


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

CEDOFB



04533

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield. Above the knight is a crown. The seal is surrounded by Latin text: "CONSPICUA + CAROLINA ACADEMIA GOAETEMALENSIS INTER CETERAS ORBIS".

**DETERMINACION DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA  
EN BACTERIAS ASOCIADAS CON  
INFECCION RESPIRATORIA AGUDA**

MAGDA JUDITH CHAVEZ ESCANDON

Guatemala, Junio de 1989

QB0321  
0.3

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

Informe de Tesis

DETERMINACION DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA  
EN BACTERIAS ASOCIADAS CON INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

Presentado por

MAGDA JUDITH CHAVEZ ESCANDON

Para Optar al Título de

QUIMICO BIOLOGO

Guatemala, Junio de 1989

JUNTA DIRECTIVA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA  
UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA

|               |                                      |
|---------------|--------------------------------------|
| Decano        | Dr. FEDERICO ADOLFO RICHTER MARTINEZ |
| Secretario    | Lic. OSCAR MANUEL COBAR PINTO        |
| Vocal Primero | Licda. CLEMENCIA GALVEZ DE AVILA     |
| Vocal Segundo | Lic. SERGIO DOMINGO ORTIZ MARTINEZ   |
| Vocal Tercero | Lic. JAIME ROBERTO GOMEZ RALON       |
| Vocal Cuarto  | Br. TAMARA ILEANA VELASQUEZ PORTA    |
| Vocal Quinto  | Br. JAVIER AUDINI HERNANDEZ RAMOS    |

## DEDICO ESTE ACTO DE GRADUACION

A DIOS

A MIS PADRES

Luis Vicente Chávez de León  
Magda Escandón de Chávez

A MI HIJA

Gabriela María Chávez Escandón

A MIS HERMANAS

Lisbeth Ma. Chávez de Schwartz  
Beatriz Chávez de Savage

A MIS ABUELAS

Emma Enriquez vda. de Escandón (q.e.p.d.)  
Beatriz Chávez Anzorena (q.e.p.d.)

A MIS TIAS

Hermanas Chávez Anzorena

A

Ing. José Manuel Samayoa  
Licda. Geraldina de Samayoa

Revdo. Salvador Rojas

Familia Pacheco Rodríguez

Familia Martín Escandón

DEDICO ESTA TESIS

A GUATEMALA

A LA UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA

A LA FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

A MIS MAESTROS Y AMIGOS Licda. Heidi Logemann

Lic. Jorge García

A MIS AMIGOS

Patty Maldonado de García

Gladys González

Víctor Hugo Hunter

A

César Arocha Hernández

## MI AGRADECIMIENTO

A Nutrición, Infección e Inmunología  
División de Nutrición y Salud  
Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá

A Dr. José Ramiro Cruz  
Licda. Florida Alma Cano  
Licda. Olga Torres de Matute  
Ing. Mario Melgar  
Dra. Gilda Pareja  
Licda. Patricia Luna  
Sr. Carlos Guillermo  
Sr. Salvador Ruiz  
Srita. Teresita Véliz  
Sra. Aury Díaz de Lepe  
Sr. Luis Rodríguez  
Sra. Silvia Muralles  
Sra. Mérida de Tena

Por sus valiosos aportes en la realización  
de la presente investigación

A Familia Espinosa  
Josefina de Palmieri  
Yolanda de Pérez  
María de Loessner  
Madre Teresita

Licda. Blanca Samayoa  
Lic. Rafael Elgueta

Margarita Arocha Hernández

Por su incondicional apoyo

# INDICE

|  |    |
|--|----|
| I. RESUMEN                                       | 1  |
| II. INTRODUCCION                                 | 2  |
| III. ANTECEDENTES                                | 3  |
| 1. Infección Respiratoria Aguda                  | 3  |
| 1.1 Epidemiología                                | 3  |
| 1.2 Etiología y Diagnóstico                      | 5  |
| 1.3 Tratamiento                                  | 7  |
| 2. Sustancias Antimicrobianas                    | 8  |
| 2.1 Definición                                   | 8  |
| 2.2 Descubrimiento y Producción                  | 8  |
| 2.3 Clasificación                                | 9  |
| 2.4 Propiedades Generales                        | 10 |
| 2.5 Desarrollo de Resistencia Antimicrobiana     | 10 |
| 2.5.1 Definición                                 | 10 |
| 2.5.2 Mecanismos de Resistencia                  | 11 |
| 2.5.3 Evidencia Epidemiológica                   | 13 |
| 2.5.4 Importancia del Surgimiento de Resistencia | 17 |
| 2.5.5 Métodos para la Detección de Resistencia   | 19 |
| 3. Uso de Antibióticos en Guatemala              | 21 |
| IV. JUSTIFICACIONES                              | 23 |
| V. OBJETIVOS                                     | 24 |
| VI. HIPOTESIS                                    | 25 |
| VII. MATERIALES Y METODOS                        | 26 |
| VIII. RESULTADOS                                 | 38 |
| IX. DISCUSION DE RESULTADOS                      | 42 |
| X. CONCLUSIONES                                  | 47 |
| XI. RECOMENDACIONES                              | 48 |
| XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS                  | 50 |
| XIII. ANEXO                                      |    |

## I. RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue evaluar la sensibilidad de bacterias del tracto respiratorio a antibióticos usados frecuentemente como tratamiento en Infección Respiratoria Aguda (IRA), y determinar si existe correlación entre el consumo de antibióticos a nivel nacional en Guatemala y los patrones de susceptibilidad a los mismos.

Se ensayaron nueve antibióticos en 60 cepas de *Streptococcus pneumoniae*, 21 de *Streptococcus pyogenes* y 65 de *Haemophilus influenzae* aisladas de cultivos orofaríngeos en niños de 1 a 5 años con sintomatología de IRA, residentes de un área marginal de la ciudad de Guatemala. La susceptibilidad a los antibióticos se determinó por los métodos de Bauer & Kirby y Concentración Inhibitoria Mínima, utilizándose para ello Penicilina, Ampicilina, Cefamandole, Clindamicina, Cloranfenicol, Eritromicina, Lincomicina, Tetraciclina y Trimetoprim-Sulfametoxazole.

Los resultados demuestran que para cada microorganismo existen porcentajes significativos de cepas con sensibilidad intermedia o resistentes a los antibióticos ensayados. Así mismo, se presenta una tendencia en que a mayor uso de los antibióticos, la resistencia a ellos aumenta. Por ello, previo al establecimiento de un tratamiento debe realizarse el diagnóstico bacteriológico y su susceptibilidad antimicrobiana, evitándose el uso inadecuado e indiscriminado de dichos quimioterapéuticos; siendo recomendable la vigilancia epidemiológica a este respecto



## II. INTRODUCCION

A partir de la decada de los años 1930 se inició la era moderna de la quimioterapia con el descubrimiento, purificación y producción en gran escala de diversos antibióticos, los cuales siguen siendo la principal arma con que se cuenta contra diversas enfermedades infecciosas.

Sin embargo, su uso, en algunos casos indiscriminado por las ventajas que ofrece, ha sido un factor determinante en la aparición de microorganismos resistentes a sus efectos inhibitorios, con los problemas y consecuencias que esta limitación implica en la práctica clínica.

En Guatemala, donde las leyes que rigen el uso de los antibióticos no se cumplen satisfactoriamente, no existen estudios de referencia que permitan conocer la situación en cuanto a la susceptibilidad bacteriana a los antibióticos de uso en el país.

El presente estudio evaluó en forma cualitativa y cuantitativa dicha situación en bacterias patógenas causantes de Infección Respiratoria Aguda (IRA), a nueve antibióticos utilizados como tratamiento de dichas infecciones. Las cepas ensayadas fueron aisladas de niños de uno a cinco años de edad, residentes de la Colonia "El Limón" zona 18 de la ciudad capital quienes presentaban sintomatología de IRA. En esta forma se puede establecer cuáles drogas antibacterianas son de elección en nuestro país para estos problemas de salud.

### III. ANTECEDENTES

#### 1. Infección Respiratoria Aguda

Las vías respiratorias que se extienden desde la nariz hasta los alveolos pulmonares incluyendo el oído medio, pueden en determinado momento enfrentarse a uno o varios microorganismos patógenos o potencialmente patógenos que invadan y colonicen las mucosas, o en el caso de microorganismos oportunistas presentes en la microbiota del tracto respiratorio superior, que éstos proliferen y causen una Infección Respiratoria Aguda (IRA) (1).

Las IRA conjuntamente con enfermedades diarréicas y malnutrición proteico-calórica, constituyen las "tres grandes causas" de muerte en niños del Tercer Mundo (2).

Sin embargo, hasta hace muy poco sólo se daba importancia a las clásicas enfermedades parasitarias de las regiones tropicales sin prestarle mayor atención a las infecciones respiratorias, enfermedades con mortalidad y morbilidad elevadas y difíciles de controlar (3).

##### 1.1 Epidemiología

La mortalidad por IRA es un índice de las severas manifestaciones de estas enfermedades. La muerte en niños puede deberse a neumonías, bronquiolitis, bronconeumonía o laringitis obstructiva. Frecuentemente son parte de un círculo de malnutrición, episodios repetidos de diarrea e infecciones respiratorias (2).

En muchos países de Africa, Asia y América Latina cerca del 50 por ciento de todas las muertes ocurren en niños menores de 5 años, de las cuales un cuarto o un tercio son debidas a IRA (2).

Existe marcada diferencia en mortalidad relacionada con IRA en países desarrollados y en desarrollo. Por ejemplo, la tasa de muertes por neumonía e influenza en niños de 1 a 4 años de edad durante 1979-81 fue

de 0.7 en Francia, de 1.1 en Holanda, mientras que en Guatemala fue de 251 por cada 100,000 niños (2).

