Mujeres.

Prevalencia de Bacterias Aisladas e Identificadas por Grupos de Edad y Género en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, Durante el Periodo de Enero a Agosto de 2016

La Tabla 11 muestra la prevalencia de especies bacterianas aisladas por grupo de edad a partir de 2,205 registros. *E. coli* fue la especie bacteriana mayormente aislada en los pacientes de todas las edades. Probablemente, debido a que *E. coli* se encuentra en todos los grupos de edad humana como un comensal inofensivo frecuente, la adquisición de elementos genéticos móviles y otras condiciones ambientales hace que *E. coli* se convierten en un agente patógeno (Croxen MA y col., 2010). Un estudio realizado en Honduras revelo que *E. coli* con una alta prevalencia (70,4%) aislada de 602 pacientes de diferentes grupos de edad desde los 0 años a más de 62 años (Zúniga-Moya y col., 2016). El método empleado en todos los laboratorios para obtener los perfiles de resistencia y sensibilidad antibiótica fue el de Kirby Bauer, con discos de sensibilidad. Por otro lado, *S. aureus* fue la segunda más común en pacientes mayores de 29 años (desde 10.5% a 13.0%). Además, *S. aureus* destaca como uno de los tres principales agentes causales de infecciones intrahospitalarias a nivel mundial. Las cepas conocidas como SARM agravan las condiciones de millones de internos cada año, afectando a todo el espectro de edades y en cualquier pabellón de los nosocomios (Pofahl y col., 2011). También *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* están presentes en todas las edades pero con diferente orden de prevalencia.

Tabla 11. Las principales especies bacterianas aislados e identificadas por grupo de edad en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto del 2016.

Edad (años)	Especies bacterianas	n (%)
(18-28) n= 309	<i>E. coli</i>	25 (n=77)
	<i>P. aeruginosa</i>	13 (n=40)
	<i>S. aureus</i>	12.3 (n=38)
	<i>K. pneumoniae</i>	6.5 (n=20)
(29-39) n= 323	<i>E. coli</i>	23.5 (n= 76)
	<i>S. aureus</i>	11.8 (n=38)
	<i>P. aeruginosa</i>	10.5 (n=34)
	<i>A. baumannii/complex</i>	5.3 (n=17)
(40-50) n= 475	<i>E. coli</i>	30.5 (n=145)
	<i>S. aureus</i>	10.5 (n= 50)
	<i>P. aeruginosa</i>	9.7 (n=46)
	<i>K. pneumoniae</i>	7.4 (n= 35)
(51-61) n= 464	<i>E. coli</i>	31.2 (n=148)
	<i>S. aureus</i>	10.7 (n=50)
	<i>K. pneumoniae</i>	9.5 (n= 44)
	<i>P. aeruginosa</i>	7.1 (n=33)
(62-72) n= 373	<i>E. coli</i>	29.7 (n=111)
	<i>S. aureus</i>	12 (n=45)
	<i>P. aeruginosa</i>	11.3 (n=45)
	<i>K. pneumoniae</i>	7.5 (n=28)
(> 73) n= 261	<i>E. coli</i>	29.1 (n=76)
	<i>S. aureus</i>	13 (n=34)
	<i>K. pneumoniae</i>	9.6 (n=25)
	<i>P. aeruginosa</i>	7.6 (n=20)

La tabla solo muestra los 4 principales microorganismos aislados por grupo de edad. n = número de muestras biológicas.

En la Tabla 12, se observó una mayor prevalencia de *E. coli* en mujeres (40.6%, n= 351) que en hombres (21.1%, n= 283). Esto se debe a factores como el hecho de que la uretra en la mujer sea más corta que en varones y exista menor distancia entre meato uretral y ano, explica que las infecciones urinarias sean más frecuentes en el sexo femenino (Ribeiro RM y col., 2002). A esta especie la siguieron *K. pneumoniae* (8.2%) y *P. aeruginosa* (8.2%) en mujeres y *S. aureus* (14.3%) y *P. aeruginosa* (10.7%) en varones. Las menos prevalentes en hombres fueron *B. cepacia* y *A. viridans* con (0.1%) respectivamente. En el caso de las mujeres *P. rettgeri* y *P. stuartii* con (0.1%) fueron las que presentaron menor prevalencia. Sin embargo, la respuesta acerca de por qué los hombres o las mujeres son más vulnerables a las infecciones bacterianas específicas sigue sin estar claro (Ribeiro RM y col., 2002)

Tabla 12. Prevalencia de especies bacterianas aisladas e identificadas a partir de 802 mujeres (**a**), y 1, 213 hombres (**b**) en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto de 2016.

Espece bacteriana	Mujeres prevalencia n (%)	Hombres prevalencia n (%)	p*
<i>E. coli</i>	351 (40.6)	283 (21.1)	0.001
<i>K. pneumoniae</i>	71 (8.2)	95 (7.1)	0.410
<i>P. aeruginosa</i>	71 (8.2)	144 (10.7)	0.031
<i>S. aureus</i>	63 (7.3)	191 (14.3)	0.001
<i>S. haemolyticus</i>	42 (4.9)	76 (5.7)	0.336
<i>E. faecalis</i>	32 (3.7)	52 (3.9)	0.744
<i>S. hominis</i>	29 (3.4)	61 (4.6)	0.132
<i>S. epidermidis</i>	24 (2.8)	49 (3.7)	0.218
<i>A. baumannii</i>	22 (2.5)	42 (3.1)	0.367
<i>P. mirabilis</i>	22 (2.5)	55 (4.1)	0.040
<i>E. cloacae</i>	20 (2.3)	63 (4.7)	0.002
<i>S. parasanguinis</i>	15 (1.7)	-	-
<i>S. mitis</i>	13 (1.5)	15 (1.1)	0.471
<i>S. pneumoniae</i>	8 (0.9)	13 (1)	0.872
<i>C. freundii</i>	7 (0.8)	23 (1.7)	0.063
<i>E. faecium</i>	6 (0.7)	-	-
<i>M. morgani</i>	6 (0.7)	15 (1.1)	0.290

*Chi-cuadrada, nivel de significancia de $P \leq 0.05$. – Sin reporte de casos

Prevalencia General de la Resistencia y la Sensibilidad de Bacterias Aisladas e Identificadas en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, Durante el Periodo de Enero a Agosto de 2016

La Tabla 13 muestra la prevalencia general de resistencia y sensibilidad a los antibióticos usados contra las especies bacterianas aisladas e identificadas a partir de 2,205 muestras biológicas. bencilpenicilina (BPE) (92.6%), ampicilina (AMP) (83.4%), ampicilina/sulbactam (SAM) (68.9%), cefazolina (CFZ) (61.0%), eritromicina (ERI) (60.5%) y oxacilina (OXA) (54.5%) fueron los antibióticos para los cuales las especies bacterianas presentaron mayor prevalencia de resistencia en este estudio. Los antibióticos para los que se presentó mayor prevalencia de sensibilidad fueron vancomicina (VAN) (99.1%), linezolid (LZ) (99.1%), ertapenem (ETP) (97.5%), amikacina (AMK) (91%), meropenem (MEP) (88.9%) y rifampicina (RIF) (85.7%). Por otro lado, se presentó un (37%) de BLEE positivo a partir de 818 muestras biológicas analizadas. Estas BLEE se determinaron por medio del sistema Vitek 2. Un estudio realizado en 2010 en Europa mostró un porcentaje de resistencia para AMP de 63.62% y penicilina (PEN) de 47.13% a partir de 27,596 aislamientos de especies bacterianas; en Norteamérica para AMP de 53.96% y para amoxicilina (AMX) de 49.42% a partir de 8,408 aislamientos bacterianos; igual Latinoamérica con 71.14% para AMP y PEN con 54.02% a partir de un total de 1,204 aislamientos, y en México por su parte se observó para AMP un 70.19% y 50.14% para PEN (Ortiz Ibarra y col., 2010). El método utilizado para la identificación de especies bacterianas y sensibilidad a los antibióticos fue el de OptiScan. Por otro lado, correlacionando estos resultados obtenidos por Ortiz Ibarra en (2010) con los de nuestro estudio se puede observar que para el grupo de las penicilinas a nivel global se muestran altos porcentajes de resistencia posiblemente debido al uso excesivo de estos antibióticos y consigo la aparición de resistencia por enzimas llamadas betalactamasas producidas por algunas especies bacterianas (Marin y col., 2017).

Tabla 13. Prevalencia de la resistencia y la sensibilidad de las especies bacterianas aisladas e identificadas a partir de 2,205 muestras, contra los antibióticos usados en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, de enero a agosto de 2016.

