

# **Resistencia a los antibióticos de patógenos bacterianos aislados de infecciones sistémicas: estudio cooperativo**

**Dra. Rosario Palacio<sup>1</sup>, MS Teresa Camou<sup>2</sup>, Lic. Gabriel Pérez-Giffoni<sup>3</sup>,**

**Dres. Lilia Dell'Acqua<sup>3</sup>, Gustavo Varela<sup>3</sup>, María Hortal<sup>4</sup>,**

**con la colaboración de los bacteriólogos de los hospitales-centinela**

**Dres. Gabriela Algorta<sup>5</sup>, Ricardo Diez<sup>6</sup>, Walter Pedreira<sup>7</sup>**

## **Resumen**

*La emergencia de la resistencia bacteriana a diferentes antibióticos constituye un problema alarmante. En la situación actual, para un adecuado tratamiento de pacientes con infecciones severas, es vital la correcta identificación del patógeno y el estudio de su patrón de sensibilidad. Con ese objetivo, se realizó una experiencia piloto en la que participaron los laboratorios de bacteriología clínica de tres hospitales-centinela, en colaboración con el Departamento de Laboratorios de Salud Pública (DLSP). Los laboratorios de cada hospital registraron todas las cepas invasivas aisladas de pacientes internados entre octubre de 1996 y abril de 1997, y las refirieron al DLSP conjuntamente con datos básicos del paciente y de la bacteria. En el DLSP se confirmó o completó la identificación y la susceptibilidad de los agentes. Se estudiaron 299 cepas invasivas, pertenecientes a 29 géneros/especies diferentes, de las cuales 54% provenían de infecciones intrahospitalarias. Los bacilos Gram negativos predominaron: *E.coli* (29); *Acinetobacter sp.*(25), *K. pneumoniae* (21), *E. cloacae* (11), *S. marcescens* (11), *P. aeruginosa* (10) y *K.oxytoca* (6). Prácticamente todos los patrones de resistencia descritos en la literatura para estas especies, fueron registrados en esos aislamientos.*

*El monitoreo efectuado demostró la factibilidad de coordinar acciones de vigilancia de la resistencia a antibióticos, así como la conveniencia de lograr conjuntos de datos referidos al tema. Permitió confirmar la disminución de la susceptibilidad de *N. meningitidis* a la penicilina (50%), y ratificar la preeminencia intrahospitalaria de las bacterias Gram positivas. *S. aureus* fue frecuente ( $n=67$ ), con 27% de cepas resistentes a la meticilina y la mayoría de éstas sólo sensibles a vancomicina. *S. pneumoniae* ( $n=50$ ) fue el patógeno comunitario dominante, con 26% de resistencia a la penicilina, especialmente en cepas de niños. No se detectaron *Enterococcus* ni *S. aureus* resistentes a vancomicina. El riesgo de la aparición de esa resistencia, sumado a la progresión de la resistencia de diferentes agentes a diversos fármacos, constituye un elemento decisivo para implementar y mantener un sistema*

1. Investigador Asociado en Bacteriología e Infectología.
  2. Investigador Asociado de Bacteriología.
  3. Bacteriólogos especializados.
  4. Jefe de la Unidad de Microbiología DLSP, y docente de PEDECIBA.
  5. Bacteriólogo-médico, Hospital Pereira Rossell.
  6. Jefe Laboratorio,Hospital-Escuela de Paysandú.
  7. Jefe de UDYCI, Hospital Maciel.
- Departamento de Laboratorios, Dirección General de Salud, Ministerio

de Salud Pública.  
Subvención de FAS/MSP.

**Correspondencia:** Dra. María Hortal. Departamento de Laboratorios del Ministerio de Salud Pública. Av 8 de octubre 2720. CP 11.600. Montevideo, Uruguay.  
E-mail: mhortal@st.com.uy  
Presentado: 16/1/98  
Aceptado: 15/5/98

nacional de monitoreo que permita registrar tendencias de los patrones de sensibilidad y que alerte precozmente respecto a cambios drásticos en el espectro de susceptibilidad en diferentes especies bacterianas.

**Palabras clave:** Antibióticos - uso terapéutico

Infecciones bacterianas - quimioterapia

Infecciones bacterianas Gram negativas - quimioterapia.

Infecciones hospitalarias - quimioterapia

Resistencia microbiana a los fármacos

## Introducción

Existe preocupación mundial ante la creciente resistencia a los antibióticos que se registra tanto en agentes que infectan a pacientes institucionalizados como a los que adquieren la enfermedad en la comunidad<sup>(1)</sup>. Actualmente se observa un resurgimiento de las infecciones bacterianas y virales. Aunque se trata de un fenómeno biológico general, la adquisición de genes de resistencia por prácticamente todos los patógenos bacterianos más relevantes<sup>(2)</sup>, es una de las causas que contribuyen a ese fenómeno.

La selección de bacterias resistentes es un proceso complejo y progresivo que se ha observado en la mayoría de las especies bacterianas luego del uso prolongado e inadecuado de diferentes antibióticos. Ya se han reconocido más de 100 genes de resistencia, cromosómicos o plasmídicos, que pueden transferirse entre bacterias de la misma especie o de una especie a otra<sup>(3)</sup>. Diversos factores han contribuido al proceso de selección de bacterias resistentes<sup>(4)</sup>. El aumento exponencial del consumo de antibióticos, tanto en el tratamiento de infecciones humanas como en la cría de animales, agricultura, etcétera, así como la estrategia de la industria farmacéutica procurando en cada nuevo fármaco ampliar su espectro, selecciona aún más a las bacterias resistentes. También influye la sobrevida de individuos con enfermedades crónicas que requieren hospitalizaciones y antibioterapias prolongadas, o el uso de técnicas invasivas en esos pacientes y en inmunodeprimidos. Además, la creencia arraigada en médicos y pacientes que las ventajas de la antibioterapia sobrepasan los riesgos potenciales empeoran la situación. La falta de diagnósticos etiológicos, de información que oriente los tratamientos empíricos y de normas severas que restrinjan su uso indiscriminado, van invalidando fármacos otrora valiosos.

En la última década se ha observado la emergencia de multirresistencia en importantes patógenos comunitarios como *Mycobacterium tuberculosis*<sup>(5)</sup> y *Streptococcus pneumoniae*<sup>(6)</sup>. Agentes importantes como *Neisseria meningitidis* experimentaron cambios en su susceptibilidad, mostrando una sensibilidad disminuida a la penicilina<sup>(7)</sup>.

Estudios de epidemiología molecular han documentado la rápida diseminación de clones resistentes de un país y de un continente a otro<sup>(8)</sup>.

La lista de bacterias multirresistentes recuperadas de infecciones intrahospitalarias no cesa de ampliarse, siendo su manejo problemático aún con los antibióticos más nuevos y potentes.

*Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, y entrobacterias multirresistentes, son agentes que normalmente no infectan al paciente ambulatorio, pero que comprometen el éxito de intervenciones quirúrgicas, implantes, transplantes de órganos, y diversos procedimientos médicos.