Los reportes obtenidos en Centro América por la OMS indican que el porcentaje total de causa de defunción correspondiente a IRA es de 13.6 por ciento, aparentemente el más alto en todo el mundo. El total de la mortalidad por IRA constituye el 6.3 por ciento del total de defunciones por diversas causas. Produce gran preocupación la mortalidad por IRA entre los muy jóvenes y los ancianos (3).

Sin duda, el aspecto más notable de la información es la diferencia "Norte-Sur" observada en todas las tasas de mortalidad notificadas. En Centro América, la tasa de mortalidad es 10 a 15 veces más alta que en Norte América, observándose tendencias similares en otras partes del mundo al comparar países en desarrollo y desarrollados. Por ejemplo, por cada 10,000 niños menores de 5 años en 1978 murieron de IRA, 1 en Norte América, 6 en el Caribe y 31 en América Latina, en comparación con 6, 21 y 57 respectivamente notificados 10 años antes. Esto define que en el período estudiado, el riesgo de morir por IRA en América Latina en relación con el mismo riesgo en Norte América, aumentó de 9.5 a 31 para niños menores de 5 años (3).

Las cifras relativas a la morbilidad son más difíciles de obtener, pues las enfermedades respiratorias varían bastante en cuanto a gravedad, nivel socioeconómico del país, prestación adecuada de atención primaria de salud, creencias culturales básicas y otros factores que influyen en la morbilidad de un país (3).

Mata informó sobre la incidencia de varias enfermedades en un grupo indígena de 45 niños en el Valle de Santa María Cauqué en Guatemala, quienes fueron seguidos desde su nacimiento hasta la edad de 3 años. Las enfermedades diarreicas fueron la causa del 43 por ciento de casos reconocidos como enfermedad, seguidas de las infecciones respiratorias agudas con un 35 por ciento. Durante los tres años los niños tuvieron 853 episodios de infecciones respiratorias con 6.44 crisis anuales por niño. Predominaron las infecciones de las vías altas, bronconeumonías y bronquitis graves, representando el 17 por ciento de todas las enfermedades. Cuando los casos fueron analizados por edades, tanto las diarreas como las bronconeumonías habían tenido sus grados máximos al final del segundo año. Es interesante notar que hasta la edad de 6 meses, las infecciones de las vías respiratorias altas parecían tener más incidencia en los niños con menor peso al na

cer. Mata informó que cada episodio de IRA tuvo una duración de 7 u 8 días, y teniendo en cuenta que cada niño tuvo 6 episodios anuales, se puede estimar el tiempo que el niño está enfermo por IRA, y a partir de allí, calcular el gravamen de enfermedad de la comunidad (3).

Estas observaciones demuestran la importancia de IRA en los países en desarrollo como lo es Guatemala y enfatizan que mediante un control adecuado de ellas se podrá obtener una reducción en la mortalidad de pre-escolares (3).

## 1.2 Etiología y diagnóstico

La etiología de IRA en infantes y niños pequeños está asociada principalmente con agentes virales como el virus sincitial respiratorio, adenovirus, virus influenza y parainfluenza y picornavirus. Entre los microorganismos bacterianos relacionados a IRA se encuentran *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y algunos otros bacilos Gram negativo (1,2,4,5,6).

Estos agentes tienen diferentes patrones epidemiológicos de acuerdo a las edades y, frecuentemente, están asociadas a síndromes específicos. Sin embargo, el mismo síndrome puede estar causado por agentes diferentes o el mismo agente puede causar síndromes diferentes, como lo son neumonía, bronquiolitis, bronquitis y otros (2).

Un porcentaje significativo de infecciones respiratorias virales son causa de IRA severas las cuales pueden terminar en muerte, o están complicadas por infecciones bacterianas sobreagregadas. Existe una tendencia a subestimar la importancia de la invasión múltiple, aunque es bien conocido que infecciones bacterianas secundarias son frecuentes en infecciones respiratorias virales, pues éstas parecen actuar como supresoras de las defensas antibacterianas respiratorias (2).

Las infecciones bacterianas como invasoras primarias o secundarias del tracto respiratorio parecen ser muy prevalentes en países en desarrollo, siendo esto favorecido por aspectos como malnutrición, inmunizaciones insuficientes, niveles educacionales bajos y hábitos higiénicos y condiciones sanitarias pobres (2).

La garganta y la nasofaringe están colonizadas por varias especies bacterianas. Los mecanismos por los cuales algunos de esos microorganismos pueden tornarse invasivos y causar infección y enfermedad no son

bien conocidos. Sin embargo, se ha encontrado que el estado nutricional e infecciones respiratorias virales juegan un papel importante en la invasión por *Streptococcus pneumoniae* y otros microorganismos potencialmente patógenos presentes en la orofaringe (1,2,7).

Aunque los aspectos clínicos son a veces tan característicos que puede formularse el diagnóstico con bastante seguridad, éste puede ser fuente de controversia: Es una infección de origen viral o bacteriano? Cómo saber si el microorganismo aislado en un cultivo es el causante de la patología o sólo está siendo portado por el paciente? Necesita realmente un cultivo el paciente? Debe comenzarse la antibiótico-terapia antes de obtener el resultado del cultivo? ... Así pues, el principal problema será la determinación del agente causante de la infección y, de acuerdo a ello, elegir el tratamiento adecuado (1,3,5).

Para poder determinar si el origen de la infección respiratoria es bacteriano o no, una ayuda diagnóstica valiosa es la realización de un cultivo orofaríngeo. La interpretación de los resultados obtenidos depende del agente recuperado, la edad del paciente, la sintomatología y de la calidad de la muestra (3,8).

De los posibles agentes bacterianos causantes de IRA *Streptococcus pneumoniae* es comúnmente encontrado en el tracto respiratorio de personas sanas. Provoca neumonía en presencia de otros factores predisponentes. Es responsable principal de neumonías adquiridas en la comunidad (80% de neumonías bacterianas no hospitalarias), y es una causa común de meningitis, otitis media y bacteremia en infantes y niños (4,8). Produce enfermedad por su capacidad de multiplicarse en los tejidos, aunado a factores predisponentes (obstrucción bronquial, infecciones previas sobre todo virales, alteración mucociliar y otros). Es, así mismo, causante de otras infecciones como conjuntivitis, sinusitis, mastoiditis y endocarditis, en donde el foco de la infección puede ser una infección del tracto respiratorio (8). *Streptococcus pyogenes* es una causa común de faringitis aguda, lo cual es de suma importancia pues pueden darse complicaciones como lesiones supurativas en órganos cercanos (adenitis cervical, otitis media, mastoiditis, abscesos periamigdalinos, neumonía) o presentarse secuelas graves (fiebre reumática y/o glomerulonefritis aguda), por lo que constituye un problema mundial de salud y económico muy importante. La facultad invasora de este microorganismo está relacionada

con propiedades antifagocíticas de la proteína M de la cápsula y el ácido hialurónico (8,9,10). *Haemophilus influenzae* es uno de los tres agentes más comunes causantes de neumonía, epiglotitis y meningitis sobre todo en niños menores de tres años. Es causa también de nasofaringitis, sinusitis, otitis media, laringitis y otras infecciones (9,10). Ambos, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pyogenes* también han sido aislados del tracto respiratorio de personas sanas (8,10).

### 1.3 Tratamiento

Habiéndose determinado que el agente responsable de una IRA es bacteriano, el manejo eficiente incluye la administración de antimicrobianos como un componente en la estrategia del control de mortalidad causada por IRA (2).

Sin embargo, el uso indiscriminado de antibióticos es frecuente en países en desarrollo en donde los niños con infecciones respiratorias leves o de origen viral son inapropiadamente tratados con antibióticos, mientras que, por otro lado, la mayoría de muertes en niños con IRA ocurren en aquellos con neumonías bacterianas que no reciben el antibiótico adecuado o lo reciben tardíamente, por lo que es necesario establecer estrategias claras para el uso adecuado de antibiótico-terapia en IRA (2).

El antibiótico a usar depende no sólo del agente implicado sino de otros aspectos como lo son la edad del paciente, si éste es alérgico a determinada droga, la severidad de IRA y si el paciente es ambulatorio u hospitalario (2,12).

Los antibióticos usados tradicionalmente han sido penicilina en el caso de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* y ampicilina en el caso de *Haemophilus influenzae*, pues estos microorganismos han sido considerados "universalmente" susceptibles a dichos antibióticos (11-15).

Otros antibióticos utilizados en el tratamiento de infecciones respiratorias son eritromicina, tetraciclina, clindamicina/lincomicina, clo-ranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazole, amoxicilina, oxacilina y otros (16).

Cada país posee sus respectivos protocolos de tratamiento. En Guatemala los tratamientos de primera línea son penicilina, ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazole (12).

Otro aspecto importante en lo que a selección de un tratamiento se refiere, es la aparición a nivel mundial de cepas resistentes o con sensi-

bilidad disminuída a los tratamientos antibacterianos de primera línea, lo cual dificulta el tratamiento y aumenta su costo, por lo que se establece la necesidad de determinar la susceptibilidad a los diferentes antibióticos del microorganismo aislado como responsable de IRA, previo a elegir el tratamiento (2).

## 2. Sustancias antimicrobianas

### 2.1 Definición

Toda sustancia química que se utiliza para el tratamiento de enfermedades causadas por agentes infecciosos se le denomina agente quimioterapéutico. Muchas de estas sustancias son obtenidas de plantas, animales o microorganismos (16).

En términos generales, las sustancias quimioterapéuticas antimicrobianas producidas por microorganismos de diversas especies (bacterias y hongos), los cuales reprimen la proliferación de otros microorganismos, y en muchos casos los destruyen, se conocen con el nombre de "antibióticos" diferenciándose así de los sintetizados artificialmente (16).