Grupo de fármaco	Antibiótico	%R	%S	n
I Beta- lactámicos				
1. Penicilinas	AM	83.4%	16.6%	1,346
	BPE	92.6%	7.4%	678
	OXA	54.5%	45.5%	576
2. Cefalosporinas	CZ	61.0%	39.0%	1,395
	FEP	32.5%	67.5%	1,394
	CTX	57.8%	42.2%	576
	CRO	48.2%	51.8%	1391
3. Monobactam	ATM	39.1%	60.9%	1,175
4. Beta- lactámico/inhibidores de beta-lactamasas	SAM	68.9%	31.1%	1,244
	TZP	30.8%	69.2%	480
5. Carbapenems	ETP	2.5%	97.5%	1085
	MEM	11.1%	88.9%	1,316
II Quinolonas	CIP	46.8%	53.2%	2,070
	LVX	42.9%	57.1%	678
	MFX	31.3%	68.7%	678
III Aminoglucósidos	AMK	9.0%	91.0%	1,325
	STR	34.3%	65.7%	102
	GEN	26.8%	73.2%	2,071
	TOB	33.7%	66.3%	1,393
IV Sulfamida/Trimetoprima	SXT	47.1%	52.9%	1,994
	NIT	32.4%	67.6%	2,073
V Macrólidos y Lincosamidas	CLI	58.7%	41.3%	678
	ERI	60.5%	39.5%	678
VI Tetraciclinas/Glicilciclinas	TCY	24.3%	75.7%	676
	TGY	19.4%	80.6%	2,066
VII Oxazolidona y estreptogramina	LZ	0.9%	99.1%	574
	QXD	14.5%	85.5%	676
VIII Rifamicinas	RIF	14.3%	85.7%	575
IX Glucopéptidos	VAN	0.9%	99.1%	676
BLEE	POS* 302 (37%) NEG* 516 (63%)			818

*POS= positivo y NEG= negativo. BLEE= beta-lactamasas de espectro extendido. Ampicilina (AMP); Bencilpenicilina (BPE); Oxacilina (OXA); Cefazolina (CZ); Cefepime (FEP); Cefoxitina (CTX); Ceftriaxona (CRO); Aztreonam (ATM); Ampicilina-sulbactam (SAM); Piperacilina/Tazobacta (TZP); Ertapenem (ETP); Meropenem (MEM); Ciprofloxacina (CIP); Levofloxacina (LVX); Moxifloxacina (MFX) Amikacina (AMK); Estreptomina (STR); Gentamicina (GEN); Tobramicina (TOB); Trimetoprima+sulfametoxazol (SXT); Nitrofurantoína (NIT); Clindamicina (CLI); Eritromicina (ERI); Eritromicina (ERI); Tigeciclina (TGY); Linezolid (LZ); Quinupristina/Dalfopristina (QXD); Rifampicina (RIF) y Vancomicina (VAN)

Otro problema que se presenta es la producción de BLEE por parte de bacterias como *E. coli* y *K. pneumoniae*. Los microorganismos productores de BLEE frecuentemente son multirresistentes a distintos antimicrobianos. El sistema de vigilancia SENTRY informa una prevalencia de 45.0% y 8.5% en América Latina, de 7.6% y 3.3% en Estados Unidos y 22.6% y 5.3% en Europa para *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE respectivamente. Las pruebas de identificación y susceptibilidad se realizaron utilizando los sistemas Vitek2 y MicroScan. (Navarro-Navarro y col., 2011). Las especies bacterianas productoras de BLEE son causantes de infección en pacientes con factores de riesgo y hospitalizados, por lo que informes científicos nos indican que los carbapenémicos serían los antibióticos de primera elección para el tratamiento de las infecciones graves causadas por microorganismos productores de BLEE (Navarro-Navarro y col., 2011).

En la Tabla 14 se muestra la prevalencia de la resistencia y la sensibilidad presentada por las especies bacterianas aisladas e identificadas partir de 1,410 muestras biológicas. Los mayores porcentajes de resistencia fueron para *E. coli* con 100% para AM y 72.6% para SAM; *S. aureus* con 88.6% para BPE y 37.4% para ERI; *P. aeruginosa* con 100 % para SAM y 99.5% para AM; *K. pneumoniae* con 98.2% para AM y 35.5% para SAM; *P. mirabilis* con 94.8% para NIT y 88.3% para TGY y *A. baumannii* con 100% para CZ y NIT respectivamente. Los mayores porcentajes de sensibilidad observados fueron para *E. coli* con 98.6% para TGY y 98.1% para MEM; *S. aureus* con 100% para LZ y 99.6% para VAN; *P. aeruginosa* con 100 % para TZP y 67% para AMK; *K. pneumoniae* con 100% para AMK y 98.8% para ETP; *P. mirabilis* con 100% para AMK y 96.1% para ETP 96.1% y *A. baumannii* con 90.6% para TGY y 71.9% para GEN.

Tabla 14. Prevalencia de la resistencia y la sensibilidad de especies bacterianas aisladas e identificadas a partir de 1,410 muestras biológicas contra los diferentes antibióticos más comúnmente usados en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto de 2016.

Antibiótico	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. mirabilis</i>		<i>A. baumannii</i>	
	%R	%S	%R	%S	%R	%S	%R	%S	%R	%S	%R	%S
AM	100%	0.0%			99.5%	0.5%	98.2%	1.8%	36.4%	63.6%	98.4%	1.6%
BPE			88.6%	11.4%								
OXA		0.0%	30.3%	69.7%								
CZ	43.8%	56.2%			99.5%	0.5%	22.2%	77.8%	33.8%	66.3%	100%	0.0%
FEP	37.7%	62.3%			26.0%	74.0%	27.7%	72.3%	31.6%	68.4%	62.5%	37.5%
CTX		0.0%	35.0%	65.0%								
CRO	40.2%	59.8%			97.7%	2.3%	27.1%	72.9%	32.9%	67.1%	89.1%	10.9%
ATM	39.9%	60.1%			100%	0.0%	27.1%	72.9%	32.5%	67.5%	98.4%	1.6%
SAM	72.6%	27.4%			100%	0.0%	35.5%	64.5%	23.4%	76.6%	60.9%	39.1%
TZP	27.8%	72.2%			0.0%	100%	15.8%	84.2%	37.5%	62.5%	70.3%	29.7%
ETP	2.4%	97.6%			100%	0.0%	1.2%	98.8%	3.9%	96.1%		
MEM	1.9%	98.1%			50.2%	49.8%	1.8%	98.2%	13.0%	87.0%		
CIP	60.7%	39.3%	30.7%	69.3%	47.4%	52.6%	23.5%	76.5%	23.7%	76.3%	71.9%	28.1%
LVX			29.1%	70.9%								
MFX			24.8%	75.2%								
AMK	0.6%	99.4%			33.0%	67.0%	0.0%	100%	0.0%	100%	100%	0.0%
STR												
GEN	32.8%	67.2%	4.7%	95.3%	33.6%	66.4%	19.3%	80.7%	19.5%	80.5%	28.1%	71.9%
TOB	36.1%	63.9%			39.1%	60.9%	20.6%	79.4%	24.7%	75.3%	34.4%	65.6%
SXT	55.0%	45.0%	0.8%	99.2%	100%	0.0%	26.7%	73.3%	40.3%	59.7%	71.9%	28.1%
NIT	13.1%	86.9%	1.6%	98.4%	93.5%	6.5%	34.9%	65.1%	94.8%	5.2%	100%	0.0%
CLI			36.2%	63.8%								
ERI			37.4%	62.6%								
TCY			3.9%	96.1%								
TGY	1.4%	98.6%	0.8%	99.2%	98.6%	1.4%	10.9%	89.1%	88.3%	11.7%	9.4%	90.6%
LZ			0.0%	100%								
QXD			2.0%	98.0%								
RIF			2.8%	97.2%								
VAN			0.4%	99.6%								
BLEE	39.9%						28.3%					

*Ampicilina (AMP); Bencilpenicilina (BPE); Oxacilina (OXA); Cefazolina (CZ); Cefepime (FEP); Cefoxitina (CTX); Ceftriaxona (CRO); Aztreonam (ATM); Ampicilina-sulbactam (SAM); Piperacilina/Tazobacta (TZP); Ertapenem (ETP); Meropenem (MEM); Ciprofloxacina (CIP); Levofloxacina (LVX); Amikacina (AMK); Estreptomina (STR); Gentamicina (GEN); Tobramicina (TOB); Trimetoprima+sulfametoxazol (SXT); Nitrofurantoína (NIT); Clindamicina (CLI); Eritromicina (ERI); Eritromicina (ERI); Tigeciclina (TGY); Linezolid (LZ); Quinupristina/Dalfopristina (QXD); Rifampicina (RIF) y Vancomicina (VAN).