La diseminación en Europa y EE.UU. de *Enterococcus* vancomicina resistentes constituyen un ejemplo que ilustra sobre la complejidad del problema de la resistencia. En los países donde surgió esa resistencia, se comprobó que los animales de granja estaban colonizados por *Enterococcus* igualmente resistentes, como consecuencia del uso en las raciones de un glicopéptido (avoparcina), promotor del crecimiento<sup>(9)</sup>. Aparentemente estas bacterias fueron transferidas al hombre por vía digestiva, ya que fueron aisladas de heces de pacientes ambulatorios, evidenciando la capacidad de los *Enterococcus* de sobrevivir en condiciones adversas. Como son capaces de competir con los integrantes de la flora del hombre (fecal, vaginal y oral) cuentan con ventajas para subsistir como patógenos intrahospitalarios<sup>(10)</sup>. En EE.UU. las medidas de control tradicionales o la restricción en el uso de vancomicina no dieron resultados satisfactorios. Su transmisión recién se interrumpió cuando se limitó drásticamente el uso de otros antibióticos, inefectivos para el enterococo (cefalosporinas, por ejemplo), pero que al reducir la flora normal de los pacientes, favorecían su multiplicación<sup>(11,12)</sup>.

Para enfrentar estos problemas tan complejos, los organismos sanitarios internacionales han advertido a los gobiernos para que tomen conciencia de la trascendencia presente y futura de la situación, implementando programas de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos

y fortaleciendo a los laboratorios nacionales de salud. Estos están llamados a cumplir una labor clave, al centralizar información actualizada y de calidad garantida, que permita orientar políticas de antibioterapia y pautas para tratamientos empíricos particularmente importantes frente a infecciones sistémicas<sup>(13)</sup>. Los objetivos de nuestro trabajo apuntaron a esas líneas de acción, aspirando a fundar las bases de una futura red nacional para el monitoreo permanente de la resistencia en el país. En esta primera etapa, de la que informamos, se demostró la factibilidad y conveniencia de reunir información sobre el comportamiento frente a los antibacterianos de diferentes especies bacterianas obtenidas de instituciones centinela.

## Materiales y método

### Hospitales-centinela

Los hospitales se seleccionaron de acuerdo con el número y características de la población asistida, así como de sus recursos de laboratorio de bacteriología. Los hospitales de Montevideo fueron dos: el Hospital Maciel (categoría D) que cubre una población de adultos, y el Centro Hospitalario Pereira Rossell (especializado) que intervino únicamente con su población pediátrica. En representación del interior participó el Hospital-Escuela de Paysandú (categoría D) donde se interna población general de niños y adultos<sup>(14)</sup>. En cada laboratorio se designó a un técnico encargado de recolectar los aislamientos bacterianos correspondientes a infecciones sistémicas, que actuaron supervisados por el jefe del sector.

### Departamento de Laboratorios de Salud Pública (DLSP)

La iniciativa de centralizar la información para evaluar la problemática de la resistencia bacteriana y la organización del trabajo partió del DLSP. Allí se completó y verificó la identificación y el comportamiento frente a los antibióticos de los aislamientos referidos por los hospitales-centinela. Todos los agentes fueron incorporados al banco histórico de cepas que conserva la institución (-70°C). Se confeccionaron y probaron formularios "ad hoc" para la recolección de datos (de los pacientes y de los agentes etiológicos). La información fue ingresada y analizada con el programa WHONET<sup>(3)</sup>.

### Definiciones

De acuerdo con criterios de la Organización Mundial de la Salud<sup>(15)</sup> se acordaron definiciones operacionales. Se aceptó que una cepa invasiva era aquella que se recuperaba de una muestra clínica obtenida de un lugar normalmente estéril (líquido cefalorraquídeo, sangre, derrame pleural o peritoneal). Una infección adquirida en la co-

munidad era la ocasionada por bacterias prevalentes en ese ambiente. Aunque la mayoría de esas infecciones se tratan en forma ambulatoria, a los hospitales llegan las formas más severas. Se definió que las infecciones intra-hospitalarias eran las que ocurren en pacientes internados (por 48 horas o más) o que recientemente fueron dados de alta (dentro del último mes), proviniendo los agentes causales de la flora endógena del enfermo o de la endémica del hospital.

### Captación de los casos con infecciones sistémicas

La captación de los pacientes y la recolección de las cepas se realizó durante siete meses (1 de octubre de 1996 al 30 de abril de 1997), contabilizándose sólo un aislamiento por paciente. Los laboratorios de los hospitales participantes en el estudio remitieron la totalidad de las bacterias recuperadas de muestras correspondientes a procesos invasivos (sepsis, meningitis, neumonías, etcétera) conjuntamente con los datos demográficos de los enfermos, el diagnóstico clínico, la identificación del agente y su comportamiento frente a los antibióticos habitualmente ensayados.

### Bacteriología

En el DLSP se emplearon técnicas bacteriológicas convencionales para la identificación de los agentes<sup>(16)</sup> completando ésta, en la mayoría de los casos, hasta definir el género y la especie.

El laboratorio de bacteriología del DLSP, por ser participante de programas de control de calidad externos (Organización Mundial de la Salud, Bélgica, Canadá), dispuso de cepas de referencia (ATCC, y de los Centros Colaboradores) que aseguraron la calidad de las técnicas y en particular aquellas para la valoración de la resistencia a los antibióticos.

A las bacterias remitidas se les determinó su susceptibilidad a los diferentes antibióticos que figuran en las correspondientes tablas de resultados. La metodología empleada tanto para los antibiogramas por disco difusión como para la determinación de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM), así como los puntos de corte para cada fármaco, se ajustaron de acuerdo con las recomendaciones del NCCLS<sup>(17)</sup>. Las CIMs se determinaron por microdilución o por tiras de E-test (A Solna). En algunos casos se incorporaron recomendaciones complementarias:

- A aquellos *Streptococcus pneumoniae* que resultaron resistentes a penicilina ( $\leq 19$  mm) según el tamizado con disco de oxacilina (1 mg), se les determinó la CIM para penicilina (microdilución o E-test), y también para cefotaxime y ceftriaxone, único método aprobado

**Tabla 1.** Aislamientos invasivos de pacientes captados en los tres hospitales-centinela.

	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter spp</i>	Otros Gram positivos	Otros Gram negativos	Total
Hospital Maciel	2	12	54	11	6	-	19	14	4	7	8	4	25	3	13	182
Hospital Pereira Rossell	5	31	11	2	-	5	9	6	2	2	2	4	-	-	3	82
Hospital Paysandú	11	7	4	-	-	1	1	1	-	2	1	2	-	-	5	35
Total	18	50	69	13	6	6	29	21	6	11	11	10	25	3	21	299

para explorar la susceptibilidad a estos dos últimos fármacos. A la totalidad de los aislamientos de líquido cefalorraquídeo, se les estudió la CIM.