A partir de los últimos años del siglo XIX y principalmente durante el siglo XX, muchas sustancias antimicrobianas han sido aisladas pero la mayoría son demasiado tóxicas para su uso clínico. Sin embargo, existe una serie de antimicrobianos útiles en el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas (16).

Las sustancias antibacterianas además de las características inherentes a cualquier fármaco deben poseer actividad selectiva y eficaz, ser bactericidas y no únicamente bacteriostáticas, no deben inducir resistencia al medicamento, no ser afectadas por la acción de líquidos y compuestos orgánicos (exudados, proteínas plasmáticas, enzimas tisulares), su absorción, distribución, destino y excreción deben ser tales que permitan alcanzar rápidamente y mantener por cierto tiempo, concentraciones bactericidas en la sangre, tejidos y líquidos corporales, y por último, no deben provocar lesiones renales (10).

### 2.2 Descubrimiento y producción

La idea, y aún el intento de usar sustancias derivadas de un organismo vivo para destruir a otro (antibiósis) son casi tan antiguas como la ciencia de la Microbiología. Así mismo, la aplicación de terapia

con antibióticos sin ser reconocida como tal, es también considerablemente antigua. A través de los siglos se encuentra en la literatura médica de diversos pueblos, numerosas descripciones de los resultados favorables obtenidos en ciertas infecciones localizadas con la aplicación de tierra y plantas diversas, muchas de las cuales eran, probablemente, fuente de mohos y bacterias productoras de antibióticos (16).

Aunque en 1908 ya se había obtenido la sulfonamida, y en 1919 se demostró su acción terapéutica en ratones con infección estreptocócica, la aplicación masiva de la sulfonamida se inició hasta la década de 1930, y con ello, la era moderna de la quimioterapia (18).

Se lograron nuevos avances cuando Alexander Fleming en 1929 señaló la acción bactericida del hongo *Penicillium notatum*, y Dubos en 1939 descubrió una sustancia fuertemente inhibidora del desarrollo de microorganismos patógenos en el *Bacillus brevis* (18).

Para 1940 se sintetizaron una serie de derivados de la sulfonamida con gran actividad contra diferentes microorganismos, convirtiéndose en los primeros antibióticos de marca comercial producidos industrialmente a gran escala y reconocidos como la mejor arma para controlar infecciones bacterianas sistémicas que de otra forma hubiesen sido fatales para el paciente (9,17-19,23,26). Ese mismo año, Chain y Florey demostraron que la penicilina descubierta por Fleming podía ser también una sustancia quimioterapéutica efectiva (9).

Durante los años siguientes las investigaciones sobre quimioterapéuticos antimicrobianos giraron alrededor de sustancias de origen microbiano (a excepción de las sulfonamidas). Subsecuentemente, muchas sustancias antibacterianas fueron sintetizadas químicamente. En los últimos años, por modificaciones químicas de las moléculas se han desarrollado nuevas y más eficaces drogas antimicrobianas (9).

### 2.3 Clasificación de sustancias antimicrobianas

Los agentes antimicrobianos presentan considerables diferencias en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas. De acuerdo a ello pueden ser clasificados según varios criterios. La clasificación utilizada en la presente investigación se basa en la composición química de los diferentes agentes antimicrobianos que serán llamados en forma general ANTIBIOTICOS (Cuadro # 1, anexo).



## 2.4 Propiedades generales de los antibióticos a ensayar

Dependiendo de sus propiedades físicas y químicas, los diversos antibióticos poseen características farmacológicas específicas como lo son su espectro y mecanismo de acción y la forma en que diversos microorganismos pueden desarrollar resistencia a ellos. En el Cuadro # 2 (anexo) se presentan las características de los antibióticos a ensayar en esta investigación.

## 2.5 Desarrollo de resistencia a antimicrobianos

### 2.5.1 Definición

A partir del descubrimiento y producción de los primeros antibióticos, desafortunadamente no transcurrió mucho tiempo para que algunos microorganismos desarrollaran la capacidad para evadir el efecto antimicrobiano y continuar reproduciéndose y provocando infección en el huésped a pesar de enfrentarse con el antibiótico; fenómeno que se denominó "Resistencia Antimicrobiana" (R) y el microorganismo que la presenta se dice que es "Resistente" al antibiótico en cuestión (23).

La definición de resistencia bacteriana a antibióticos es relativa y frecuentemente arbitraria. Un criterio absoluto de resistencia es la falla de la respuesta clínica a la terapia con un determinado antibiótico. Sin embargo, es difícil definir "falla" pues se dan muchas variables que afectan la respuesta clínica. Pocos son los estudios clínicos en enfermedades infecciosas que correlacionen las medidas de susceptibilidad *in vitro* con la respuesta clínica a la terapia (23).

El resultado de un test de susceptibilidad a uno o más antibióticos de una bacteria cualquiera es una clasificación del microorganismo en dos o más categorías de susceptibilidad. El sistema más simple contempla sólo microorganismos susceptibles y resistentes, lo cual ofrece ventajas estadísticas para propósitos epidemiológicos pero no para propósitos clínicos, por lo que es mejor adoptar una clasificación de tres categorías, siendo de suma importancia la comprensión de la definición exacta y el significado clínico de cada categoría. La Organización Mundial de la Salud estableció las siguientes definiciones (85):

a. Microorganismo Susceptible:

Un microorganismo es considerado "susceptible" a un antibiótico cuando la infección que causa responde al tratamiento con dicha droga a la dosis recomendada.

b. Microorganismo Intermedio:

Un microorganismo es considerado "intermedio" cuando la infección que provoca responde a una dosis inusualmente alta o cuando el microorganismo se localiza en un área corporal donde la droga en cuestión se concentra (orina, bilis, lumen intestinal, aplicación local).

c. Microorganismo Resistente:

Este término implica que el microorganismo causante de la infección no responde al antibiótico administrado, independientemente de la dosis y/o localización de la infección.

#### 2.5.2 Mecanismos de resistencia

Las bacterias pueden lograr R a diferentes antibióticos por mutación cromosómica, recombinación o adquisición de plásmidos o transposones. Una vez una mutación ocurre, el cromosoma mutante puede transferirse por "transformación", "transducción" o "conjugación" (Glosario, anexo). Se requieren series múltiples de mutaciones secuenciales para producir R a antibióticos de uso común como la penicilina; sin embargo, no por ello dejan de ser clínicamente importantes. La mayoría de R a antibióticos de significado clínico es determinada por la adquisición de un plásmido factor-R, encontrándose que hay diversas especies de bacterias que alojan tipos característicos de plásmidos, algunos de los cuales pueden mediar su propia transferencia por conjugación (24,25).

Casi todos los genes de R de bacterias Gram negativo están presentes en plásmidos citoplasmáticos que se transfieren por sí mismos conjugativamente y permiten una diseminación epidémica de R a drogas. Los genes-R en bacterias Gram positivo están también presentes en plásmidos pero no necesariamente conjugativos, aunque pueden ser transportados por fagos transductores, y más frecuentemente por transposones, algunos de los cuales son conjugativos (24-26).

La presencia de plásmidos fue evidenciada por primera vez en 1959 por Ochiai y Akiba, quienes independientemente reportaron la

transferencia de resistencia cuádruple (R-tetraciclina/eritromicina/cloranfenicol/sulfonamida) entre el bacilo de Shiga y *Escherichia coli* (26). Subsecuentemente, Mitsuhashi y otros investigadores establecieron que la transferencia requería un contacto célula-célula que no estaba mediada por agentes filtrables (fagos o ADN) y que era independiente de una transmisión cromosómica. Así se llega al concepto de "plásmido" como un elemento extracromosómico transferible que contiene los genes de resistencia denominados "factores-R". Los plásmidos proveen de una capacidad genética sustancialmente mayor a la célula huésped. Algunos plásmidos portan todos los genes necesarios para el metabolismo de moléculas complejas como carbohidratos y otras, con lo que proveen a sus huéspedes de ventajas selectivas metabólicas sobre células que no poseen el plásmido. Por otra parte, el hecho de que los plásmidos de R se mantengan y hereden a lo largo de varias generaciones en ausencia de la droga para la que codifican R, sugiere que los plásmidos no son deletéreos para el huésped en ambientes estables o favorables. Sin embargo, el incremento en el uso de agentes antibacterianos establece una fuerte selección favorecedora de la supervivencia de aquellas cepas bacterianas que han adquirido R, ya sea por mutación o por un plásmido factor-R (24-26).

Existen varios mecanismos conferidos por los plásmidos, por medio de los cuales las bacterias pueden desarrollar resistencia a diversos antibióticos (24-27). Entre ellos, los de mayor importancia son:

1. Alteración del sitio activo de la célula
  - a. Síntesis de sitios activos resistentes
  - b. Síntesis de sitios alternos
  - c. Incremento en la concentración de sustancias competidoras
2. Interferencia con el transporte de la droga
  - a. Natural
  - b. Adquirida
3. Inactivación enzimática
  - a. Producción de penicilinasas (beta-lactamasas)
  - b. Producción de cefalosporinasas
  - c. Producción de acetiltransferasas
  - d. Producción de adeniltransferasas
  - e. Producción de fosfotransferasas

- f. Producción de nucleotidiltransferasas
- g. Producción de otras hidrolasas
- h. Producción de otras enzimas

También pequeños genes-R son frecuentemente incorporados dentro de las pequeñas unidades genéticas denominadas transposones o genes de transferencia, que tienen la capacidad de pasar por translocación un factor-R, contribuyendo de manera eficiente a la rápida diseminación de R a antibióticos. Los transposones incrementan la R porque toman genes de diferentes fuentes (fagos, cromosomas, plásmidos) y luego los diseminan a otras especies bacterianas. Estudios de hibridización de ácidos nucleicos han demostrado que existen cantidades significativas de ADN homólogo entre varias especies con patrones R en común, siendo el papel de los transposones sin duda alguna, muy importante por su capacidad para transferir porciones de ADN (25-27).