Resistencia a los Antimicrobianos por *E. coli*

Comparando los resultados del estudio hecho en un laboratorio de análisis clínico Avelab en Aveiro, Portugal a partir de 12,124 aislamientos de *E. coli*, presentaron porcentajes de resistencia que variaban de 24% a 50.3% contra amoxicilina, piperacilina y amoxicilina con ácido clavulánico (Linhares y col., 2013). Por el contrario, *E. coli* en nuestro estudio presentó mayores porcentajes de resistencia a las penicilinas como ampicilina, ampicilina-sulbactam y piperacilina/tazobactam que variaron de un 27.8% a 100%. Por otro lado la resistencia a las cefalosporinas en Portugal como cefazolina, cefaradina, cefoxitina y cefepime varió de un 0.3%-10.5% (Linhares y col., 2013). En este estudio la resistencia a las cefalosporinas varió de un 37.7% a 43.8% para cefazolina, cefepime y ceftriaxona. En tanto que en el estudio de Portugal, la resistencia a las quinolonas como ciprofloxacino fue de 22.2% y en este estudio la resistencia para ciprofloxacino fue de 60.7%. Esto posiblemente es debido a mutaciones en las subunidades de la ADN girasa o la topoisomerasa IV que les confieren resistencia (Alós Ignacio, 2010). En cuanto a la resistencia a los aminoglucósidos en el estudio hecho en Portugal variaba de 1.9%-6.3% para amikacina, gentamicina y tobramicina (Linhares y col., 2013). En el presente estudio se muestra una resistencia que varía de 9.0%-36.7% para los mismos antibióticos. Por el contrario, los antibióticos a los cuales se presentó menor porcentaje de resistencia (1.4%-2.4%) fueron ertapenem, meropenem y vancomicina.

Resistencia a los Antimicrobianos por *S. aureus*

Comparando los resultados del estudio hecho en el Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios a partir de 109 aislamientos de *S. aureus*. La resistencia a las penicilinas como oxacilina y bencilpenicilina mostrada por *S. aureus* varían de un 58.8% a un 92.2% (Martínez y col., 2013). Del mismo modo, en nuestro estudio los porcentajes de resistencia a las penicilinas son muy parecidos para oxacilina y bencilpenicilina, que varían de un 30.3% a un 88.6%. Por otro lado la resistencia presentada por *S. aureus* a las quinolonas en un estudio en el Estado de México se observó para moxifloxacina, levofloxacina y ciprofloxacina oscilaba de un 15.1% a un 55% (Martínez y col., 2013). En este estudio los porcentaje observados para moxifloxacina, levofloxacina y ciprofloxacina van de un 24.8% a 30.7%, lo que nos indica que los porcentaje de resistencia a las quinolonas son más bajos en el

HGE en Hermosillo, Sonora que en el estudio hecho en el Estado de México. En tanto que, la resistencia a los macrólidos y lincosamidas en el estudio hecho en el Estado de México, variaban de 62.4% a 62.9% para clindamicina y eritromicina (Martínez y col., 2013), por el respecto en nuestro estudio se mostró una porcentaje menor de resistencia que oscilan de un 36.2% a 37.4% para los mismos antibióticos. Por el contrario, los antibióticos con menor porcentaje de resistencia son para trimetoprima+sulfametoxazol, nitrofurantoína y vancomicina que van de un 0%-0.8%.

Resistencia a los Antimicrobianos por *P. aeruginosa*

Los datos reportados sobre multiresistencia a nivel mundial para *P. aeruginosa* van desde el 5.3% hasta el 39.9%, aunque se han encontrado reportes de hasta el 63% de multiresistencia en México (Chavolla y col., 2016). En este estudio se observaron altos porcentajes de resistencia a las penicilinas que variaban de un 99%-100% para ampicilina y ampicilina-sulbactam. Del mismo modo también se presentó un alto porcentaje de resistencia a las cefalosporinas en un rango de 97.7%-99.5% para cefazolina y ceftriaxona. También se observaron altos porcentajes de resistencia para las sulfamidas y trimetoprimas con 93.3 a 100% para trimetoprima+sulfametoxazol y nitrofurantoína. La menor prevalencia de resistencia observado osciló entre 26% a 39.1% para cefepime, gentamicina y tobramicina.

Resistencia a los Antimicrobianos por *K. pneumoniae*

Un estudio hecho en un laboratorio de análisis clínico “Avelab” en Aveiro, Portugal de 2,243 muestras de *K. pneumoniae* mostro un porcentaje de resistencia de 81.6%- 96.8% para las penicilinas como amoxicilina y amoxicilina con ácido clavulanico. Sin embargo, la resistencia a las cefalosporinas es de 1.6%-32% para cefazolina, cefaradina, cefoxitina y cefepime y los porcentajes de resistencia a los aminoglucósidos como amikacina, gentamicina y tobramicina son de 5.8%-7.3% (Linhares y col., 2013). Comparando los resultados de este estudio se encontró que la resistencia a las penicilinas es muy parecida, pues es de 98.2% para ampicilina, pero al combinarse con inhibidores de beta-lactámicas el porcentaje de resistencia disminuye a 35.5% para ampicilina-sulbactam. En cuanto a la resistencia a las cefalosporinas fué de 22.2%-27.1% para cefazolina, cefaradina, cefoxitina y cefepime. La prevalencia de resistencia a los aminoglucósidos es realmente baja que va de 0%- 20.6% para amikacina, gentamicina y

tobramicina. Los porcentajes de resistencia más bajos fueron para ertapenem y meropenem con 1.2%-1.8%.

Resistencia a los Antimicrobianos por *P. mirabilis*

Un estudio realizado en un laboratorio de microbiología en el área de salud de la Unión, Costa Rica en 332 muestra reveló que *P. mirabilis* presentaba una resistencia marcada hacia nitrofurantoína (91%), trimetoprim/sulfametoxazol (25%) y amoxicilina (28%) (Weber, 2012). De igual forma en este estudio se mostró un resistencia marcada del 94.8% a nitrofurantoína y 88.3% a tigeciclina. *P. mirabilis* mostró una resistencia del 23.4%-37.5% a las penicilinas y cefalosporinas. Mientras tanto los porcentajes más bajos se observaron para amikacina y ertapenem con 0%-3.9% de resistencia.

Resistencia a los Antimicrobianos por *A. baumannii*

A. baumannii es considerada una bacteria multiresistente. En un estudio hecho en Hospitales de México se observó que en 550 aislamientos de *A. baumannii* recolectados durante tres años, el 59% de ellos mostró resistencia al meropenem (Garza y col., 2012). Por otro lado, en este estudio *A. baumannii* mostro altos porcentajes de resistencia; un 98.4% para ampicilina, pero al combinarse Ampicilina-sulbactam disminuyó la resistencia disminuyó a 60.9%. De otro modo la resistencia a las cefalosporinas varió de un 89.1% a 100% para cefazolina, cefepime y ceftriaxona. Los antibióticos para los cuales se mostró menor porcentaje de resistencia fue para gentamicina y tigeciclina con 9.4%-28.1%. Además se mostró el 100% de resistencia para amikacina y nitrofurantoína. Esto nos comprueba la multiresistencia de *A. baumannii* y el cuidado que se debe de tener a los pacientes con esta bacteria.

Prevalencia de la Resistencia y Sensibilidad de las Especies Bacterianas Aisladas e Identificadas Contra los Antibióticos más Comúnmente Usados por Servicio Hospitalario en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, Durante el Periodo de Enero a Agosto de 2016

En la Tabla 15 muestra la prevalencia de resistencia y sensibilidad de las especies bacterias aisladas e identificadas contra los antibióticos más comúnmente usados por área de servicio a partir de 1,410 registros. BPE fue el antibiótico al que se presentó mayor prevalencia de resistencia con (19%) en URG; (14.7%) en INF; (8.1%) en UCI; (7.6%) en UTI; (3.9%) en HEM, seguido por AMP con (29.8%) en CE y (9.7%) en CIRH, y CZ con (17.3%) en ORT. Las mayores prevalencias de sensibilidad fue para VAN con (16.8%) en ambos IFN y HEM; (10.9%) en UTI; (8.1%) en UCI y (7.9%) en CE. Después le siguió ETP con (39.9%) en ORT y (20.2%) en CIRH, y LZ con (5%) en URG. CE fue en la que se presentó mayor prevalencia de BLEE con (15.1%). Es importante mencionar que el área de UCI se debe de tener un mejor cuidado con la resistencia a los antibióticos, ya que los pacientes de esta área se encuentran con un estado de salud crítico y su sistema esta inmunocomprometido, esto los hace especialmente vulnerables a ser colonizados o infectados por microorganismos multiresistentes (López y col., 2010). Además, un estudio hecho en el Hospital Nacional Daniel Alcides en Perú a partir de 3,149 muestras, de los cuales 29.4% resultaron positivos para las bacterias productoras de BLEE, se observó que el área con mayor prevalencia de BLEE era CE con 37.42% (Tejada y col., 2015). De esta manera, se observa que existen más evidencias de una alta prevalencia de este tipo de infecciones en consultas externas, lo que permitiría una mayor transferencia de material genético que amplía la prevalencia de BLEE entre microorganismos infecciosos (Tejada y col., 2015).