- Para *Staphylococcus* se incluyó un disco de oxacilina como marcador de meticilino-resistencia<sup>(18,19)</sup>, se supplementó el medio de Mueller-Hinton con 2% de NaCl y se incubó el cultivo hasta completar 24 horas para *S. aureus* y 48 horas para *Staphylococcus coagulasa negativos*.
- En el caso de *Enterococcus sp.* y su susceptibilidad a la vancomicina, también se realizó una lectura a las 24 horas completas de incubación y otra a las 48 horas, observando con luz trasmisiva el eventual crecimiento de colonias dentro del halo (recomendaciones también validas para E-test).
- Se determinó la CIM por E-test a la totalidad de cepas de *Neisseria meningitidis*. La interpretación de la susceptibilidad a la penicilina se realizó utilizando los cortes previstos por el programa WHONET para *Neisseria gonorrhoeae* por no estar éstos aún establecidos por el NCCLS.
- También se determinó la CIM de una submuestra de *Staphylococcus (aureus y coagulasa negativos)*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter sp.*

## Resultados

En la tabla 1 se presenta el número total de cepas recibidas en el DLSP (n=299). Los aislamientos están distribuidos por géneros/especies e institución de origen. Durante el período estudiado se identificaron 29 géneros/especies bacterianas diferentes, de las cuales 26 se aislaron en el Hospital Maciel y 19 en los hospitales Pereira Rossell y Paysandú.

**Tabla 2.** CIM de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a oxacilina

	<i>Sensible</i>	<i>Intermedia</i>	<i>Resistente</i>
	<0,06 µg/ml	0,12-1,0 µg/ml	≥2,0 µg/ml
Penicilina	0	6	7
Cefotaxime	5	4	4
Ceftriaxone	2	8	1

CIM: concentraciones inhibitorias mínimas

Cincuenta y cuatro por ciento de los aislamientos correspondieron a muestras de infecciones intrahospitalarias. Las enfermedades más frecuentes a las que correspondían los aislamientos, por orden de frecuencia, fueron bacteriemias/sepsis (n= 144), neumonías (n= 51), y meningitis (n= 30), representando 75,3% del total de los casos.

Se confirmó y completó la identificación de 185 de las bacterias remitidas, asegurando que cada cepa tuviera un perfil completo de antibióticos (antibiotipo). La CIM por E-test se determinó en 96 cepas, llegándose a definir la concentración inhibitoria mínima para ocho antibióticos, con 287 determinaciones. La totalidad de las bacterias recibidas fueron incorporadas al banco de cepas de la institución.

Los agentes más relevantes, recuperados de infecciones adquiridas en la comunidad y las contraídas en el hospital que por lo menos reunieron seis representantes del género/especie, serán objeto de análisis por separado.

## *Streptococcus pneumoniae*

En la presente serie, *S. pneumoniae* fue el agente más

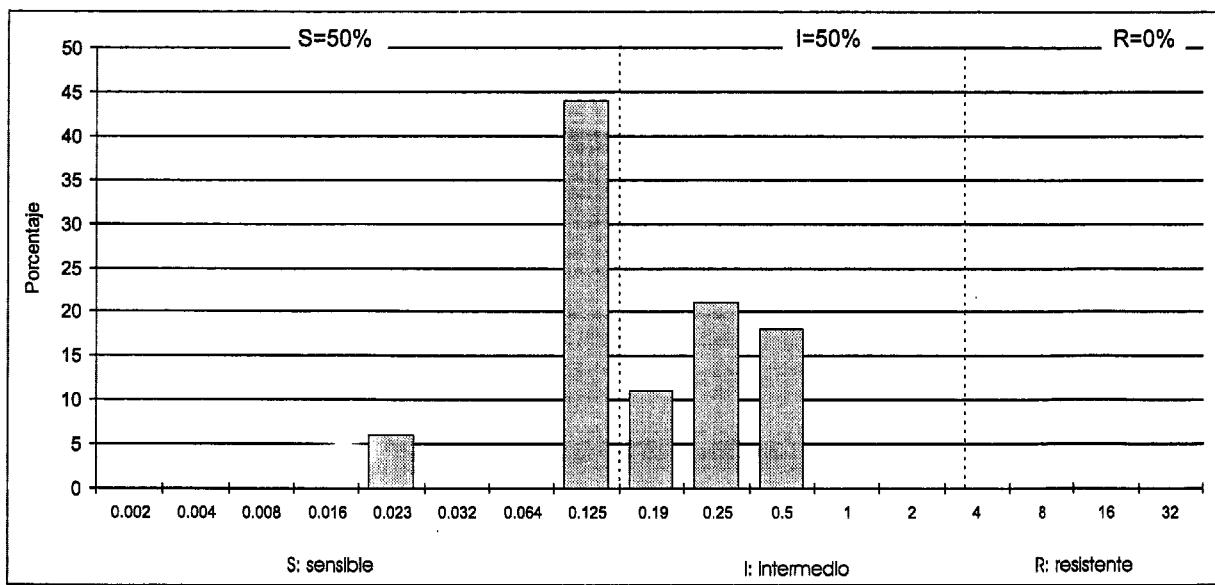


Figura 1. *Neisseria meningitidis*. Penicilina: concentración inhibitoria mínima

frecuentemente aislado de infecciones adquiridas en la comunidad ( $n=50$ ), correspondiendo una única cepa a una infección intrahospitalaria. La resistencia a la penicilina (26%) predominó en los aislamientos de niños, pues sólo una cepa con resistencia intermedia, fue recuperada de las 11 neumococcias de adultos.

En la tabla 2 se observa que todas las cepas resistentes a oxacilina ( $\leq 19$  mm), mostraron resistencia intermedia o absoluta a la penicilina por CIM. Aunque con porcentajes menores, también se comprobó resistencia a cefotaxime y ceftriaxone. En todos los casos las CIM más elevadas correspondieron a aislamientos de hemocultivos o de derrames pleurales de pacientes con neumonía. De los aislamientos que fueron resistentes a penicilina, la mayoría (92%) también fueron resistentes a trimetoprim/sulfametoazol, y de éstos 84% correspondieron al serotipo 14, pertenecientes a un clon que se ha disseminado predominantemente entre la población infantil uruguaya<sup>(20)</sup>.

La resistencia a tetraciclina y al cloranfenicol fue baja (6%), así como la de eritromicina (8%). Todos los aislamientos ensayados fueron sensibles a rifampicina y a vancomicina.

### ***Neisseria meningitidis***

Once de los 22 aislamientos estudiados por CIM, evidenciaron resistencia intermedia a penicilina, pero fueron 100% sensibles a ampicilina, ceftriaxone, cefotaxime y rifampicina. Este último es el fármaco de elección para la profilaxis de contactos con casos de meningitis.

Es de destacar además, el hecho que la mayoría de las cepas consideradas sensibles a penicilina tuvieron CIMs ubicadas muy cerca del punto de corte (figura 1), lo que

obliga a estrechar la vigilancia pues puede estar anunciando una pérdida de susceptibilidad escalonada para éste y otros  $\beta$ -lactámicos.