### 2.5.3 Evidencia epidemiológica

El primer país en utilizar los beneficios de las sulfonamidas fue el Japón, y por su efectividad contra la shigelosis, este antibiótico se vió ampliamente distribuído y utilizado durante la década de los años 1940 (26). No obstante, el triunfo de las sulfonamidas sobre la shigelosis tuvo una vida muy corta. Diez años después del inicio de su uso comenzó a presentarse R a la droga. En 1950, el 80 a 90 por ciento de cepas japonesas de *Shigella dysenteriae* aisladas eran R a dicho antimicrobiano. Afortunadamente, en el comercio ya existían otros antibióticos sumamente eficaces (cloranfenicol, estreptomina y tetraciclina), los cuales sustituyeron a las sulfonamidas y por su efectividad, fueron igualmente usados y difundidos (26).

De nuevo, no transcurrió mucho tiempo sin que aparecieran cepas de shigelas-R a cada una de estas drogas (1952) y lo que fue peor aún, el aparecimiento de cepas multiresistentes a los cuatro antimicrobianos. Así mismo, en 1955 se determinó multiresistencia a los mismos cuatro antibióticos en cepas de *Escherichia coli*, comenzando así la diseminación de R a otras bacterias (26).

A partir de esa fecha, la R se diseminó prontamente a otros países. Así existen reportes de *Shigella* sp multiresistente en Israel

en 1956, de *Salmonella typhimurium* en Inglaterra en 1959 y en Alemania en 1961, de *Salmonella* sp multiresistente a ampicilina, cloranfenicol, neomicina, kanamicina, tetraciclina, estreptomicina y sulfonamida en Francia en 1965 (26,28,29). Durante los últimos meses de 1968 y los primeros de 1969, una epidemia de disentería bacilar ocurrió en varios pueblos de Guatemala cercanos a la frontera con México, abarcando eventualmente México, otras áreas de Guatemala y otros países de Centro América hasta provocar una pandemia. La causante de miles de muertes fue una cepa de *Shigella dysenteriae* tipo 1, inicialmente susceptible a los antibióticos de elección; la cual adquirió un factor-R mediador de multiresistencia a sulfonamidas, estreptomicina, tetraciclina, cloranfenicol y por último, a ampicilina. La morbilidad y mortalidad de esta epidemia fue especialmente severa porque las autoridades de salud locales desconocían que el agente causal era un bacilo de Shiga antibiótico-R, dándose un diagnóstico y terapia equivocados. Reportes similares de brotes de bacterias R o multi-R se encuentran hasta la fecha en todas partes del mundo (26,29-60).

Sin embargo, es importante notar que, por ejemplo, en cepas japonesas no es frecuente encontrar R a kanamicina, neomicina y ampicilina, presumiblemente por la menor frecuencia del uso de dichos antibióticos en Japón. Esta observación ilustra la posible correlación entre el uso de antibióticos y la subsecuente aparición de cepas-R (26).

Desde la introducción de la penicilina en 1940, *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) ha sido considerado como "universalmente" susceptible a este antibiótico, por lo que se ha utilizado como droga de primera elección para el tratamiento de infecciones causadas por este microorganismo con mucha efectividad por cerca de 40 años. No obstante, aunque desde 1940 se indujeron *in vitro* mutantes penicilina-R, no fue sino hasta en los últimos años que cepas de pneumococos penicilina-R (P-R) o multi-R fueron aisladas de pacientes en varios países del mundo (9,31-36).

El primer reporte fue hecho por Hansman & Bullen quienes en 1967 aislaron en Australia una cepa de *Streptococcus pneumoniae* de un pa

ciente que había recibido antibiotico-terapia prolongada, la cual era relativamente R a la P con un CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) de 0.6 mcg/ml (35-37).

Posteriormente, en 1977 Blazevic y colaboradores aislaron una cepa de *Streptococcus pneumoniae* altamente R a la P en un paciente en Minnesota con un CIM de 4 mcg/ml, siendo este el valor más alto reportado (33). Ese mismo año, en Sur Africa ocurrió un brote severo de infecciones pneumocócicas serias y en algunos casos fatales, donde fueron aisladas cepas P-R, cloranfenicol-R (C-R) (la droga alternativa) o multi-R a otros antibióticos como tetraciclina (Te), ampicilina (Am) y cefaclor (Cr) (35,39-42). Estudios en 1985 confirmaron la prevalencia de pneumococos antibiótico-R en Sur Africa, sobre todo P-R y antibióticos beta-lactámicos-R. Estos pneumococos no sufren lisis, degradación de su pared celular y/o pérdida de la viabilidad celular aún en concentraciones muy altas (20 a 50 veces las concentraciones usuales) (43).

Existen numerosos estudios reportados por la literatura mundial sobre la prevalencia de pneumococos P-R a partir de 1950 en Estados Unidos y otros países, cuyos CIM son iguales o mayores a 0.1 mcg/ml. Un resumen de algunos de estos reportes se encuentran en el Cuadro # 3 (anexo) (23).

Los informes de *Streptococcus pneumoniae* R a otros antibióticos son innumerables y se encuentran desde 1943 cuando se determinó R a las sulfonamidas. Posteriormente, se aislaron cepas-R a Te, C, estreptomycinina (E), lincomicina (L) y otros antibióticos beta-lactámicos. La R más común ha sido para la Te y posteriormente para la estreptomycinina. Varios patrones de multiresistencia han sido identificados pero los más comunes son P/Te-R ó P/Te/clindamicina(Cl)-R. Cepas con amplios patrones de R han sido aisladas sólo en Africa del Sur (23,35,43).

La quimioterapia para infecciones por *Haemophilus influenzae* (HI) ha variado desde su inicio por la disponibilidad de drogas, así como por el apareamiento de organismos resistentes a ellas. Inicialmente, se utilizaron sulfonamidas, estreptomycinina, Te, C o combinaciones de los anteriores. En 1960-61, la Am fue introducida y por su e

fectividad sustituyó a la en ese entonces clásica "terapia triple" (P/C/sulfonamidas(S)); a partir de lo cual, este antibiótico fue ampliamente utilizado para dichas cepas en forma "universal". Hasta antes de 1974, todas las cepas de HI eran consideradas susceptibles a la Am; pero en ese año comienza el apareamiento de infecciones por HI Am-R, de carácter clínico relevante (15,44-55).

Un buen ejemplo de ello es un estudio epidemiológico de meningitis por HI realizado en Colorado, Estados Unidos, donde el 94 por ciento de pacientes estudiados eran niños menores de 5 años. Se demostró que la R a la Am aumentó de un 4.2 por ciento en 1977 a un 31.3 por ciento en 1981; y la mortalidad fue mayor para niños con infecciones causadas por cepas-R que por cepas susceptibles a la Am (47).

Aunque existe variación en los porcentajes de cepas Am-R encontrados en diversos brotes, se ha determinado que la R existente está provocada por la presencia de beta-lactamasas, la misma enzima encontrada en otros bacilos Gram negativo con factores-R (26,54,55).

Así mismo, se ha informado sobre cepas C-R, lo cual es de suma importancia clínica, ya que este antibiótico es la segunda elección en infecciones por HI; sobre todo en casos de R a la Am (56-60).

Aunque R a la P no ha sido descrita en cepas de *Streptococcus pyogenes*, R a otros antibióticos de uso alternativo común si ha sido reportada (61-68).

La E es descrita en textos americanos y europeos como la droga alternativa de primera línea en infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes* en los casos de intolerancia a la P, seguida por el tratamiento con L; siendo ambos medicamentos de amplio uso en dicha situación. Sin embargo, cepas E-R fueron reportadas desde 1958 en Inglaterra. Los siguientes reportes fueron en 1968 cuando cepas E-R y L-R fueron detectadas en Inglaterra, Estados Unidos y Canadá (61-63, 67). A partir de entonces, se han realizado varios estudios encontrándose cepas E-R y L-R cuyos porcentajes han ido incrementándose a nivel mundial y se ha asociado directamente con el uso excesivo de estos antibióticos; presentándose en ocasiones patrones de multi-R a E, L, Cl, C y Te (64-68).

#### 2.5.4 Importancia del surgimiento de resistencia

En todo el mundo, tanto en países en vías de desarrollo como desarrollados, las infecciones bacterianas siguen siendo responsables de porcentajes elevados de enfermedad, y algunas de ellas, causa de muchas muertes. El uso de antimicrobianos es un tratamiento efectivo y consecuentemente su utilización está muy difundida, llegando en algunos casos a un uso desmedido de los mismos (69).

Sin embargo, todo antibiótico tan pronto es aplicado como terapia, es un factor potencial para la aparición de microorganismos R a sus efectos inhibidores pues se ejerce una presión selectiva positiva, siendo esto directamente proporcional al uso de los mismos. Es por ello que, aunque el descubrimiento y la producción de antibióticos efectivos contra las enfermedades infecciosas fue uno de los grandes avances de la ciencia médica moderna, no son la panacea que una vez prometieron ser (26).

Para que la efectividad de la terapia antimicrobiana sea la esperada, deben tomarse en cuenta varios aspectos antes de su uso: edad del paciente, sitio y amplitud de la infección, microorganismo o microorganismos implicados, dosis, tiempo y vía de administración y el estado nutricional e inmunológico del paciente. Así, el beneficio que el individuo recibirá por el tratamiento o profilaxis antimicrobiana debe ser evaluado contra el riesgo de la aparición de microorganismos R, el cual es el precio por uno de los más grandes logros de la medicina (69,70).