Tabla 15. Prevalencia de resistencia y sensibilidad mostradas por las especies bacterianas aisladas e identificadas a partir de 1,781 muestras biológicas en las diferentes áreas de atención en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto de 2016 (n= 1,781).

*TX	ORT		CIRH		HEM		INF		UTI		CE		UCI		URG	
	%R	%S	%R	%S	%R	%S	%R	%S	%R	%S	%R	%S	%R	%S	%R	%S
AM	9.0%	6.3%	9.7%	4.8%	0.8%	0.7%	8.9%	1.7%	5.5%	2.1%	29.8%	1.1%	4.0%	0.3%	15.0%	0.1%
BPE	14.5%	3.9%	9.2%	1.3%	3.9%	2.0%	14.7%	2.2%	7.6%	2.0%	10.1%	0.6%	8.1%	0.4%	19.0%	0.6%
OXA	6.5%	6.9%	6.1%	10.8%	2.4%	4.3%	12.8%	11.5%	3.7%	4.5%	5.4%	5.0%	6.1%	3.2%	8.2%	2.6%
CZ	17.3%	43.0%	9.6%	23.8%	2.5%	6.2%	3.5%	8.6%	4.4%	10.8%	2.0%	5.1%	0.7%	1.8%	0.3%	0.7%
FEP	4.4%	22.3%	3.0%	11.5%	0.2%	5.9%	3.4%	5.9%	2.5%	6.7%	22.3%	3.1%	1.1%	2.7%	4.4%	0.6%
CTX	7.5%	7.3%	6.8%	10.2%	0.9%	4.4%	13.2%	10.8%	4.9%	4.0%	5.3%	4.0%	6.2%	3.3%	9.3%	2.0%
CRO	7.3%	22.5%	5.7%	11.7%	0.3%	4.2%	6.5%	4.7%	3.9%	5.8%	13.4%	2.7%	3.3%	1.1%	6.5%	0.6%
ATM	5.4%	26.4%	3.8%	13.9%	0.3%	4.6%	5.6%	5.4%	2.9%	6.8%	12.0%	3.1%	1.7%	1.3%	6.2%	0.7%
SAM	7.3%	12.4%	7.0%	6.8%	0.7%	2.3%	6.1%	2.8%	3.9%	3.8%	29.6%	2.3%	3.4%	0.6%	11.0%	0.1%
TZP	7.7%	22.8%	3.2%	11.1%	0.5%	12.2%	5.3%	6.4%	4.0%	8.0%	3.2%	5.8%	2.4%	2.9%	3.4%	1.1%
ETP	0.2%	39.9%	0.1%	20.2%	0.0%	8.6%	0.1%	10.3%	0.2%	10.5%	0.6%	5.4%	0.0%	2.0%	1.1%	0.8%
MEM	1.6%	34.6%	1.5%	18.2%	0.0%	8.9%	0.7%	10.2%	1.2%	9.8%	2.5%	5.0%	1.2%	2.4%	1.2%	0.9%
CIP	6.0%	14.6%	4.6%	11.5%	1.0%	5.7%	6.4%	7.7%	3.0%	6.8%	14.4%	4.2%	2.7%	3.0%	7.6%	1.0%
LVX	5.0%	10.5%	5.3%	12.9%	1.8%	6.8%	9.9%	11.8%	2.8%	5.9%	3.5%	5.5%	4.2%	4.2%	7.4%	2.6%
MFX	4.0%	11.4%	4.6%	13.9%	1.1%	10.1%	6.8%	12.7%	2.2%	6.6%	2.6%	6.1%	2.4%	6.1%	6.2%	3.3%
AMK	4.0%	35.4%	4.6%	18.8%	1.1%	8.6%	6.8%	8.9%	2.2%	10.5%	2.6%	5.4%	2.4%	2.9%	6.2%	0.9%
STR	3.6%	14.3%	2.4%	16.7%	0.0%	9.5%	7.1%	6.0%	1.2%	11.9%	8.3%	4.8%	1.2%	2.4%	9.5%	1.2%
GEN	4.1%	21.6%	2.4%	14.2%	0.4%	8.8%	3.7%	9.5%	1.9%	8.9%	7.2%	5.2%	1.6%	4.1%	4.8%	1.7%
TOB	5.0%	23.7%	2.8%	13.4%	0.4%	6.9%	3.4%	6.9%	2.2%	8.4%	12.8%	4.2%	1.7%	2.6%	5.0%	0.6%
SXT	5.7%	14.4%	5.3%	11.5%	1.0%	6.6%	6.3%	7.9%	3.3%	5.7%	14.3%	3.7%	3.1%	2.8%	7.2%	1.2%
NIT	4.2%	18.7%	4.3%	14.7%	0.2%	8.4%	4.0%	9.3%	2.7%	6.9%	10.1%	4.4%	2.4%	3.3%	4.4%	1.9%
CLI	7.5%	7.0%	7.7%	9.4%	2.4%	4.4%	12.3%	9.2%	5.0%	3.5%	7.0%	3.3%	4.6%	3.9%	10.8%	2.0%
ERI	7.6%	7.2%	7.4%	8.7%	2.2%	3.7%	13.3%	8.7%	4.2%	3.9%	6.8%	4.1%	5.5%	3.0%	11.6%	2.2%
TCY	1.5%	8.7%	3.1%	15.3%	0.9%	13.1%	3.5%	15.3%	2.0%	8.1%	5.4%	6.3%	1.5%	6.8%	5.0%	3.5%
TGY	3.5%	24.5%	2.9%	17.0%	0.2%	10.6%	2.3%	10.5%	1.5%	5.9%	5.1%	5.8%	1.3%	4.5%	2.6%	1.9%
LZ	0.0%	12.4%	0.2%	18.9%	0.0%	17.1%	0.2%	17.8%	0.0%	10.4%	0.0%	8.7%	0.0%	9.1%	0.2%	5.0%
QXD	1.7%	10.9%	2.4%	16.4%	0.2%	15.1%	1.7%	15.1%	1.1%	8.9%	3.1%	7.2%	0.6%	7.7%	3.7%	4.2%
RIF	1.3%	11.3%	0.6%	17.3%	0.4%	10.8%	6.5%	16.7%	0.9%	10.0%	1.1%	7.8%	1.1%	8.0%	1.7%	4.5%
VAN	0.0%	14.0%	0.2%	20.1%	0.0%	16.8%	0.0%	16.8%	0.4%	10.9%	0.0%	7.9%	0.0%	8.1%	0.2%	4.4%
BLEE	3.6%		3.0%		0.3%		3.9%		2.2%		15.1%		0.6%		7.0%	

TX= Antibiótico. Ampicilina (AMP); Bencilpenicilina (BPE); Oxacilina (OXA); Cefazolina (CZ); Cefepime (FEP); Cefoxitina (CTX); Ceftriaxona (CRO); Aztreonam (ATM); Ampicilina-sulbactam (SAM); Piperacilina/Tazobacta (TZP); Ertapenem (ETP); Meropenem (MEM); Ciprofloxacina (CIP); Levofloxacina (LVX); Amikacina (AMK); Estreptomicina (STR); Gentamicina (GEN); Tobramicina (TOB); Trimetoprima+sulfametoxazol (SXT); Nitrofurantoina (NIT); Clindamicina (CLI); Eritromicina (ERI); Eritromicina (ERI); Tigeciclina (TGY); Linezolid (LZ); Quinupristina/Dalfopristina (QXD); Rifampicina (RIF) y Vancomicina (VAN).