### ***Staphylococcus sp.***

Durante nuestro estudio se captaron 69 cepas de *S. aureus* recuperadas de compartimentos orgánicos normalmente estériles: 30 correspondieron a infecciones comunitarias y 39 a infecciones hospitalarias. Su comportamiento frente a 16 antibacterianos se midió por disco difusión (tabla 3), incluyendo un disco de oxacilina como marcador de la meticilino-resistencia<sup>(19)</sup>. 27% de las cepas incluidas en el presente estudio fueron resistentes a la meticilina. Todas, excepto dos, provenían de infecciones intrahospitalarias. *S. aureus* meticilino-resistentes deben ser considerados resistentes a todos los  $\beta$ -lactámicos, además de ser multirresistentes. 61% de las cepas meticilino-resistentes fueron únicamente sensibles a vancomicina (figura 2). Las CIMs de vancomicina confirmaron la susceptibilidad a este fármaco de todas las cepas meticilino-resistentes. Las CIMs de rifampicina oscilaron entre 0,006 y 2,0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , coincidiendo con lo registrado por disco-difusión.

*Staphylococcus coagulasa negativa*, además de su creciente relevancia como patógeno intrahospitalario, tienen un importantísimo significado desde el punto de vista epidemiológico por constituir un reservorio de genes de resistencia que pueden ser trasmisibles a otros representantes de la misma o de diferentes especies. En este estudio resultó llamativo el reducido número de aislamientos ( $n=13$ ), lo que no coincide con lo descrito en la

Tabla 3. *Staphylococcus aureus*

Fármaco	Cortes	n	%R	%I	%S
Ampicilina	S≥29	66	94	0	6
Cefotaxime	15-22	62	29	2	69
Penicilina G	S≥29	66	94	0	6
Rifampicina	17-19	66	11	8	82
Ampicilina/sulbactam	12-14	64	27	3	70
Cefalotina	15-17	58	28	2	71
Eritromicina	14-22	69	39	7	54
Amicacina	15-16	61	20	0	80
Oxacilina	11-12	67	27	0	73
Trimetoprim/ sulfametoazol	11-15	68	28	0	72
Tetraciclina	15-18	68	28	0	72
Vancomicina	10-11	68	0	0	100
Ciprofloxacina	16-20	67	27	0	73
Cloranfenicol	13-17	63	21	0	79
Gentamicina	13-14	68	26	0	74
Cefuroxime	15-17	63	29	0	71

literatura, sugiriendo un subdiagnóstico debido a problemas de interpretación de los resultados<sup>(21)</sup>. La resistencia a meticilina (31%) plantea desde ya graves problemas para la elección de terapéuticas antibacterianas, lo que involucra además de los β-lactámicos, a otros grupos de antibióticos a los que también los estafilococos coagulasa negativa son resistentes<sup>(22)</sup>. Las CIMs para vancomicina demostraron que varias cepas aún consideradas sensibles, se acercan al corte (4 µg/ml).

#### *Escherichia coli*

*E. coli* fue el bacilo Gram negativo más frecuentemente aislado de infecciones invasivas (n=29) y el que mostró mayor sensibilidad a los antibacterianos investigados. De los 15 fármacos ensayados, en 7 se comprobó 100% de sensibilidad (tabla 4).

El mayor porcentaje de resistencia se observó frente a la ampicilina (79%). Una conclusión razonable, según Livermore y colaboradores<sup>(23)</sup>, es considerar que todos los aislamientos resistentes a ampicilina (por producción de β-lactamasa TEM) lo son también a cefalotina y cefoperazona, independientemente de su comportamiento "in vitro". Se exceptúa de lo que antecede a las infecciones urinarias, ya que en la orina, se alcanzan altas concentraciones de los fármacos.

Es significativo que en cepas susceptibles a gran variedad de antibióticos, se encontró 7% de resistencia a ciprofloxacina (tabla 4), un fármaco potente y de relativamente reciente aparición. Este fenómeno debe de ser un

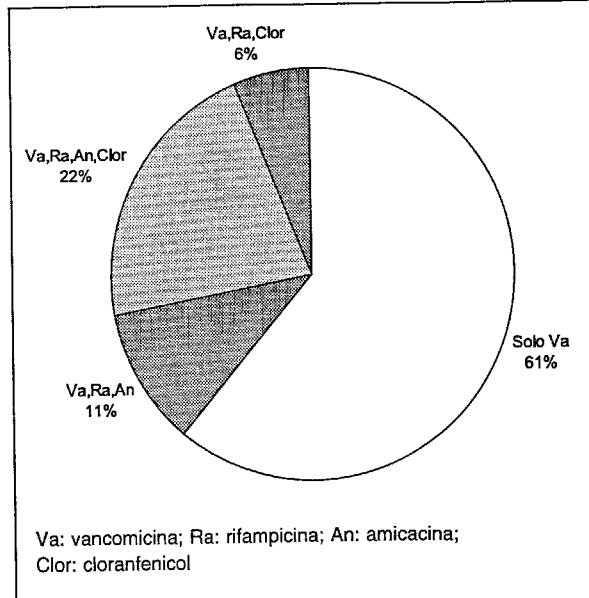


Figura 2. *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA) más multirresistencia.

llamado de atención frente al uso indiscriminado de este fármaco en infecciones, como las urinarias, para cuyo tratamiento existen otras opciones terapéuticas.

#### Otras enterobacterias

Las otras enterobacterias aisladas más frecuentemente fueron *Klebsiella pneumoniae* (n=21), *Enterobacter*

**Tabla 4. *Escherichia coli***

Fármaco	Cortes	n	% R	% I	% S
Ampicilina	14-16	29	76	3	21
Cefotaxime	15-22	29	0	0	100
Ceftriaxone	14-20	25	0	0	100
Ampicilina/sulbactam	12-14	28	14	14	71
Cefalotina	15-17	18	11	6	83
Ceftazidime	15-17	29	0	0	100
Cefoperazona	16-20	27	4	4	93
Imipenem	14-15	29	0	0	100
Amicacina	15-16	29	0	0	100
Trimetoprim/ sulfametoazol	11-15	29	17	0	83
Ciprofloxacina	16-20	29	7	0	93
Cloranfenicol	13-17	27	7	0	93
Polimixina B	9-11	29	0	0	100
Gentamicina	13-14	29	0	0	100
Cefuroxime	15-17	29	0	7	93

**Tabla 5. *Klebsiella pneumoniae***

Fármaco	Cortes	n	% R	% I	% S
Ampicilina	14-16	21	95	0	5
Cefotaxime	15-22	21	33	33	33
Ceftriaxone	14-20	20	40	25	35
Ampicilina/sulbactam	12-14	20	65	5	30
Cefalotina	15-17	19	84	0	16
Ceftazidime	15-17	21	43	5	52
Cefoperazona	16-20	20	55	35	10
Imipenem	14-15	21	0	0	100
Amicacina	15-16	21	19	10	71
Trimetoprim/ sulfametoazol	11-15	21	24	0	76
Ciprofloxacina	16-20	21	5	5	90
Cloranfenicol	13-17	20	45	0	55
Polimixina B	9-11	21	0	0	100
Gentamicina	13-14	21	62	0	38
Cefuroxime	15-17	21	52	14	33

*cloacae* (n=11), *Serratia marcescens* (n=11), y *Klebsiella oxytoca* (n=6). Estas especies fueron recuperadas fundamentalmente de infecciones intrahospitalarias, siendo 100% resistentes a ampicilina, a excepción de *Klebsiella pneumoniae* que fue 5% sensible.