Diferentes estudios han demostrado sin lugar a duda que un mayor grado de exposición a antibióticos lleva a una incidencia más alta de bacterias R. Este es el caso de microorganismos cuyo habitat común está asociado con niveles elevados del uso de antibióticos: hospitales, personal médico y paramédico, personal de laboratorios productores de antibióticos y personal de droguerías. La microbiota de personas en constante contacto con antimicrobianos presenta una alta incidencia de R o multi-R y con la capacidad de transferir esos factores-R. Así por ejemplo, la microbiota de hospitales se ha convertido en una fuente significativa de patógenos R o multi-R que colonizan rápidamente a pacientes seriamente enfermos, debilitados e inmunocomprometidos, siendo la causa de la mitad de bacteremias in-



trahospitalarias y del mayor porcentaje de muertes por dicha causa (25,26,69,71-77).

La R a los antibióticos ya existía en las bacterias antes de la introducción de estos agentes, lo cual fue demostrado en un estudio realizado por Hughes & Datta en 1983. Sus investigaciones determinaron la presencia de plásmidos conjugativos con factores-R a varios antibióticos en enterobacterias aisladas desde 1885 hasta antes de la era de los antimicrobianos (1940) (27,28). Sin embargo, una mayor preocupación en el presente es la diseminación de la R bacteriana a los agentes antimicrobianos disponibles, lo cual amenaza la efectividad de la terapia contra infecciones bacterianas; implicando nuevos problemas en el manejo clínico de dichas infecciones como lo son persistencia y/o diseminación de la infección, costo de la terapia incrementado y reacciones secundarias con el uso de antibióticos más tóxicos (73,75).

La naturaleza internacional del fenómeno es notable. Aún en comunidades muy remotas, como lo es el área de Papúa, Nueva Guinea, en la cual el uso de antibióticos ha sido realmente escaso, se han aislado bacterias antibiótico-R en lesiones infectadas y en microbiota fecal, aunque en porcentajes menores que en otras áreas donde el uso de los mismos es mayor. Así, la microbiota humana con factores de R a antimicrobianos puede ser considerada como una entidad ecológica cuyos organismos se mueven libremente alrededor del mundo sin considerar fronteras políticas o geográficas; por ello, los programas concernientes al uso apropiado de antibióticos requieren de un enfoque internacional (73).

En Guatemala, como en otras partes del mundo, la venta de antibióticos está restringida por leyes cuya aplicación no es adecuada y cualquier persona que posea los medios económicos para adquirirlos, puede hacerlo. Así mismo, el uso subclínico veterinario de antibióticos para la crianza de aves de corral, cerdos y ganado tampoco está debidamente normado, favoreciéndose un uso indiscriminado de antibióticos, lo que constituye un factor de riesgo para la salud de toda la población guatemalteca (79,88).

Está bastante claro que en el presente, la única solución práctica y efectiva al problema es el control que promueva el uso racional

de los agentes antimicrobianos. Así, por ejemplo, en Francia, estudios recientes demuestran una baja en la incidencia de *Salmonella typhi* R y/o multi-R a los antibióticos de elección, lo cual se debe en parte al uso racional y controlado de estos medicamentos que se ha estado llevando a cabo en los últimos años al comprenderse la magnitud del problema por las autoridades de salud. La Alianza para el Uso Prudente de Antibióticos (APUA por sus siglas en inglés) hace énfasis en la importancia de establecer programas educacionales para promover el uso adecuado de antimicrobianos en cada comunidad como una medida de solución al problema (26,73-75,80,81,88).

#### 2.5.5 Métodos para la detección de resistencia

El manejo acertado de pacientes con serias infecciones bacterianas es uno de los retos de la medicina de hoy. En gran parte esto depende de la prontitud del diagnóstico clínico y microbiológico y de la oportuna elección del tratamiento antibacteriano apropiado (82).

Cierto número de consideraciones están involucradas en la selección del antibiótico adecuado para tratar una infección: a. conocimiento de la susceptibilidad *in vitro* del microorganismo infectante a agentes antimicrobianos apropiados b. la relación de la susceptibilidad de la cepa con otros miembros de la misma especie c. propiedades farmacológicas y mecanismos de acción de la droga, incluyendo toxicidad, distribución, absorción, metabolismo y excreción, particularmente bajo circunstancias como afecciones hepáticas o renales d. experiencia clínica previa de la eficacia en el tratamiento de infecciones similares e. naturaleza del proceso patológico, su historia clínica y su influencia en la quimioterapia, y finalmente, f. el estado inmune del paciente (10).

De estos factores, la concentración del antibiótico requerida para inhibir o destruir el microorganismo *in vitro* y su concentración alcanzada en los fluidos corporales durante el tratamiento son sujetos de ser medidos en el laboratorio clínico. Así pues, la determinación de la sensibilidad a los antibióticos disponibles, juega una parte muy importante del manejo de cualquier infección que aqueje a un paciente, especialmente por el incremento de organismos R a cada uno de los diferentes agentes antimicrobianos existentes (10).

Los procedimientos apropiados para llevar a cabo lo anterior se pueden agrupar en dos grandes métodos: Métodos de Difusión en Disco o de Bauer & Kirby y Métodos de Dilución para determinar la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) (MIC por sus siglas en inglés) (10, 83,84).

El procedimiento usado en Guatemala es el método de Bauer & Kirby, el cual utiliza el principio de la difusión en agar donde los antibióticos son aplicados en discos de papel filtro seco. En la forma en normalmente se realiza es esencialmente "cualitativo", clasificando a los microorganismos como susceptibles (S), medianamente susceptibles o intermedios (I) o resistentes (R) a un agente antimicrobiano determinado. Su técnica es relativamente sencilla pero requiere de una cuidadosa aplicación pues de lo contrario, los resultados no poseerán la confiabilidad esperada. Es generalmente aplicable a organismos que tengan una tasa de crecimiento similar a la familia *Enterobacteriaceae*, a especies de *Staphylococcus* y *Enterococcus*, es decir, aquellos de crecimiento rápido. El método ha sido adaptado para ser aplicado en microorganismos fastidiosos como lo son *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*. Las desventajas del método son su interpretación no cuantitativa, su inaplicabilidad a muchos organismos de crecimiento lento, a organismos anaerobios y a la inexactitud para predecir la susceptibilidad de ciertos agentes antimicrobianos de pobre difusión (10,83,84).

Los métodos de dilución son métodos "cuantitativos" que determinan la "concentración mínima de un antibiótico específico, requerido para inhibir el crecimiento bacteriano o matar al microorganismo en cuestión", es decir, la Concentración Inhibitoria Mínima. En este método se utilizan varias diluciones seriadas del antibiótico, las cuales son inoculadas con el organismo a ensayar, e incubadas: el CIM será la concentración más baja sin crecimiento visible (10).

En principio, los resultados no se ven afectados por la tasa de crecimiento bacteriano, evita algunas de las complejas propiedades de difusión de algunos antibióticos y el aspecto más relevante es el carácter cuantitativo del resultado obtenido. Sin embargo, no tiene la flexibilidad de las pruebas de difusión, no pueden usarse ma-

teriales clínicos directamente, y el reporte cuantitativo requerirá que el médico sea capaz de interpretarlo (10).

Los datos cualitativos son usualmente adecuados como guías terapéuticos en la mayoría de infecciones; pero la información cuantitativa puede ser necesaria cuando el esquema de dosificación de la droga y los niveles de ésta en los fluidos corporales deben ser monitoreados cercanamente o bajo condiciones en las cuales los resultados de las pruebas con disco son inadecuados, inaplicables o equívocos (10).

Existen dos técnicas generales para llevar a cabo la determinación del CIM y éstas son: 1. Método de diluciones en agar o placas y 2. Método de diluciones en caldo o tubo. En ésta última, pueden aplicarse técnicas de micro o macrodilución. Su elección dependerá del antibiótico y del microorganismo implicado (10,84).

### 3. Uso de antibióticos en Guatemala

Como se mencionó con anterioridad, y es de todos conocido, en Guatemala el uso de antibióticos tanto a nivel clínico humano como subclínico veterinario, está normado por leyes cuya aplicación no es adecuada, lo que ha permitido que sean medicamentos de uso popular, favoreciéndose un uso indiscriminado de los mismos.

La estimación de la disponibilidad de antibióticos en un país se ha utilizado en los últimos años como un indicador del patrón potencial de uso de estos quimioterapéuticos, ya que la información exacta es difícil de obtener pues el destino final de los mismos es variable (medicina humana y veterinaria, crianza animal y otros propósitos), y en países subdesarrollados la información a nivel nacional es escasa (86).

Dicha estimación de la disponibilidad puede derivarse de varias fuentes las cuales son categorizadas en dos grupos principales: a. Datos de producción y comercio que conlleva importaciones y exportaciones, los cuales estiman la cantidad de antibióticos para su eventual distribución y consumo, y b. Datos de ventas dentro del país, los cuales estiman lo que se está comprando en determinado momento y por ende, en forma más cercana, el consumo de los mismos, aunque su obtención tiene mayores dificultades (86).

No disponiéndose en Guatemala de ningún control sobre la venta de antibióticos a nivel nacional y no existiendo compañías productoras, en este

estudio se utilizó la cantidad de estos medicamentos que ingresan al país (importaciones) como estimación de su consumo; asumiendo que su importación es directamente proporcional a su uso.

Una sumarización de los antibióticos que se importaron durante el año 1985 nos permitió clasificarlos arbitrariamente en tres categorías: 1. Antibióticos de escasa importación (menos de 10,000 Kg anuales) 2. Antibióticos de mediana importación (de 10,000 a 50,000 Kg anuales) y 3. Antibióticos de elevada importación (más de 50,000 Kg anuales). De acuerdo con ello se elaboró una tabla donde están categorizados todos los antibióticos que se importaron en Guatemala en el año ya indicado (Cuadro # 4, anexo).