Prevalencia de Resistencia y Sensibilidad de las Especies Bacterianas Aisladas e Identificadas por Grupos de edad y Género en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, Durante el Periodo de Enero a Agosto de 2016

La Tabla 16 muestra la prevalencia de resistencia y sensibilidad de las especies bacterianas aisladas e identificadas por grupo de edad a partir de 2,205 registros. BPE fue el antibiótico al cual se presentó mayor prevalencia de resistencia en todos los pacientes en el grupo de edad de 18-61 años (de 84.1% a 91.7%). Por otro lado, AM (85.3%) fue el antibiótico al que se presentó mayor prevalencia de resistencia en los pacientes de 62-72 años. Los antibióticos a los cuales se mostró mayor prevalencia de sensibilidad fue LZ con 100% en todos los pacientes de 18 a 50 años; seguido con 98.7% en pacientes de 62-72 años; VAN con 99.3% en pacientes de 51-61 años; y 98.4% en pacientes mayores de 73 años. El mayor porcentaje de BLEE (39.8% y 39.5%) se encontró en los rangos de edad de 40-50 años y de 62-72 años respectivamente. Además se mostró una disminución en la prevalencia de BLEE en los pacientes mayores de 73 años, esto es debido a que hay una disminución en el aislamiento de *E. coli* y al aumento de aislamiento de otras especies como *S. aureus* (Navarro y col., 2011). Un dato importante de los resultados es que el grupo de las penicilinas se encuentra un alto porcentaje de resistencia por parte de las especies bacterianas en todos los grupos de edad, mayor al 80%, esto nos indica que las penicilinas ya no están funcionando en ningún grupo de edad debido a uso excesivo de este antibiótico (Marin y col., 2017). Además, ciertos autores consideran la edad como un factor de importancia con respecto al aumento de la resistencia. Se propone que la resistencia aumenta en personas mayores a los 60 años en comparación con aquellas de menor edad, lo que se asocia usualmente al uso de catéteres y enfermedades crónicas (Zúniga y col., 2016). Por otro lado, un estudio a partir de 3,149 muestras biológicas mostró que la edad con más proporción de BLEE fue mayor de 65 años (26.6%) (Tejada y col., 2015). Esto comprueba que hay un mayor porcentaje de BLEE al aumentar la edad.

Tabla 16. Prevalencia de la resistencia y sensibilidad de especies bacterianas aislados por grupo de edad en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto del 2016 (n=2,205).

Antibiótico	(18-28)		(29-39)		(40-50)		(51-61)		(62-72)		(>73)	
	%R	%S	%R	%S	%R	%S	%R	%S	%R	%S	%R	%S
AM	70.6%	29.4%	80.4%	19.6%	83.2%	16.8%	80.0%	20.0%	85.3%	14.7%	78.0%	22.0%
BPE	91.7%	8.3%	84.1%	15.9%	89.9%	10.1%	85.4%	14.6%	85.1%	14.9%	90.3%	9.7%
OXA	49.5%	50.5%	50.0%	50.0%	55.7%	44.3%	52.8%	47.2%	60.5%	39.5%	66.7%	33.3%
CZ	67.3%	32.7%	62.6%	37.4%	64.6%	35.4%	62.2%	37.8%	57.1%	42.9%	51.6%	48.4%
FEP	30.5%	69.5%	23.7%	76.3%	37.1%	62.9%	34.2%	65.8%	30.6%	69.4%	30.9%	69.1%
CTX	56.1%	43.9%	51.8%	48.2%	60.7%	39.3%	55.6%	44.4%	63.2%	36.8%	66.7%	33.3%
CRO	54.4%	45.6%	42.4%	57.6%	48.6%	51.4%	49.7%	50.3%	44.0%	56.0%	41.7%	58.3%
ATM	39.8%	60.2%	33.8%	66.2%	43.2%	56.8%	41.0%	59.0%	38.1%	61.9%	34.9%	65.1%
SAM	75.7%	24.3%	68.2%	31.8%	66.5%	33.5%	73.6%	26.4%	67.9%	32.1%	60.5%	39.5%
TZP	44.3%	55.7%	17.6%	82.4%	38.2%	61.8%	27.9%	72.1%	24.3%	75.7%	34.0%	66.0%
ETP	1.9%	98.1%	0.8%	99.2%	0.4%	99.6%	2.2%	97.8%	3.5%	96.5%	2.5%	97.5%
MEM	14.6%	85.4%	11.9%	88.1%	13.5%	86.5%	12.1%	87.9%	7.1%	92.9%	7.7%	92.3%
CIP	41.6%	58.4%	35.8%	64.2%	48.6%	51.4%	49.5%	50.5%	50.3%	49.7%	52.8%	47.2%
LVX	39.2%	60.8%	33.3%	66.7%	44.2%	55.8%	43.8%	56.2%	50.0%	50.0%	53.2%	46.8%
MFX	30.0%	70.0%	19.8%	80.2%	31.9%	68.1%	34.3%	65.7%	36.2%	63.8%	40.3%	59.7%
AMK	13.9%	86.1%	6.9%	93.1%	12.3%	87.7%	10.2%	89.8%	4.3%	95.7%	5.5%	94.5%
STR	15.4%	84.6%	16.7%	83.3%	33.3%	66.7%	34.5%	65.5%	42.1%	57.9%	57.1%	42.9%
GEN	23.7%	76.3%	22.0%	78.0%	28.2%	71.8%	27.5%	72.5%	31.0%	69.0%	28.0%	72.0%
TOB	30.4%	69.6%	27.6%	72.4%	30.1%	69.9%	39.7%	60.3%	38.5%	61.5%	31.4%	68.6%
SXT	49.5%	50.5%	38.3%	61.7%	44.4%	55.6%	51.8%	48.2%	48.4%	51.6%	60.6%	39.4%
NIT	33.0%	67.0%	27.9%	72.1%	30.4%	69.6%	32.3%	67.7%	35.3%	64.7%	36.4%	63.6%
CLI	57.9%	42.1%	54.8%	45.2%	59.4%	40.6%	59.1%	40.9%	56.4%	43.6%	67.7%	32.3%
ERI	61.0%	39.0%	54.0%	46.0%	59.4%	40.6%	59.9%	40.1%	64.9%	35.1%	66.1%	33.9%
TCY	11.0%	89.0%	13.5%	86.5%	30.9%	69.1%	30.7%	69.3%	30.9%	69.1%	32.3%	67.7%
TGY	21.4%	78.6%	16.9%	83.1%	20.3%	79.7%	19.9%	80.1%	22.8%	77.2%	19.7%	80.3%
LZ	0.0%	100%	0.0%	100%	0.0%	100%	1.9%	98.1%	1.3%	98.7%	2.1%	97.9%
QXD	13.4%	86.6%	10.3%	89.7%	10.2%	89.8%	18.4%	81.6%	19.1%	80.9%	16.1%	83.9%
RIF	12.3%	87.7%	14.9%	85.1%	9.8%	90.2%	27.9%	72.1%	14.5%	85.5%	14.6%	85.4%
VAN	0.0%	100%	0.8%	99.2%	0.0%	100%	0.7%	99.3%	3.2%	96.8%	1.6%	98.4%
BLEE	29.1%		32.6%		39.8%		39.4%		39.5%		34.1%	

Ampicilina (AMP); Bencilpenicilina (BPE); Oxacilina (OXA); Cefazolina (CZ); Cefepime (FEP); Cefoxitina (CTX); Ceftriaxona (CRO); Aztreonam (ATM); Ampicilina-sulbactam (SAM); Piperacilina/Tazobacta (TZP); Ertapenem (ETP); Meropenem (MEM); Ciprofloxacina (CIP); Levofloxacina (LVX); Amikacina (AMK); Estreptomicina (STR); Gentamicina (GEN); Tobramicina (TOB); Trimetoprima+sulfametoxazol (SXT); Nitrofurantoína (NIT); Clindamicina (CLI); Eritromicina (ERI); Eritromicina (ERI); Tigeciclina (TGY); Linezolid (LZ); Quinupristina/Dalfopristina (QXD); Rifampicina (RIF) y Vancomicina (VAN).

En la Tabla 17 se muestra la prevalencia de resistencia y sensibilidad por sexo. Para BPE, AM y SAM se mostró mayor resistencia por especies bacterianas con (88.8%, 81.4% y 67.3%) de muestras biológicas de pacientes mujeres (n=865). Las mayores prevalencias de sensibilidad fueron para LZ, VAN y ETP con (98.9%, 97.7% y 97.2%) respectivamente. Para el caso de los pacientes hombres (n=1,340) BPE, AM y SAM fueron los antibióticos a los que se presentó mayor resistencia con (86.9%, 84.9% y 70.2%) respectivamente. Por otro lado, se presentó mayor sensibilidad para VAN, LZ Y ETP con (99.8%, 99.3% y 97.8%) respectivamente. La prevalencia de BLEE en mujeres fue de 33.1% y en los hombres de 41.2%. Un estudio realizado en diferentes laboratorios de San Pedro Sula, Honduras a partir de 602 muestras biológicas se observó que los perfiles de sensibilidad y resistencia antibiótica entre hombres y mujeres fueron similares (Zúniga y col., 2016). Al igual que en nuestro estudio los perfiles de resistencia y sensibilidad entre hombres y mujeres fue muy parecido.

Tabla 17. Prevalencia de la resistencia y sensibilidad de especies bacterianas aisladas e identificadas a partir de 865 pacientes mujeres y 1,340 pacientes hombres en el Hospital General del Estado en Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero a agosto de 2016.