Las cepas productoras de β-lactamasas de origen plasmídico presentan resistencia a cefuroxime y a veces a cefotaxime o ceftriaxone, pero son generalmente sensibles a ceftazidime (tablas 5 a 8). La resistencia a ceftazidime fue más frecuente en *Klebsiella pneumoniae* (tabla 5),

posiblemente porque es el bacilo Gram negativo que sobrevive más tiempo en la piel, con mayores posibilidades de adquirir determinantes de resistencia de otras especies<sup>(24)</sup>.

#### *Enterococcus sp.*

Los enterococos son bacterias comensales, pero infectan frecuentemente a los pacientes hospitalizados, especialmente aquellos con implantes (prótesis, catéteres, etcéte-

**Tabla 6. *Klebsiella oxytoca***

Fármaco	Cortes	n	%R	%I	%S
Ampicilina	14-16	6	100	0	0
Cefotaxime	15-22	6	17	17	67
Ceftriaxone	14-20	6	0	50	50
Ampicilina/sulbactam	12-14	6	50	0	50
Cefalotina	15-17	2	100	0	0
Ceftazidime	15-17	6	33	0	67
Cefoperazona	16-20	5	60	0	40
Imipenem	14-15	5	0	0	100
Amicacina	15-16	6	17	0	83
Trimetoprim/sulfametoazol	11-15	6	33	0	67
Ciprofloxacina	16-20	6	17	33	50
Cloranfenicol	13-17	6	33	0	67
Polimixina B	9-11	6	0	0	100
Gentamicina	13-14	6	50	0	50
Cefuroxime	15-17	6	33	17	50

**Tabla 7. *Enterobacter cloacae***

Fármaco	Cortes	n	% R	% I	% S
Ampicilina	14-16	11	91	9	0
Cefotaxime	15-22	11	18	18	64
Ceftriaxone	14-20	11	18	0	82
Ampicilina/sulbactam	12-14	11	73	18	9
Cefalotina	15-17	9	89	0	11
Ceftazidime	15-17	11	18	0	82
Cefoperazona	16-20	11	18	9	73
Imipenem	14-15	11	0	0	100
Amicacina	15-16	11	0	0	100
Trimetoprim/sulfametoazol	11-15	10	30	0	70
Ciprofloxacina	16-20	11	0	0	100
Cloranfenicol	13-17	11	9	9	82
Polimixina B	9-11	11	0	0	100
Gentamicina	13-14	11	27	0	73
Cefuroxime	15-17	11	36	9	55

ra). En los hospitales terciarios de EE.UU. representan 12% de las infecciones intrahospitalarias y 8% de las formas bacterémicas<sup>(25)</sup> con predominio de *E. faecium* en los servicios de cuidados intensivos<sup>(26)</sup>.

Durante el estudio se les aisló en número reducido (*E. fecalis*), ya que únicamente se estudiaron infecciones sistémicas, y no se incluyeron infecciones urinarias, en las que tienen elevada frecuencia. Los aislamientos fue-

ron 100% sensibles a ampicilina y a vancomicina (tabla 9).

#### *Acinetobacter sp.*

Se asocia a infecciones nosocomiales y desempeña un papel predominante en la neumonía, especialmente en pacientes ventilados en servicios de cuidados intensivos.

Tabla 8. *Serratia marcescens*

Fármaco	Cortes	n	%R	%I	%S
Ampicilina	14-16	11	100	0	0
Cefotaxime	15-22	11	27	0	73
Ceftriaxone	14-20	11	9	27	64
Ampicilina/sulbactam	12-14	11	91	9	0
Cefalotina	15-17	5	100	0	0
Ceftazidime	15-17	11	18	0	82
Cefoperazona	16-20	11	36	18	45
Imipenem	14-15	11	0	0	100
Amicacina	15-16	11	18	27	55
Trimetoprim/sulfametoazol	11-15	11	55	0	45
Ciprofloxacina	16-20	11	18	9	73
Cloranfenicol	13-17	11	73	0	27
Polimixina B	9-11	11	100	0	0
Gentamicina	13-14	11	73	0	27
Cefuroxime	15-17	11	100	0	0

Tabla 9. *Enterococcus faecalis*

Fármaco	Cortes	n	%R	%I	% S
Ampicilina	S≥17	6	0	0	100
Ampicilina/sulbactam	S≥17	6	0	0	100
Tetraciclina	15-18	6	17	0	83
Vancomicina	15-16	6	0	0	100
Ciprofloxacina	16-20	6	17	67	17
Nitrofurantoina	15-16	6	0	0	100
Teicoplanina	11-13	6	0	0	100

Es difícil determinar la frecuencia real de las infecciones por *Acinetobacter*, ya que su aislamiento puede corresponder a una infección o a una simple colonización. Sin embargo estudios rigurosamente controlados le atribuyen una mortalidad de 23% en los grupos de riesgo antes mencionados (27).

En nuestro estudio fue aislado de infecciones sistémicas de pacientes internados en el servicio de cuidados intensivos de uno solo de los hospitales participantes ( $n=25$ ), con una endemia distribuida regularmente a lo largo de todo el período monitorizado.

La identificación de especie plantea dificultades, por lo que no fue realizada, conociéndose que la especie más frecuente es *A.baumannii*. Entre los aislamientos obtenidos no se identificó resistencia a imipenem, ni por disco-

difusión (tabla 10) ni por CIM, pero la literatura describe cepas resistentes (28). Unicamente 48% de las cepas fueron sensibles a ceftazidime y 68% a amicacina. Se sabe que las CIMs de estos antibióticos han ido aumentando en la última década y se han descrito 12 β-lactamasas diferentes (29).