#### IV. JUSTIFICACIONES

Los agentes antimicrobianos son un elemento crítico de la terapéutica en la medicina moderna. Su adecuada utilización se reflejará en la prevención, curación y control de enfermedades infecciosas bacterianas y en la minimización de la aparición de cepas resistentes.

Sin embargo, existe un uso indiscriminado de dichos agentes antimicrobianos en muchos países del mundo. En Guatemala, este uso inadecuado se ve favorecido porque su importación, venta y consumo tanto a nivel clínico humano y animal como subclínico veterinario, están restringidos por leyes cuya aplicación es deficiente.

En nuestro país son escasos los estudios previos acerca de la resistencia antimicrobiana existente en cepas causantes de Infección Respiratoria Aguda, lo que no permite analizar si el patrón de resistencia ha disminuído, permanece igual o ha aumentado por lo que este estudio servirá de referencia para evaluaciones posteriores.

La determinación de susceptibilidad a antibióticos en *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae* no se realiza en forma rutinaria pues se han considerado "universalmente" susceptibles a los tratamientos de elección. Sin embargo, existen innumerables reportes en diferentes países del mundo acerca de la aparición de cepas resistentes (14,15,23, 24,34-68), por lo que se debe evaluar la situación en nuestro país y demostrar la importancia de la utilización de pruebas de susceptibilidad para el buen manejo clínico de un problema de Infección Respiratoria Aguda, sobre todo porque en Centro América estas infecciones constituyen el porcentaje más alto de causa de defunción a nivel mundial, y en Guatemala, la segunda causa de enfermedad, especialmente en la población infantil.

## V. OBJETIVOS

### GENERAL

1. Evaluar *in vitro* la resistencia a antibióticos de escasa, mediana y elevada importación en Guatemala, en bacterias relacionadas con Infección Respiratoria Aguda, aisladas de niños guatemaltecos.

### ESPECIFICOS

2. Evaluar *in vitro* la correlación existente entre el uso de antibióticos y la resistencia encontrada a los mismos, en cepas bacterianas aisladas de pacientes ambulatorios de uno a cinco años con sintomatología de Infección Respiratoria Aguda, residentes de la Colonia "El Limón", de la ciudad capital.
3. Evaluar *in vitro* la eficacia de la Penicilina, la Ampicilina y el Trimetoprim-Sulfametoxazole como antibióticos de primera elección en el tratamiento de Infección Respiratoria Aguda.
4. Determinar la Concentración Inhibitoria Mínima a 9 antibióticos (Penicilina, Ampicilina, Cefamandole, Clindamicina, Cloranfenicol, Eritromicina, Lincomicina, Tetraciclina, Trimetoprim-Sulfametoxazole) de cepas bacterianas patógenas (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae*) y compararla con la evaluación obtenida por el método de Bauer & Kirby, para determinar si existe correlación y acuerdo entre ambos métodos.

## VI. HIPOTESIS

1. Las cepas bacterianas patógenas aisladas presentan un patrón de resistencia a agentes antimicrobianos en el cual a mayor uso del antibiótico, mayor resistencia al mismo (asumiendo que su uso está en relación directa con su importación); lo cual es demostrable *in vitro*.
2. La Penicilina, la Ampicilina y el Trimetoprim-Sulfa metoxazole presentan patrones de resistencia que no les permiten seguir siendo considerados como tratamientos de primera elección en pacientes con Infección Respiratoria Aguda en Guatemala.
3. El método de Bauer & Kirby tiene una alta correlación y acuerdo con el método de Concentración Inhibitoria Mínima en la evaluación de susceptibilidad a antibióticos.



## VII. MATERIALES Y METODOS

### 1. Universo de trabajo

El estudio se llevó a cabo en cepas aisladas de una población de niños de uno a cinco años de edad residentes de la Colonia "El Limón", área marginal de la ciudad de Guatemala en la zona 18, como parte de un estudio epidemiológico de Infección Respiratoria Aguda (IRA) en esta comunidad llevado a cabo por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP).

Se incluyeron 146 cepas aisladas de niños que acudieron a la clínica del INCAP en el período comprendido de noviembre de 1984 a mayo de 1987, presentando sintomatología de IRA y de los cuales se logró aislamiento de *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y/o *Haemophilus influenzae* de muestras orofaríngeas. Las cepas permanecieron almacenadas en el cepario de IRA de los Laboratorios "Leonardo Mata" de Nutrición, Infección e Inmunología del INCAP hasta el momento de su procesamiento para determinar su susceptibilidad a los 9 antibióticos al finalizar el período de recolecta.

Los criterios de diagnóstico que se utilizaron en la clínica del INCAP para incluir a un niño en el estudio fueron los siguientes: presencia de dos criterios mayores y uno o más criterios menores, de un criterio mayor y dos o más menores ó de más de tres criterios menores. Los criterios mayores fueron: dolor de oído transitorio y fiebre (38°C) con actividad y apetito normales. Los criterios menores fueron: obstrucción nasal, secreción nasal hialina o mucosa, dolor y/o enrojecimiento de garganta, ronquera y/o tos.

### 2. Medios

#### 2.1 Recursos Humanos

2.1.1 Investigadora responsable: Magda Judith Chávez Escandón

2.1.2 Asesores:

Dr. José Ramiro Cruz  
Nutrición, Infección e Inmunología  
División de Nutrición y Salud  
INCAP

Licda. Florida Alma Cano  
Nutrición, Infección e Inmunología  
División de Nutrición y Salud  
INCAP

2.1.3 Colaboradores:

Joan L Valentine, MT (ASCP)  
Special Microbiology Laboratory  
Johns Hopkins Hospital

Ing. Mario Melgar  
División de Estadística  
INCAP

2.2 Recursos Institucionales

2.2.1 Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP)

2.2.1.1 Nutrición, Infección e Inmunología  
División de Nutrición y Salud

2.2.1.2 División de Estadística

2.3 Materiales

2.3.1 Equipo:

Incubadora con ambiente aerofílico (O<sub>2</sub>)  
Incubadora con ambiente al 5% de CO<sub>2</sub>  
Autoclave  
Refrigeradora 4°C  
Congelador -70°C  
Balanza semianalítica  
Balanza analítica  
Microscopio de luz  
Potenciómetro  
Vórtex  
Lámpara de LUV y luz visible  
Visor reflector  
Replicador de Sterrs

2.3.2 Reactivos:

Solución de BaCl<sub>2</sub> 0.048M  
Solución salina 0.85% estéril  
Metanol absoluto  
Solución amortiguadora de fosfatos 0.1M pH 8  
Solución amortiguadora de fosfatos 0.1M pH 6  
Solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.36 N  
Solución de HCl 0.05 M  
Solución de NaOH 0.1 M  
Antibióticos en polvo  
Antibióticos en disco  
Agua destilada estéril

2.3.3 Materiales de Cultivo: Agar Base Sangre  
Agar Mueller-Hinton  
Caldo Tripticasa Soya  
Hemoglobina  
IsoVitalex  
Suplemento VX  
Sangre de carnero desfibrinizada  
Cepas control ATCC

2.3.4 Otros materiales: Cajas de petri de 10 cm de diámetro  
Cajas de petri de 15 cm de diámetro  
Tubos de ensayo con tapón de rosca (10ml)  
Viales de vidrio con tapón de rosca (4ml)  
Placas para microtitulación  
Micropipetas eppendorf calibradas  
Pipetas de vidrio graduadas  
Erlenmeyers  
Beakers  
Hisopos estériles  
Bolsas plásticas  
Cinta adhesiva, maskin tape  
Asas bacteriológicas  
Regla calibrada en mm

### 3. Procedimiento

#### 3.1 Obtención de cepas:

Muestras orofaríngeas tomadas de niños de uno a cinco años residentes de la Colonia "El Limón", cuya sintomatología llenaba los criterios de IRA, fueron recolectadas por trabajadores de campo entrenados, y llevadas al Laboratorio Central del INCAP, donde personal técnico capacitado las procesó. Los aislamientos logrados fueron debidamente purificados, caracterizados y almacenados en leche descremada estéril al 10%, en congeladores a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de la determinación de su susceptibilidad a los diferentes antibióticos.

#### 3.2 Confirmación de cepas:

Descongelar las cepas almacenadas. Con un hisopo estéril, inocular en agar sangre (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*) o en agar chocolate (*Haemophilus influenzae*). Incubar 16-24h a  $36^{\circ}\text{C}$ .

Verificar la pureza de cada microorganismo, así como caracterizar nuevamente cada cepa, antes del ensayo de susceptibilidad a antimicrobianos.

Las pruebas realizadas para los diferentes microorganismos estudiados se sumarizan en el Cuadro # 5 (anexo).

#### 3.3 Determinación de susceptibilidad a antibióticos:

##### 3.3.1 Método de Bauer & Kirby:

### 3.3.1.1 Almacenamiento de discos con antibióticos:

Almacenar los discos de papel filtro impregnados con los agentes antimicrobianos en sus contenedores bien cerrados y con un agente desecante en una desecadora en refrigeración (2-8°C) (10,84).

Una o dos horas antes de usarlos, sacar los discos del refrigerador y lograr que se equilibren con la temperatura ambiente para evitar la condensación de humedad sobre los discos (10,84).

### 3.3.1.2 Preparación del medio de cultivo:

Para pruebas de susceptibilidad usar el agar Mueller-Hinton (10,84).

Al preparar medio según las indicaciones de la casa comercial, verificar el pH del agar alrededor de 7.2 a 7.4 después de preparado cuando se ha equilibrado con la temperatura ambiente (10,84).