Grupo de fármaco	Antibiótico	Mujeres n (%R)	Hombres n (%R)	P*
I Beta-lactámicos				
1. Penicilinas	AM	490 (81.4)	632(84.9)	0.071
	BPE	191 (88.8)	398(86.9)	0.478
	OXA	107 (61.1)	207(51.6)	0.034
2. Cefalosporinas	CZ	318 (53.2)	533 66.9)	0.001
	FEP	186 (31.1)	267(33.5)	0.335
	CTX	11 (63.4)	222(55.4)	0.001
	CRO	257 (43.1)	413(51.9)	0.001
3. Monobactam	ATM	186 (35.4)	273 (42)	0.021
4. Beta- lactámico/inhibidores de beta-lactámicas	SAM	378 (67.3)	479(70.2)	0.259
	TZP	33 (15.7)	105(32.8)	0.001
5. Carbapenems	ETP	14 (2.8)	13 (2.2)	0.497
	MEM	50 (8.8)	95 (12.7)	0.225
II Quinolonas				
	CIP	338 (47.7)	579(46.1)	0.045
	LVX	101 (47)	190 (41)	0.146
	MFX	74 (34.3)	138(29.8)	0.243
III Aminoglucósidos				
	AMK	34 (5.9)	85 (11.3)	0.001
	STR	137 (33.8)	22 (35.5)	0.798
	GEN	227 (27.9)	330(26.2)	0.203
	TOB	197 (32.9)	279(34.2)	0.402
IV Sulfamidad/Trimetoprima				
	SXT	385 (49.6)	554(45.5)	0.071
	NIT	236 (29)	436(34.6)	0.007
V Macrólidos y Lincosamidas				
	CLI	129 (60)	269(58.1)	0.640
	ERI	137 (63.7)	273 (59)	0.238
VI Tetraciclinas/Glicilciclinas				
	TCY	51 (23.8)	114(24.6)	0.824
	TGY	127 (15.7)	274(21.8)	0.001
VII Oxazolidona y estreptogramina				
	LZ	2 (1.1)	3 (0.8)	0.001
	QXD	33 (15.3)	65 (14.1)	0.667
VIII Rifamicinas				
	RIF	28 (16)	54 (13.5)	0.430
IX Glucopéptidos				
	VAN	5 (2.3)	1 (0.2)	0.006
BLEE		141(33.1%)	162(41.2%)	0.020

*Chi-cuadrada, nivel de significancia de $P \leq 0.05$.

CONCLUSIONES

- ✓ El conocimiento actualizado sobre la prevalencia de las especies bacterianas causantes de infecciones en los pacientes de un hospital, permite el diseño de programas hospitalarios de prevención y control para tales infecciones, ya que *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae ssp*, *S. haemolyticus* y *S. hominis* son algunas de las especies bacterianas que fueron las mayormente aisladas a partir de muestras biológicas colectadas de pacientes del HGE en el periodo de estudio. Se observó que estas especies bacterianas también pueden prevalecer en diferentes centros hospitalarios del país, pues la mayoría de ellos forma parte de la microbiota del ser humano.
- ✓ Las infecciones causadas por bacterias Gram-negativos fue 1.8 más prevalente que las Gram-positivos.
- ✓ En este estudio se encontró una alta resistencia bacteriana a los antibióticos más comúnmente usados en el HGE durante el periodo de estudio, en el cual se encontró una resistencia >80% a las penicilinas y >32% a las cefalosporinas. La resistencia a los antibióticos es un problema creciente en todo el mundo. Provoca dificultades en el tratamiento de infecciones generadas por organismos resistentes, y esto obliga al uso de antibióticos más potentes, de mayor espectro o bien a la combinación de antibióticos.
- ✓ El uso de antibióticos en pacientes de cualquier hospital debe ser vigilado en base a su vía de administración, dosis, tiempo de medicación e interacciones con otros medicamentos. Además, debe vigilarse a que el paciente cumpla efectivamente su periodo de medicación, para evitar el aumento de la resistencia y la aparición de cepas multiresistentes. También debe conocerse con detalle el historial clínico del paciente, para conocer a que antibióticos ha sido expuesto, si tiene algún problema en la adsorción adecuada de los antibióticos y la edad del paciente, ya que la resistencia aumenta con la edad según los resultados observados en nuestro estudio.

RECOMENDACIONES

Debido a la escasa investigación hecha en esta región sobre la resistencia a los antibióticos por especies bacterianas, se recomienda hacer más estudios de este tipo en diferentes hospitales de la región, todo esto para tener un panorama más actualizado sobre este problema de salud pública.

En base a los resultados encontrados en este estudio y que coinciden con otros estudios realizados en otras partes del mundo en cuanto a la alta resistencia bacteriana contra las penicilinas y cefalosporinas es recomendable que las penicilinas y cefalosporinas sean usadas muy selectivamente o bien sean suspendidas temporalmente durante los cursos de tratamientos en el HGE.

Es recomendado realizar estudios en los cuales se determine la prevalencia de infecciones bacterianas nosocomiales en los hospitales de Hermosillo, Sonora, para conocer la prevalencia de especies de bacterias más comúnmente aisladas a partir de este tipo de infecciones y conocer su resistencia a los antibióticos. A través de esto se podrá implementar estrategias y un mayor control de las infecciones bacterianas más frecuentes en el HGE y de esta forma prevenir la propagación de cepas multiresistentes en el ambiente hospitalario.

Por último hacer un llamado a la población en general, de la presencia de especies bacterianas resistentes a los antibióticos debido al uso inadecuado que se les ha dado a los antibióticos, de esta forma tomen conciencia que un mal uso de los antibióticos contribuye a estos porcentajes altos de resistencia. Además, ocasiona pérdidas a la economía de los pacientes, ya que aumentan los costos de atención para el tratamiento de infecciones ocasionadas por cepas bacterianas multiresistentes a los antibióticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aliño Santiago, Miriam, López Esquirol, Juana, Navarro Fernández, Raymundo, & Duperval Maletá, Pablo. 2007. Aminoglucósidos: mirada actual desde su historia. *Revista Cubana de Pediatría* 79(2): 1-13.

Alós, J.-I. 2010. Quinolonas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 35(7): 290-297.

Álvarez-Hernández, D., Garza-Mayén, G. Vázquez-López, R. 2015. Quinolonas: Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia 32(5): 499-504.

Andersson, D, Hughes, D. 2012. Evolution of antibiotic resistance at non-lethal drug concentrations. *Drug. Resist. Upd.* 15(1): 162-172.

Arias Flores Rafael, Ulises Rosado Quiab, Alfredo Vargas Valerio, Concepción Grajales Muñizc. 2015. Los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Revista del IMSS. Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016, 54(1): 20-24.

Bondo, K. J., Pearl, D. L., Janecko, N., Boerlin, P., Reid-Smith, R. J., Parmley, J, Jardine, C. M. 2016. Epidemiology of Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* Isolates from Raccoons (*Procyon lotor*) and the Environment on Swine Farms and Conservation Areas in Southern Ontario. *PLoS ONE* 11(11): 1-16.

Boucher, H. W., Talbot, G. H., Bradley, J. S., Edwards, J. E., Gilbert, D., Rice, L. B., Scheld, M., Spellberg, B. Bartlett, J. 2009. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 48(1): 1-12.

Briceno DF, Correa A, Valencia C, Torres JA, Pacheco R, Montealegre MC, Ospina D, Villegas MV. 2010. Antimicrobial resistance of Gram negative bacilli isolated from tertiary-care hospitals in Colombia. *Biomedica* 30(1): 371-381.

Brunton, L., Knollmann, B. Hilal-Dandan, R. 2014. *Pharmacological basis of therapeutics*. 3rd ed. California (EU): McGraw Hill Interamericana Editores, S. A. de C. V. 54(1): 234-250.

Cameron, A., McAllister, T. A. 2016. Antimicrobial usage and resistance in beef production. *Journal of Animal Science & Biotechnology* 7(1): 1-22.

Campos Sepúlveda, A., Martínez Enríquez, M. Mendoza Patiño, N. 2008. Quinolonas. *Medigraphic* 51(4): 172-179.

Carrillo Espera, R., Zavaleta Bustosb, M., Álvarez Alcántarab, H., Carrillo Córdovac, D., Carrillo Córdovac, C. 2013. La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos. *Revistacma* 56(3): 5-11.

Castanheir Martinez., Mendes, R., Jones, R. 2014. Update on Acinetobacter Species: Mechanisms of Antimicrobial Resistance and Contemporary In Vitro Activity of Minocycline and Other Treatment Options. *Clinical Infectious Diseases* 59(6): 367-373.

Castañeda-Martínez Fernando Cain, María Guadalupe Valdespino Padillab. 2015. Prevalencia de infecciones nosocomiales en un hospital de segundo nivel de atención en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 53(6): 686-690.