#### *Pseudomonas aeruginosa*

Otro importante patógeno nosocomial es *Pseudomonas aeruginosa*, también relevante por el grado de multirresistencia que suele desarrollar. En este estudio, los aislamientos ( $n=10$ ) no presentaban niveles importantes de resistencia (tabla 11), siendo sólo tres las cepas multirresistentes. Interesa destacar que dos de esas cepas, siendo

**Tabla 10. *Acinetobacter sp.***

Fármaco	Cortes	n	%R	%I	%S
Ampicilina	14-16	23	96	4	0
Cefotaxime	15-22	25	60	32	8
Ceftriaxone	14-20	20	70	25	5
Ampicilina/sulbactam	12-14	22	32	14	55
Ceftazidime	15-17	25	48	4	48
Cefoperazona	16-20	4	50	50	0
Imipenem	14-15	25	0	0	100
Amicacina	15-16	25	12	20	68
Trimetoprim/sulfametoxzazol	11-15	24	71	0	29
Ciprofloxacina	16-20	24	50	0	50
Cloranfenicol	13-17	3	100	0	0
Polimixina B	9-11	23	0	4	96
Gentamicina	13-14	25	36	0	64
Cefuroxime	15-17	24	71	21	8

**Tabla 11. *Pseudomonas aeruginosa***

Fármaco	Cortes	n	%R	%I	%S
Ceftazidime	15-17	10	10	0	90
Cefoperazona	16-20	10	10	10	80
Imipenem	14-15	10	0	0	100
Amicacina	15-16	10	0	0	100
Trimetoprim/sulfametoxzazol	11-15	9	89	11	0
Ciprofloxacina	16-20	10	20	0	80
Polimixina B	9-11	10	0	0	100
Piperacilina	S≥18	10	30	0	70
Gentamicina	13-14	10	30	0	70

sensibles al imipenem por disco difusión (halos de 25 y de 26 mm) tenían CIMs de 8,0 µg/ml, lo que evidencia una resistencia intermedia al fármaco.

## Discusión

Por primera vez en el país fueron integrados y analizados un conjunto de datos sobre la frecuencia de patógenos bacterianos y su resistencia a los antibióticos identificados en tres hospitales complejos de la capital y de una ciudad del interior. La red piloto que funcionó durante siete meses (octubre 1996-abril 1997) no se limitó a la mera sumatoria de información de cada uno de los hospitales involucrados. La confirmación y complementa-

ción de estudios de sensibilidad a los antibióticos de 75% de las cepas referidas al DLSP permitió obtener resultados comparables, contando además con controles de calidad.

En la muestra lograda en los tres hospitales-centinela, se pudo documentar la existencia de diversas especies de bacterias invasivas con resistencia a fármacos de primera elección o con multirresistencia. En esas instituciones, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Serratia* resistentes a ceftazidime fueron aislados de compartimentos normalmente estériles, afectando desde recién nacidos a pacientes de todas las edades. *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* multirresistentes se recuperaron durante los siete meses del estudio. De las bacterias más resistentes ya

descritas en otros países, ningún *E. coli* resistente a ceftazidime, ni *Staphylococcus* o *Enterococcus sp.* resistentes a vancomicina fueron detectados en Uruguay. Sin embargo es de destacar que 27% de los *Staphylococcus aureus* fueron meticilino-resistentes y que 61% de esas cepas fueron únicamente sensibles a vancomicina. En 1996 en Japón<sup>(30)</sup> y en EE.UU. en 1997<sup>(31)</sup>, se aislaron *S.aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina, lo que vendría a invalidar la única opción terapéutica disponible. Este tipo de resistencia en *S.aureus* frecuentemente solo puede detectarse si se induce el mecanismo de resistencia cultivando a las bacterias en placas con 4 µg/ml de vancomicina<sup>(30)</sup>. En caso de identificarse una cepa resistente a vancomicina, el hallazgo debería considerarse como una emergencia sanitaria, de denuncia obligatoria, para así contener su diseminación y establecer pautas para el manejo de los pacientes.

En el presente estudio resultó llamativo el reducido número de *Staphylococcus* coagulasa negativos referidos al DLSP. Siendo integrantes de la flora de piel, la interpretación de su aislamiento a partir de la sangre y de otros compartimentos orgánicos normalmente estériles, constituye actualmente un gran desafío para el microbiólogo<sup>(32)</sup>. Frente a su hallazgo en muestras de pacientes graves, especialmente en aquellos con catéteres intravasculares y neonatos de bajo peso, es imperativo que el bacteriólogo, junto con el clínico, evalúen su significado, ya que no se dispone de marcadores confiables que permitan identificar las cepas patógenas. Se ha tratado de reconocer en esas cepas una mayor capacidad de adherirse a catéteres e implantes, mediante la prueba de producción de limo (*slime test*), pero los resultados no son concluyentes<sup>(33)</sup>. Algunos elementos a tener en cuenta para otorgarle relevancia a su hallazgo son el aislamiento precoz en más de un hemocultivo<sup>(34)</sup>, aislamiento simultáneo de sangre y de catéter, e incubación prolongada (más de 48 horas), para distinguir la pureza del cultivo. De ser factible la especiación, también puede agregar elementos de juicio, ya que la mayoría de las infecciones sistémicas corresponden a *S. epidermidis* y con menor frecuencia a *S. haemolyticus*.

El aumento de la resistencia a la penicilina en *S.pneumoniae* ha llevado a catalogarlo como patógeno reemergente<sup>(35)</sup>. En un estudio realizado en Uruguay entre 1987 y 1992<sup>(36)</sup>, la resistencia de *S.pneumoniae* a penicilina fue 6%. Entre 1994 y 1996, los aislamientos de casos pediátricos mostraron un aumento progresivo de la resistencia a la penicilina, pasando de 24,7% a 40,5%, fundamentalmente en las cepas aisladas de neumonías bacteriémicas<sup>(37)</sup>. Sin embargo durante el mismo período las cepas invasivas de adultos no experimentaron mayores modificaciones en los porcentajes de resistencia (10,5%).

Es causa de alarma el hecho que ciertos patógenos antiguos limitados al ámbito hospitalario se están aislando en la comunidad (*S.aureus* meticilino-resistentes)<sup>(38)</sup>, y viceversa, agentes habituales de infecciones adquiridas en la comunidad están produciendo infecciones intrahospitalarias (*S. pneumoniae*)<sup>(39)</sup>.

Es de destacar que en este estudio-piloto se documentaron endemias intrahospitalarias por bacterias multirresistentes (*S. aureus*, *Acinetobacter*) que plantean trascendentales desafíos. En el caso particular de nuestro país, los trasladados de pacientes críticos de un centro de cuidados intensivos a otro, desconociéndose su calidad de infectados o colonizados por gérmenes multirresistentes, sumado al multiempleo del personal especializado, propician la difusión de cepas con alto grado de resistencia.

Las endemias intrahospitalarias requieren especial atención por generar riesgos para los pacientes y enormes gastos para la asistencia<sup>(40)</sup>. Emori y colaboradores<sup>(41)</sup> estimaron el costo de cada infección entre 3.000 y 5.000 dólares americanos por paciente. Si tomamos en cuenta el número de infecciones intrahospitalarias registradas durante los siete meses del estudio, para los 163 casos significaría un aumento de costos de 652.000 dólares. Al problema económico se agrega la dificultad en el manejo de los pacientes que obliga a emplear fármacos caros y no exentos de toxicidad u otros efectos adversos, con el correspondiente riesgo vital.