Enfriar el medio recién preparado hasta aproximadamente 50°C y vertir en placas de Petri (pP) en una superficie completamente horizontal que permita la uniformidad de la profundidad del medio, la cual debe ser aproximadamente 4 a 6mm. Para dicha profundidad se requerirán 50-60 ml de medio para pP de 15 cm de diámetro. Dejar enfriar e incubar por 24h a 36°C para comprobar su esterilidad. Almacenar en refrigeración (2-8°C). Sellar las pP con cinta adhesiva y colocar en una bolsa plástica, especialmente si su almacenamiento durará hasta 7 días, para minimizar la evaporación y desecación que arruinaría el medio (10,84).

Poco antes de su uso, incubar las pP a 36°C por 10 a 20min para lograr que la humedad se evapore, pues tanto en la superficie del medio como en la tapadera de la pP no deben existir gotitas de humedad (10,84).

No almacenar las pP con medio por más de 1 semana (10,84).

### 3.3.1.3 Preparación del Estándar McFarland 0.5:

Adicionar 0.5ml de una solución 0.048 M de  $BaCl_2$  (ó 0.5ml de una solución 1.75% de  $BaCl_2 \cdot H_2O$ ) a 99.5ml de  $H_2SO_4$  0.36 N (10).

#### 3.3.1.4 Preparación del inóculo:

Picar unas pocas colonias (3 a 10) del microorganismo a ensayar, bien aisladas y de igual morfología a partir de un cultivo puro, con un asa bacteriológica en hilo y transferirlas a un tubo que contenga 3ml del caldo de cultivo Trip tica soya (10,84).

Incubar los tubos inoculados por 2 a 5h a 36°C hasta que se produzca una suspensión bacteriana de moderada intensidad (turbidez ligera visible) (10,84).

Diluir la suspensión con solución salina estéril 0.85% o caldo Trip tica soya sin inocular estéril, a una densidad visualmente equivalente a la del estándar McFarland 0.5 mezclado previamente en un vórtex (10,84).

Si el cultivo en suspensión resulta con una turbidez menor a la de la suspensión estándar, reincubar hasta que sea igual o mayor. Para un adecuado ajuste de turbidez, usar un fondo blanco con una o varias líneas negras en combinación con una fuente de luz adecuada (10,84).

#### 3.3.1.5 Inoculación del medio:

Aplicar la suspensión bacteriana equivalente a un McFarland 0.5 sobre la superficie del medio en tres direcciones por rotación de la placa en ángulos de 60° para cada estría suavemente con un hisopo de algodón, el cual ha sido previamente introducido en la suspensión bacteriana (10,84).

Para humedecer el hisopo adecuadamente, introducirlo en la suspensión bacteriana y remover el exceso por rotación contra la pared del tubo antes de inocular el medio, de manera que el inóculo se obtenga en forma uniforme (10,84).

Dejar secar de tres a cinco minutos y colocar los discos impregnados con los antibióticos en el agar con una pinza, la cual debe ser flameada con cada disco que se coloque, y presionar suavemente para lograr un buen contacto entre el disco y el agar; no remover el primero pues la difusión de la droga comienza casi inmediatamente. Los discos no deben tener menos de 15mm de separación entre ellos (lo óptimo son 24mm de centro a centro de los discos) o entre un dis-

co y la pared de la pP, para evitar traslapes o interrupciones de las zonas de inhibición (10,84).

Antes de transcurridos 15min (máximo 30min) desde la aplicación de los discos, incubar las pP inoculadas en forma invertida a 36°C con un 5% de CO<sub>2</sub> (10,84).

Evitar cualquier prolongación muy larga antes de incubar pues se puede provocar una predifusión de los agentes antimicrobianos (10,84).

#### 3.3.1.6 Lectura e interpretación:

Después de una noche de incubación (16-24h), medir los diámetros de la zona inhibida (incluyendo los 6mm del disco) con una regla calibrada en mm, en la superficie del agar con la pP destapada, con iluminación directa adecuada pues el agar está suplementado (10,84).

El punto final de la medición será aquel donde la inhibición completa del crecimiento bacteriano sea determinada a simple vista, desatendiendo colonias muy pequeñas que sólo puedan ser observadas por un escrutinio muy cercano, con mucha iluminación o con algún lente de aumento (10,84).

En el caso del trimetoprim-sulfametoxazole donde habrá crecimiento de varias generaciones antes de que la inhibición tenga efecto, un crecimiento leve será ignorado y el margen de crecimiento abundante será medido (10,84).

Subcultivar, reidentificar y volver a ensayar la susceptibilidad de cualquier colonia grande o diferente que crezca en la zona de inhibición (10,84).

Interpretar los tamaños de las zonas de inhibición en base a tablas ya estandarizadas. Los valores numéricos observados en el Cuadro # 6 (anexo) proporcionan los tamaños de las zonas de inhibición y su clasificación como susceptibles, medianamente susceptibles (intermedios) o resistentes para cada agente quimioterapéutico utilizado en la presente investigación (10,84).

#### 3.3.1.7 Modificaciones para ciertos microorganismos fastidiosos:

En el caso de *Haemophilus influenzae* suplementar el

agar Mueller-Hinton adicionándole Hemoglobina al 1%, IsoVitalex al 1% y Suplemento XV al 1%. En el caso de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* suplementar el agar Mueller-Hinton con un 5% de sangre de carnero desfibrinizada (10,84).

Un método alternativo para determinar la susceptibilidad de *Streptococcus pneumoniae* a la penicilina, es aplicar un disco de oxacilina de 1mcg en lugar del de penicilina de 10U. Las cepas penicilina-susceptibles producirán zonas de 20mm de diámetro o más con la oxacilina, y las cepas penicilina-resistentes producirán zonas de 19mm de diámetro o menos (10, 84).

#### 3.3.1.8 Control de calidad del test:

Utilizar cepas control-estándar designadas para monitorear la exactitud y precisión del test de difusión por discos. Las cepas usadas son:

1. *Escherichia coli* ATCC 25922
2. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

Utilizando la técnica descrita, inocular cajas de agar Mueller-Hinton, aplicar los discos con antibióticos apropiados, incubar, leer las zonas de inhibición obtenidas y comparar con los valores estándar del Cuadro # 7 (anexo) (10,84).

Utilizar estas cepas para verificar cada lote de agar antes de que el medio sea utilizado en la realización de las pruebas de susceptibilidad para las cepas muestra (10,84).

Realizar las pruebas control sólo con colonias aisladas de cultivo de 18 a 24h, nunca a partir de un cultivo de almacenamiento (10,84).

#### 3.3.2 Método de Concentración Inhibitoria Mínima:

##### 3.3.2.1 Almacenamiento de antibióticos en polvo:

Almacenar los antibióticos en polvo de acuerdo a las indicaciones específicas de cada casa productora. En general, la mayoría requerirán refrigeración y estar dentro de u

na desecadora (10,84).

Permitir que la desecadora y su contenido se equilibren a temperatura ambiente antes de que ésta sea abierta, para evitar la condensación del agua en polvo (10,84).

Proteger todo antibiótico de la luz solar directa, almacenándolos en recipientes oscuros (10,84).

#### 3.3.2.2 Preparación de soluciones stock de antibióticos:

Pesar los antibióticos en polvo en una balanza analítica y disolverlos de acuerdo a la concentración requerida en base a su actividad o potencia. En el Cuadro # 8 (anexo) se encuentran los diferentes solventes a utilizar en la preparación de las soluciones stock de cada antibiótico (10,84).

Los solventes son utilizados para disolver antibióticos en polvo seco y lograr soluciones stock que contengan altas concentraciones de antibióticos (usualmente 1,000 mcg/ml) (10,84).

Dichas soluciones stock, por contener altas concentraciones de antibióticos no necesitan ser esterilizadas, sin embargo, usar agua y buffers estériles es adecuado (10,84).

Almacenar las soluciones stock por no más de 6 meses a  $-20^{\circ}\text{C}$  y por más tiempo a  $-70^{\circ}\text{C}$  en concentraciones de 1,000 mcg/ml (10,84).

#### 3.3.2.3 Preparación de soluciones estándar de antibióticos:

Preparar las diluciones a partir de las soluciones stock con los diluyentes del Cuadro # 8 (anexo). Los diluyentes son usados para preparar soluciones diluidas de trabajo a partir de las soluciones concentradas stock (10).

Utilizar diluciones en proporción doble para determinar los valores de CIM en un rango que abarque los parámetros estándar de sensibilidad y resistencia de acuerdo al antibiótico en cuestión (10,84).

En el Cuadro # 9 (anexo) se especifican las concentraciones a ensayar en el presente estudio.

#### 3.3.2.4 Preparación del medio de cultivo:

Para realizar CIM en placa utilizar agar Mueller-Hinton y para CIM en caldo por microdilución, usar caldo Tripti



casa soya (10,84).

Realizar el CIM en placa para todos los antibióticos excepto para ensayar trimetoprim-sulfametoxazole. Para la elaboración de las placas utilizar el medio Mueller-Hinton suplementado en igual forma que para el método Bauer & Kirby, en placas de Petri de 10cm de diámetro. Antes de verter el medio a una temperatura no mayor de 45°C, incorporar cada antibiótico a ensayar (uno por placa) en las diferentes concentraciones requeridas. Verter el medio, dejar enfriar e incubar las pP por 16 a 24h a 36°C para comprobar su esterilidad (10,84).

Almacenar en refrigeración (2-8°C) en bolsas plásticas selladas por no más de una semana. Antes de su uso, dejar que se estabilicen a temperatura ambiente y de ser necesario, incubar 10 a 20min para evitar humedad en la superficie del medio o de la placa (10,84).