CDC, Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (2016). About antimicrobial resistance. Disponibles en: <http://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>. (Fecha de acceso: 10 de Noviembre de 2016)

Chávez-Jacobo, Víctor M., Ramírez-Díaz, Martha I., Silva-Sánchez, Jesús, Cervantes, Carlos. 2015. Resistencia Bacteriana a Quinolonas: Determinantes Codificados en Plásmidos. *REB. Revista de educación bioquímica*, 34(1): 4-9.

Chavolla-Canal, A., Gonzalez-Mercado, M., Ruiz-Larios, Ó. 2016. Prevalencia de bacterias aisladas con resistencia antibiótica extendida en los cultivos de orina durante 8 años en un hospital de segundo nivel en México. *Revista Mexicana De Urología* 76(4): 213-217.

Chiavassa,, L., Vaschalde, G. 2008. Prevalencia y perfil de resistencia de microorganismos en infecciones del tracto urinario. *Redalyc* 72(3): 11-18.

Cobos-Trigueros, N., Ateka, O., Pitart, C., Vila, J. 2010. Macrólidos y cetólidos. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica* 27(7): 412-418.

Cornejo Juárez, P., Velásquez Acosta, C., Sandoval, S., Gordillo, P. Volkow Fernández, P. 2007. Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos en un hospital oncológico. *Salud Pública de México*, 49(5): 330-336.

Croxen MA, Finlay B.B. 2010. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. *Nat Rev Microbiol* 8(1): 26-38.

Davies, J. Davies, D. 2010. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 74(1): 417-433.

Doernberg, S. B. Winston, L. G. 2012. Risk factors acquisition of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in an urban county hospital. *American Journal of Infection Control*, 40(1): 123-127.

Duarte-Raya F, Granados-Ramirez MP. 2012. Evaluating the antimicrobial resistance on bacteria isolated iat a third-level hospital. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 50(1): 289-300.

Durante-Mangoni, E., Grammatikos, A., Utili, R., Falagas, M. 2009. Do we still need the aminoglycosides?. *International Journal Of Antimicrobial Agents* 33(3): 201-205.

Flórez, J., Armijo, J., Mediavilla, A. 2014. *Farmacología humana*, 6ta ed Barcelona (ES). 1032-1034p.

Fluit, A., Verhoef, J., Schmitz, F. 2001. Frequency of isolation and antimicrobial resistance of gram-negative and gram-positive bacteria from patients in intensive care units of 25 European university hospitals participating in the European arm of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997–1998. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 20(1): 617-625.

García Alonso, Sánchez Merino, J., Guillan Maquieira, C., Fuster Foz, C., López Medrano, R., González Pérez, M., Raya Fernández, C. 2008. Evolución de la resistencia a antibióticos de *Escherichia coli* en muestras de orina procedentes de la comunidad. *Archivos Españoles De Urología* 61(7): 776-780.

Garza-González E, Llaca-Díaz JM, Bosques-Padilla FJ, González GM. 2010. Prevalence of multidrug-resistant bacteria at a tertiary-care teaching hospital in Mexico: Special focus on *Acinetobacter baumannii*. *Chemotherapy* 56(1): 275-279.

Gómez, J., García Vázquez, E., Hernández Torres, A. 2015. Los betalactámicos en la práctica clínica. *Elsevier* 28(1): 1-9.

Guajardo-Lara, C. E., González-Martínez, P. M., Ayala-Gaytán, J. J. 2009. Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad: ¿Cuál antibiótico voy a usar? *Salud Pública de México* 51(1): 155-159.

Gupta Shivani, Kapur, S., Padmavathi, D. V. 2014. Comparative Prevalence of Antimicrobial Resistance in Community-Acquired Urinary Tract Infection Cases from Representative States of Northern and Southern India. *Journal of Clinical & Diagnostic Research* 8(9): 9-12.

Hidalgo Luis Francisco, Jorge Enrique Marroquín, Juana Antigoni, Frine Samalvides. 2011. Prevalencia de infecciones hospitalarias en un hospital peruano de nivel IV, en el año 2008. *Rev Med Hered* 22(1): 76-81.

Hilal Dandan, R., Brunton, L., Blengio Pinto, J. 2015. Goodman & Gilman, Manual de farmacología y terapéutica. 2nd ed. Madrid (ES). McGraw Hill. 986-987p.

Iqbal, S. M., Soomro, N. M., Pervez, M. I., Rehman, R. B., Qadir, M. A., Iqbal, A. G. 2017. Anxiety and depression among cancer patients of Pakistan: a cross-sectional survey. *Medical Channel* 23(2): 82-88.

Jacobs, M., Grégoire, N., Couet, W., Bulitta, J. B. 2016. Distinguishing Antimicrobial Models with Different Resistance Mechanisms via Population Pharmacodynamic Modeling. *PLoS Computational Biology* 12(3): 1-19.

Jacoby TS, Kuchenbecker RS, Dos Santos RP, Magedanz L, Guzatto P, Moreira LB. 2010. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. *J Hosp Infect* 75(1): 23-27

Karlowsky, J. A., Adam, H. J., DeCorby, M. R., Lagacé-Wiens, P. R., Hoban, D. J., Zhanel, G. G. 2011. In vitro activity of ceftaroline against Gram-positive and Gram-negative pathogens isolated from patients attending Canadian hospitals in 2009. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55(6): 2837-2846.

Kassakian, S., Mermel, L. 2014. Changing epidemiology of infections due to extended spectrum beta-lactamase producing bacteria. *Antimicrobial Resistance And Infection Control* 3(1): 9.

Kim, P., KimPainter 2016. Antibiotic overuse threat 'urgent'. *USA Today*. Osei Sekyere, J., Govinden, U., & Essack, S. Y. Review of established and innovative detection methods for carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Journal of Applied Microbiology* 119(5): 1219-1233.

Kraker, M. E. A., Jarlier, V., Monen, J. C. M., Heuer, O. E., Sande, N., Grundmann, H. 2013. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clinical Microbiology & Infection* 19(9): 860-868.

Lenart-Boron, A., Augustyniak, K., Boron, P. 2016. Screening of antimicrobial resistance and molecular detection of fluoroquinolone resistance mechanisms in chicken faeces-derived *Escherichia coli*. *Veterinárni Medicína* 61(2): 80-89.

Lesho, E., Clifford, R., Onmus-Leone, F., Appalla, L., Snesrud, E., Kwak, Y., Hinkle, M. 2016. The Challenges of Implementing Next Generation Sequencing Across a Large Healthcare System, and the Molecular Epidemiology and Antibiotic Susceptibilities of Carbapenemase-Producing Bacteria in the Healthcare System of the U.S. Department of Defense. *PLoS ONE* 11(5): 1-12.

Li, W., Atkinson, G., Thakor, N., Allas, Ü., Lu, C., Chan, K. 2013. Mechanism of Tetracycline Resistance by Ribosomal Protection Protein Tet(O). *HHS Public Access* 1(1): 1-17.

Linhares, I., Raposo, T., Rodrigues, A., Almeida, A. 2013. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009). *BMC Infectious Diseases*, 13(1): 1-14.

López-Pueyo, M., Barcenilla-Gaite, F., Amaya-Villar, R., Garnacho-Montero, J. 2011. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. *Medicina Intensiva* 35(1): 41-53.

Luna CM, Rodriguez-Noriega E, Bavestrello L, Guzman-Blanco M. 2014 Gram-Negative Infections in Adult Intensive Care Units of Latin America and the Caribbean. *Critical Care Research and Practice* 6(1): 1-12.

M.E. Falagas,G.S. Tansarli,D.E. Karageorgopoulos,K.Z Vardakas Deaths. 2014. Attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis* 20(7): 1170-1175.

Marín, M.Gudiol, F. (2017). Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 21(1): 42-55.

Márquez, S., Valenzuela Pérez, L., Gálvez, G., Fernández, L., Bocchino, C. 2015. Introducción al estudio de la célula. *Genomasur* 1(1): 1-3.

Marrero Escalona, J. L., Leyva Toppes, M., Castellanos Heredia, J. E. 2015. Infección del tracto urinario y resistencia antimicrobiana en la comunidad. *31(1): 78-84.*

Martínez- Romero, R., Márquez- Acosta, D., Bárcenas Ortega, A. 2013. Prevalencia y resistencia antimicrobiana de microorganismos aislados en el Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM. *Revista Latinoamericana Patología Clínica Medica Laboratorio* 60(4): 244-251.

Mella M, S., Muñoz Q., M. 2011. Tigeciclina: Aspectos estructurales, farmacocinéticos y farmacodinámicos. *Rev Chil Infect* 26(1): 10-12.

Mella M., Sergio, Sepúlveda A., Marcela, González R., Gerardo, BelloT., Helia, Domínguez Y., Mariana, Zemelman Z., Raúl, Ramírez G., César. 2004. Aminoglucósidos-aminociclitolos: Características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia. *Revista chilena de infectología* 21(4): 330-338.