En la actualidad no es suficiente lograr el dato cualitativo del antibiograma por disco difusión. Cuando se estudian bacterias invasivas con alta frecuencia de resistencia, se requiere conocer exactamente su CIM para ajustar los tratamientos. También, en algunos casos el comportamiento de algunos fármacos únicamente puede ser determinado por CIM (por ejemplo, cefalosporinas de tercera generación para *S. pneumoniae*), y en otros se necesita atender requisitos técnicos especiales, inducciones o reconocer dependencias.

La emisión de informes involucra también aspectos importantes, por ejemplo, *S.aureus* meticilino-resistentes deben ser informados resistentes a todos los β-lactámicos, independientemente de los resultados por disco difusión. Vista la complejidad de los mecanismos de la resistencia, ningún método por separado (convencional, automatizado o molecular) es suficiente para detectar todos los patrones de resistencia clínicamente relevantes.

Todos deben colaborar para el reconocimiento y control de la resistencia a los antibióticos: clínicos, microbiólogos, epidemiólogos, infectólogos, nurses y administradores de salud. El uso prudente y justificado de los antibióticos por los médicos constituye un pilar fundamental para prevenir la invalidación progresiva de los dife-

rentes fármacos<sup>(42)</sup>. Los recursos terapéuticos se van agotando y ya no están apareciendo otros nuevos con la celeridad que solía ocurrir.

En todos los aspectos mencionados, el Laboratorio Nacional de Salud puede contribuir eficientemente, ya sea realizando algunos estudios a menor costo, promoviendo instancias de discusión entre los especialistas o mejorando el entrenamiento del personal en servicio para optimizar todos los procedimientos (toma de muestras, requisitos de cultivo e identificación, técnicas de antibiograma, emisión de informes con resultados, controles de calidad en cada uno de los aspectos). También es misión del DLSP la realización de estudios de epidemiología molecular que reconozcan los mecanismos involucrados en la resistencia y los factores contribuyentes a la diseminación de variantes resistentes. Es preciso reconocer que todas estas inversiones redundarán evitando mayores gastos asistenciales y fracasos terapéuticos.

Los resultados obtenidos con este estudio cooperativo contribuyeron a proporcionar una visión del estado de la resistencia durante el período estudiado, siendo fundamental su difusión y discusión con los profesionales de la salud.

Apenas se ha comenzado la labor, resulta imperativo continuar esfuerzos conjuntos para organizar y consolidar una red nacional, para cuya eficiencia es necesario fortalecer los laboratorios de diagnóstico bacteriológico, estandarizar las técnicas y establecer programas de control de calidad. Una coordinación y difusión permanente de los datos obtenidos por la red permitiría obtener una visión objetiva y actualizada del fenómeno de la resistencia en nuestro país.

#### Agradecimientos

Al programa FAS del MSP por la financiación parcial del estudio. A los técnicos de cada laboratorio clínico de los hospitales-centinela, responsables de recolectar los datos y conservar los aislamientos: Tec. Sandra Jaurena, Liliana López Mottola y Teresa Manzi.

#### Summary

The emergence of bacterial resistance to different antibiotics poses an alarming problem. At the current situation, for an adequate treatment of patients with severe infections, a vital approach involves the correct identification of the pathogen as well as the study of its pattern of sensitiveness. With this aim in view a pilot experience was carried out with the participation of the laboratories of clinical bacteriology of 3 sentinel-hospitals in collaboration with the Public Health Laboratories Department (PHLD). The laboratories of each hospital recorded all the isolated invasive strains from patients admitted be-

tween October 1996 and April 1997, referred to PHLD along with basic data of patients and bacteria. At PHLD the identification and susceptibility of agents was confirmed or completed. A study was undertaken of 299 invasive strains ascribed to 29 different genera/species of which 54% stemmed from intrahospitalary infection. Gram-negative bacilli were found to prevail. [*E.coli* (29), *Acinetobacter sp.*(25), *K. pneumoniae* (21), *E. cloacae* (11), *S. marcescens* (11), *P. aeruginosa* (10) y *K. oxytoca* (6)]. Practically all the patterns of resistance described by the literature concerned with these species were recorded in those isolates.

The performed monitoring brought out the feasibility of the coordination surveillance actions of antibiotic resistance as well as the convenience of attaining sets of data referred to the subject. It was possible to confirm the decrease of susceptibility of *N. meningitidis* to penicillin (50%) and to confirm the intrahospitalary prevalence as Gram positive bacteria. *S. aureus* was frequent (n = 67) with 27% of strains resistant to meticyllin, most of which were only sensitive to vancomycin. *S. pneumoniae* (n = 50) was the prevalent community pathogen with 26% resistance to penicillin, particularly in the child strain. Neither *Enterococcus* nor *S.aureus* vancomycin-resistant, were detected. The risk of development of such resistance coupled with the progression of resistance of different agents to various drugs, involves a decisive element for the implementation and upkeep of a national monitoring system enabling the recording of trends by the patterns of sensitiveness designed to the early forewarning of drastic changes of susceptibility in different bacterian species.

#### Résumé

La résistance bactérienne aux différents antibiotiques constitue un problème relevant. Actuellement, pour un bon traitement des patients ayant des infections sévères, il s'avère indispensable d'identifier correctement le pathogène et sa sensibilité. Dans ce but, on fait une expérience où ont participé les laboratoires de bactériologie clinique de 3 hôpitaux, en collaboration avec le Département du Laboratoire de la Santé Publique (DLSP). Ces laboratoires ont classé toutes les cèpes envahissantes isolés de patients hospitalisés entre octobre 1996 et avril 1997; ils ont communiqué ces données ainsi que celles du patient et de la bactérie. Au DLSP, on a confirmé ou complété l'identification et la susceptibilité des agents. On a étudié 299 cèpes envahissantes, qui appartiennent à 29 espèces différentes, dont 54% provenaient d'infections intrahospitalières. Les bacilles Gram négatifs ont prédominé [*E.coli* (29); *Acinetobacter sp.* (25); *K. pneumoniae* (21); *E. cloacae* (11) *S. marcescens* (11), *P. ae-*

*ruginosa* (10) et *K. oxytoca* (6)]. Presque tous les patrons de résistance décrits ont été relevés de ces isolements.

Le monitoring réalisé a démontré qu'il est possible de combiner des actions de surveillance de la résistance aux antibiotiques, ainsi que le bénéfice de l'obtention d'information sur ce thème. Il a permis de confirmer la baisse de la sensibilité de *N. meningitidis* à la pénicilline (50%), et de ratifier la présence intra-hospitalière des bactéries Gram positives. *S. aureus* a été fréquent (n=67), avec 27% de cèpes résistantes à la méthycilline, la plupart seulement sensibles à vancomycine. *S. pneumoniae* (n=50) a été le pathogène communautaire dominant, à 26% de résistance à la pénicilline, surtout aux cèpes infantiles. On ne voit pas de *Enterococcus* ni *S. aureus* résistants à la vancomycine. Le risque de présence de cette résistance et la progression de la résistance des différents agents aux drogues, constitue un élément déterminant pour mettre à point un système national de monitoring, qui permette de capter les tendances des rangs de sensibilité, et qui prévienne de manière précoce les changements brusques du spectre de susceptibilité des différentes bactéries.