Molina, J., Cordero, E., Palomino, J., Pachón, J. 2009. Aminoglucósidos y polimixinas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 27(3): 178-188.

Mosquito, S., Ruiz, J., Bauer, J., Ochoa, T. 2011. Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 28(4): 648-56.

Navarro Navarro, M., Robles Zepeda, R., Garibay Escobar, A., Ruiz -Bustos, E., Escobar López, R., Velázquez Contreras, C. 2013. Alta prevalencia de resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* uropatógena comunitaria, detectada en hospitales de Hermosillo, Sonora. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología* 33(2): 66-70.

Navarro-Navarro Moisés, Ramón Enrique Robles Zepeda, Adriana Garibay Escobar, Eduardo Ruiz Bustos. 2011. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* comunitarias y hospitalarias productoras de β -lactamasas en hospitales de Hermosillo, Sonora. *Salud pública de México* 54(1): 341-344.

Ortiz Ibarra Federico Javier, Iyari Morales Méndez, Avigail Gil Acevedo, Jesús Reyna Figueroa, Arturo Benítez, Jorge Aldrete Velasco, Diego Luna Lerma. 2010. El reto de la resistencia bacteriana en México: los beneficios de contar con una nueva alternativa de manejo antimicrobiano eficaz. *Med Int Mex* 25(5): 361-371.

(OMS) Organización Mundial de la Salud (2010). La OMS insta a los países a que tomen medidas para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/amr_20100820/es/. (Fecha de acceso: 10 Noviembre de 2016).

(OMS) Organización Mundial de la Salud (2015). Resistencia a los antibióticos. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>. (Fecha de acceso: 10 Noviembre de 2016).

(OMS) Organización Mundial de la Salud (2016). Resistencia a los antimicrobianos. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es> (Fecha de acceso: 23 Noviembre de 2016).

Ortiz- Ibarra, F., Morales -Méndez, I., Gil- Acevedo, A., Reyna Figueroa, J., Benítez, A., Aldrete Velasco, J., Luna- Lerma, D. 2010. El reto de la resistencia bacteriana en México: los beneficios de contar con una nueva alternativa de manejo antimicrobiano eficaz. *Medicina Interna De México* 25(5): 361-71.

Pea F, Viale P, Furlanut M. 2005. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. Clin Pharmacokinet 44(1): 1009–1034.

Pérez-Cano, H., Contreras, A. 2013. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. Revista Médica MD 4(3): 186-190.

Perez Montoya, Luis Humberto, Zurita Villarroel, Ingrid Margoth, Pérez Rojas, Ninoska, Patiño Cabrera, Noelia, Calvimonte, Oscar Rafael. 2010. Infecciones Intrahospitalarias: Agentes, Manejo Actual y Prevención. Revista Científica Ciencia Médica 13(2): 90-94.

Pérez Trallero, E. Vicente, D. 2010. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica 28(2): 122-130

Pofahl, W. E., Ramsey, K. M., Nobles, D. L., Cochran, M. K., Goettler, C. 2010. Importance of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* eradication in carriers to prevent postoperative methicillin resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection. The American Surgeon 77(1): 27–31.

Poole, T., Sheffield, C. 2013. Use and Misuse of Antimicrobial Drugs in Poultry and Livestock: Mechanisms of Antimicrobial Resistance. Pakistan Veterinary Journal 33(3): 266-271.

Ramos Jiménez, J. (2012). Macrólidos y Lincosamidas. Infectología clínica 2nd ed. Mexico (MX). 449p.

Porres Osante, J.M. Azcona-Gutierrez, B. Rojo Bezares, E. Undabeitia, C. Torres, Y. Saenz. 2010. Emergence of a multiresistant KPC-3 and VIM-1 carbapenemase-producing *Escherichia coli* strain in Spain J Antimicrob Chemother 69(1): 1792-1795.

Ribeiro RM, Rossi P, Guidi HG, Pinotti JA 2002. Urinary tract infections in women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 13(1): 198-203.

Rocha Claudio, Nathanael D. Reynolds, Mark P. Simons. 2015. Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. Rev Peru Med Exp Salud Publica 32(1): 139-145.

Rodríguez Álvarez, M. 2003. Aminoglucósidos. Enfermedades infecciosas y microbiología, 22(1): 20-30.

Rodriguez Garcia J, Gamino-Iriarte A, Rodea Montero ER. 2015. Nutritional status and nosocomial infections among adult elective surgery patients in a Mexican tertiary care hospital. *PLoS One* 10(3): 1-11.

Rodríguez Noriega Eduardo, Gerardo León-Garnica, Santiago Petersen Morfín, Héctor Raúl Pérez Gómez, Esteban González Díaz, Rayo Morfín Otero. 2014. La evolución de la resistencia bacteriana en México, 1973-2013. *Biomédica Revista del instituto Nacional de Salud* 34(1): 181-190.

Rodríguez Noriega, E., León Garnica, G., Petersen Morfín, S., Pérez Gómez, H., González Díaz, E., Morfín Otero, R. 2013. La evolución de la resistencia bacteriana en México, 1973-2013. *Biomédica* 34(0): 181.

Sadeghi, F., Ardestani, A., Hadji, M., Mohagheghi, M. A., Kazemian, A., Mirzania, M.Zendehdel, K. 2017. Travel Burden for Cancer Patients in Iran: Analysis of 1700 Patients from the Cancer Institute of Iran. *Archives of Iranian Medicine (AIM)* 20(3): 147-152.

Salabi, A., Walsh, T. R., Chouchani, C. 2013. Extended spectrum β -lactamases, carbapenemases and mobile genetic elements responsible for antibiotics resistance in Gram-negative bacteria. *Critical Reviews in Microbiology* 39(2): 113-122.

Sánchez Merino, J., Guillan Maquieira, C., Fuster Foz, C., López Medrano, R., González Pérez, M., Raya Fernández, C., García Alonso, J. 2008. Evolución de la resistencia a antibióticos de *Escherichia coli* en muestras de orina procedentes de la comunidad. *Archivos Españoles De Urología* 61(78): 776-780.

Sánchez Saldaña, L., Sáenz Anduaga, E., Pancorbo Mendoza, J., Lanchipa Yokota, P., Zegarra Del Carpio, R. 2004. Antibióticos sistémicos en dermatología. Segunda parte: Tetraciclinas, lincosaminas, fluoroquinolonas, sulfonamidas, rifamicinas, cloranfenicoles, ácido fusídico, metronidazol y nuevos antibióticos. *Scielo Peru* 14(3): 161-179.

Shakil, S., Khan, R., Zarrilli, R., Khan, A. 2008. Aminoglycosides versus bacteria – a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial. *Battleground* 15(1): 5-14.

Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A. 2013. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34(1):1-14.

Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. 2011 Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Informe EPINE. Disponible en: http://www.sempsph.com/sempsph/index.php?option=com_content&view=article&id=267:epine-2009&catid=1:general&Itemid=10 (Fecha de acceso: 20 de Noviembre de 2017).

Suárez Trueba, B., Milián Samper, Y., Espinosa Rivera, F., Hart Casares, M., Llanes Rodríguez, N., Martínez Batista, M. L. 2014. Susceptibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia de *Escherichia coli* aisladas a partir de urocultivos en un hospital de tercer nivel. Antimicrobial susceptibility and mechanisms of resistance of *Escherichia coli* isolated from urine cultures in a tertiary level. 53 (1): 3-13.

Suárez, C., Gudiol, F. 2010. Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 27(2): 116-129.

T.J. Sandora, D.A. Goldmann. 2010. Preventing lethal hospital outbreaks of antibiotic-resistant bacteria. *Engl J Med* 36(23): 2168-2170.

Tejada Llacsa, P., Huarcaya, J., Melgarejo, G., Gonzales, L., Cahuana, J., Pari, R. 2015. Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. *Anales De La Facultad De Medicina* 76(2): 161.

Velázquez Acosta Consuelo QBP, Patricia Cornejo Juárez, M en C, Patricia Volkow Fernández, MC. 2016. Resistencia bacteriana de cultivos de orina en un hospital oncológico: seguimiento a diez años. *SciELO* 58(4): 446-52.

Vicente, D., Pérez-Trallero, E. 2010. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica* 28(2): 122-130.

Weber Estrada, N. 2012. Estudio retrospectivo sobre resistencia antibiótica en la población del área de salud de la unión entre enero y diciembre 2010. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 1(1): 41-45.

Zúniga Moya, J., Bejarano Cáceres, S., Valenzuela Cervantes, H., Gough Coto, S., Castro Mejía, A., Chinchilla-López, C. 2016. Antibiotic sensitivity profile of bacteria in urinary tract infections. *Acta Médica Costarricense* 58(4): 146-154.