## Bibliografía

1. **Hortal M.** Resistencia a los antibióticos: una preocupación mundial. Dirección Promoción de la Salud. Dirección General de la Salud. MSP. Montevideo: Farmanuario 95, 1995.
2. **Tomasz A.** Multiple-antibiotic-resistant pathogenic bacteria. *N Engl J Med* 1994; 330: 1247-51.
3. **Stelling JM, O'Brien TF.** Surveillance of antimicrobial resistance: the WHONET program. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (suppl 1): 157-68.
4. **Segal-Maurer S, Urban C, Rahal JJ.** Current perspectives on multidrug-resistant bacteria. *Infect Dis Clin North Am* 1966; 41: 1-71.
5. **Centers for Disease Control.** National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992; 41: 1-71.
6. **Appelbaum PC.** Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An overview. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 77-83.
7. **Pisano A, Pérez G, Hortal M, Giordano P.** Meningitis caused by *Neisseria meningitidis* C relatively resistant to penicillin and ampicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 643.
8. **Muñoz R, Coffey TJ, Daniels M, et al.** Intercontinental spread of multiresistant clone of serotype 23F *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1991; 164: 302-6.
9. **McDonald LC, Kuehnert MJ, Tenover FC, Jarvis WR.** Vancomycin-resistant enterococci outside the health-care setting: prevalence, sources, and public health implications. *Emerg Inf Dis* 1997; 3: 311-8.
10. **Boyle JF, Soumakis SA, Rendo A, et al.** Epidemiologic analysis and genotypic characterization of a nosocomial outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1280-5.
11. **Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, Di Tore V, Patel K.** Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1020-5.
12. **Hospital Infection Control Practices Advisory Committee.** Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 105-13.
13. **World Health Organization.** The WHO network on antimicrobial resistance monitoring. *Weekly Epid Rec* 1996; 71: 185-7.
14. **Villalba SR, Noceti C.** Tipos de establecimientos de atención médica del Ministerio de Salud Pública (MSP). Niveles de complejidad. 2a. ed. Montevideo: MSP, 1989.
15. **World Health Organization.** Guidelines for antimicrobial susceptibility testing for intermediate-level laboratories in countries with limited resources. WHO 1995; (Technical Report Series n° 850).
16. **Murray PR, Baron J, Pfaffer MA, Tenover FC, Yolken RH.** Manual of Clinical Microbiology. 6th edition. Washington: ASM Press, 1995.
17. **NCCLS.** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Sixth Informational Supplement. 1995; 15: 4.
18. **Musser JM.** Molecular population genetics analysis of emerged pathogens: selected insights. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 1-17.
19. **Ayliffe GAJ.** Recommendations for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). WHO, 1996: 1-28.
20. **Camou T, Hortal M, Severina E, Tomasz A.** The apparent import of penicillin-resistant capsular type 14 Spanish/French clone of *Streptococcus pneumoniae* into Uruguay in the early 1990s. *Microbial Drug Res.* (En prensa) 1998.
21. **Kloos WE, Bannerman TL.** Update on clinical significance of coagulase negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 117-40.
22. **Golstein FW, Control A, Sieffer A, Acer JF.** Percentages and distribution of teicoplanin and vancomycin-resistant strains of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 899-900.
23. **Livermore DM.** Activity of sulbactam combinations against *E. coli* isolates with known amounts of TEM 1 β-lactamase. *J Antimicrob Chemoter* 1992; 29: 219-32.
24. **Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A et al.** Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet* 1987; 2: 302-6.
25. **Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP.** Major trends in microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991; 91 (3B): 72S-75S.
26. **Boyle JF, Soumakis SA, Rendo A, et al.** Epidemiologic analysis and genotypic characterization of a nosocomial outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1280-5.

27. Kaul R, Burt JA, Cork L, et al. Investigation of a multiyear multiple critical care unit outbreak due to relatively drug-sensitive *Acinetobacter baumannii*: risk factors and attributable mortality. *J Infect Dis* 1996; 174: 1279-87.
28. Paton RH, Miles RS, Hood J, Amyes SGB.  $\beta$ -lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 1993; 2: 81-8.
29. Hood J, Amyes SGB. The chromosomal  $\beta$ -lactamase of the genus *Acinetobacter*: enzymes which challenge our imagination. In: Towner KJ, Bergoghe-Berszin E, Fewson CA. *The biology of Acinetobacter*. New York: Plenum 1991; 117-32.
30. Center for Disease Control. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin. Japan. *MMWR* 1996; 46: 624-6.
31. Center for Disease Control: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. United States. *MMWR* 1997; 46: 764-6.
32. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infections. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 3B): S72-S75.
33. Fleer A, Verho J. An evaluation of the role of surface hydrofobicity and extracellular slime in the pathogenesis of foreign-body related infections due to coagulase-negative *Staphylococcus*. *J Invest Surg* 1989; 2: 391-9.
34. Acher GL. Coagulase negative staphylococci in blood cultures: a clinicians dilemma. *Infect Control* 1985; 6: 477-8.
35. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Enfermedades infecciosas nuevas, emergentes y reemergentes. Conclusiones reuniones XXXVIII y XLVII. Washington: OPS-OMS, 1995.
36. Hortal M, Palacio R, Camou T, Mogdasy C. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* strains from Uruguay. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 542-3.
37. Hortal M, The Pneumococcus Study Group. Capsular type distribution and susceptibility to antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* clinical strains isolated from Uruguayan children with systemic infections. *Microbial Drug Res* 1997; 3: 159-63.
38. Saravoltz LD, Pohlad DJ, Arking LM. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a new source of nosocomial outbreaks. *Ann Int Med* 1982; 97: 325-9.
39. Pallares R, Liñares J, Vadielo H et al. Resistance to penicillin and cephalosporins and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333: 474-82.
40. Methar S, Drabu YJ, Mayet F. Expenses incurred during five week epidemic methicillin resistant *Staphylococcus* outbreak. *J Hosp Infect* 1989; 13: 199-203.
41. Emori TG, Gaynes J. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 428-42.
42. Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs: a worldwide calamity. *Ann Intern Med* 1993; 118: 557-61.

## RED NACIONAL DE INFORMACION MEDICA EN CANCER

### La incorporación a la RED es:

- gratuita para instituciones y organismos estatales
- con bajo costo para organizaciones con o sin fines de lucro, asociaciones profesionales y sociedades científicas

### Permite:

conexión las 24 hs. desde el lugar de trabajo  
información en tiempo real  
facilidad de acceso y utilización

Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer  
Centro de Documentación e Información en Cáncer (CDIC)  
Tels: 4020807 4020809 e-mail: cdic@urucan.org.uy

COMISIÓN  
HONORARIA DE LUCHA  
CONTRA EL CÁNCER