En el caso de los ensayos con trimetoprim-sulfametoxazole realizar su CIM en caldo por microdilución utilizando placas para microtitulación. Preparar estas placas colocándoles 50 ml del caldo Trypticase-soya estéril a cada pocillo y 50ml de la solución estándar de antibiótico a una concentración doble de la que se requiere como concentración mayor a ensayar pues el caldo la diluirá a la mitad, siendo la requerida. Preparar un número mayor de placas con el medio y el antibiótico de acuerdo al número de microorganismo a ensayar. Conforme las placas son llenadas, agruparlas (5-10 placas) y cubrir la última con una tapadera adecuada para minimizar la evaporación y contaminación. Introducir las placas en bolsas plásticas, sellarlas y congelarlas a -20°C ó -70°C, cuidando de que el congelador usado no tenga fluctuaciones marcadas de temperatura, pues ello deteriora rápidamente los antibióticos (10,84).

Una vez una placa es removida del congelador, ésta debe alcanzar la temperatura ambiente antes de su uso. Descatar placas no usadas ya descongeladas; nunca re-congelarlas. Almacenadas a -20°C permanecen estables hasta 6 semanas y a -70°C

hasta 3 meses (10,84).

### 3.3.2.5 Inoculación de las placas:

Diluir crecimiento activo de cultivos puros y de 16 a 24h de incubación previa en agar, en caldo Tripticasa-soya a la turbidez del McFarland 0.5 ( $10^8$  UFC/ml), y posteriormente realizar una nueva dilución con caldo Tripticasa-soya no inoculado 1:10 (10,84).

En el caso de las placas de agar con el antibiótico incorporado, utilizar el inóculo descrito aplicándolo en el replicador de Sterr's (10,84).

En el caso de las placas de microtitulación, inocular 50 ml del inóculo descrito en cada pocillo de la placa con el antibiótico y el medio de cultivo previamente colocados (10,84).

Utilizar control de crecimiento del microorganismo en placas o pocillos sin antibiótico, control de esterilidad del medio y control de calidad en cada placa. Para las placas de microtitulación, se muestra la distribución en el Esquema # 1 (anexo) (10,84).

### 3.3.2.6 Incubación de las placas:

En el caso de las placas de agar, después de inocular y sin invertir, incubar 16 a 24h a 36°C en incubadora con ambiente con 5% de CO<sub>2</sub> (10,84).

En el caso de las placas de microtitulación, después de inocular, cubrir con una tapadera adecuada para evitar contaminación y evaporación. Si varias placas son inoculadas, colocar una sobre otra hasta 5 placas y tapar la última. Colocarlas en contenedores plásticos en cuya base poner papel humedecido y así mantener la humedad adecuada y prevenir la evaporación al incubar a 36°C por 16 a 24h. Evitar excesiva humedad pues al condensarse sobre la superficie de las placas puede favorecer contaminación (10,84).

### 3.3.2.7 Interpretación de resultados:

Examinar las placas de microtitulación con un visor reflector. El punto final del CIM es tomado como la menor concentración del antibiótico a la cual el microorganismo en

sayado no muestre crecimiento visible. El criterio de crecimiento es una turbidez franca, un botón de sedimento de microorganismos de 2mm o más, o más de un botón aunque midan menos de 2mm cada uno. Es importante la comparación de las características de crecimiento de los pocillos inoculados y con antibiótico de aquellos sin antibiótico y/o sin inóculo usados en cada placa, así como de los pocillos de control de calidad. Para la mayoría de microorganismos, la distinción es entre una turbidez marcada y un caldo claro. Sin embargo, algunos agentes antimicrobianos como las sulfonamidas y el trimetoprim darán puntos finales como "huellas" de crecimiento microbiano; por lo que la disminución de un 80-90 por ciento del crecimiento se tomará como el punto final (10,84).

En el caso de las placas de agar, se toma como punto final aquella placa donde el microorganismo no creció (10,84).

Los valores de interpretación del CIM se encuentran en el Cuadro # 10(anexo) (10,84).

#### 3.3.2.8 Control de Calidad:

Realizar el control de calidad en cada placa ensayada, utilizando cepas de referencia cuyos valores de CIM son conocidos. Utilizar:

1. *Streptococcus faecalis* ATCC 29212
2. *Staphylococcus aureus* ATCC 29213

Los valores de CIM esperados para las cepas de referencia se proporcionan en el Cuadro # 11(anexo) (10,84).

Probar placas representativas de cada nuevo lote de placas preparadas, así como caldo o agar Mueller-Hinton o Tripticasa-soya nuevos, para determinar su aceptabilidad para las pruebas de susceptibilidad (10,84).

Inocular una muestra de cada cepa inoculada en una caja de agar adecuada (agar sangre/agar chocolate) tanto de cepas muestra como de cepas control; incubar una noche y detectar que el inóculo utilizado en el ensayo de CIM se encontrara puro, sin contaminación. En caso contrario, descartar el resultado de CIM obtenido, purificar la cepa y volver a ensayar (10,84).

Periódicamente realizar un conteo en placa del inóculo con control para asegurar que el inóculo está siendo estandarizado a la dilución requerida (10,84).

Para minimizar la variabilidad en la interpretación de los puntos finales del CIM, monitorear rutinariamente por personal calificado y comparar con la evaluación realizada por el investigador (10,84).

## VIII. RESULTADOS

Se evaluó la susceptibilidad a nueve antibióticos por los métodos de Bauer & Kirby y Concentración Inhibitoria Mínima en 146 cepas tomadas al azar de los aislamientos bacterianos obtenidos de niños de uno a cinco años de edad con sintomatología de Infección Respiratoria Aguda (IRA), residentes de la Colonia "El Limón" zona 18 de la ciudad capital. Del total de cepas, 21 fueron *Streptococcus pyogenes*, 60 *Streptococcus pneumoniae* y 65 *Haemophilus influenzae*. Los antibióticos ensayados fueron Penicilina, Ampicilina, Cefamandole, Clindamicina, Cloranfenicol, Eritromicina, Lincomicina, Tetraciclina y Trimetoprim-Sulfametoxazole.

Al determinar la sensibilidad a los diferentes antibióticos en las cepas ensayadas y su relación con algunas variables se obtuvo que:

- a. No se presentó ningún patrón de susceptibilidad característico en los diferentes grupos de niños estudiados según su edad, el diagnóstico específico de IRA y la presencia de una o de varias bacterias posibles causantes de la patología (Cuadros # 12,13 y 14/ Gráficas # 1,2 y 3, anexo).
- b. Los patrones de susceptibilidad encontrados sí difieren significativamente en las diferentes bacterias aisladas como causantes de IRA (Cuadro # 15/Gráfica # 4, anexo).

La evaluación de la susceptibilidad a los diferentes antibióticos por los dos métodos demuestra que tanto la correlación (Cramer's = 0.698) como el acuerdo (Kappa = 0.694), aunque no son excelentes, son buenos (Cuadro # 16/ Gráfica # 5, anexo).

La relación entre el uso de antibióticos (asumiendo que su importación es directamente proporcional a su uso, Cuadro # 4, anexo), y la susceptibilidad

*in vitro* a los mismos en las bacterias ensayadas de acuerdo a su Concentración Inhibitoria Mínima, se obtuvo que, para antibióticos de uso escaso no se presentó ninguna cepa con sensibilidad intermedia o resistente; para antibióticos de uso moderado 64.55 por ciento de cepas fueron sensibles (S), 24.32 por ciento intermedias (I) y 11.13 por ciento resistentes (R) y para antibióticos de uso elevado 75.17 por ciento de cepas fueron S, 10.27 por ciento I y 14.15 por ciento R; existiendo dependencia ( $\chi^2 = 105.043$ ) entre el uso de antibióticos y la sensibilidad encontrada a los mismos, pero no correlación (Cramer's = 0.2) ni acuerdo (Kappa = 0.1) (Cuadro # 17/Gráfica # 6, anexo).

Al evaluar dicha relación en cada microorganismo se observó que:

- a. En *Streptococcus pyogenes* se obtuvo para antibióticos de uso escaso 100 por ciento S; para antibióticos de uso moderado 63.10 por ciento S, 7.14 por ciento I y 29.76 por ciento R y para antibióticos de uso elevado 67.86 por ciento S, 11.90 por ciento I y 20.24 por ciento R (Cuadro # 18, anexo).
- b. En *Streptococcus pneumoniae* se obtuvo para antibióticos de uso escaso 100 por ciento S; para antibióticos de uso moderado 83.33 por ciento S, 12.08 por ciento I y 4.58 por ciento R y para antibióticos de uso elevado 75.42 por ciento S, 11.25 por ciento I y 13.33 por ciento R (Cuadro # 19, anexo).
- c. En *Haemophilus influenzae* se obtuvo para antibióticos de uso escaso 100 por ciento S; para antibióticos de uso moderado 47.69 por ciento S, 41.15 por ciento I y 11.15 por ciento R y para antibióticos de uso elevado 77.31 por ciento S, 8.85 por ciento I y 13.85 por ciento R (Cuadro # 20, anexo).

En la determinación de la susceptibilidad a los nueve antibióticos por el método de Concentración Inhibitoria Mínima, analizando cada antibiótico en particular se obtuvo que para:

- a. Penicilina en *S.pyogenes* 90.48 por ciento S y 9.52 por ciento I; en *S.pneumoniae* 63.33 por ciento S, 35.00 por ciento I y 1.67 por ciento R y en *H.influenzae* 27.69 por ciento S y 72.31 por ciento I (Cuadro # 21/Gráfica # 7, anexo).
- b. Ampicilina en *S.pyogenes* 52.38 por ciento S, 47.62 por ciento I; en *S.pneumoniae* 73.33 por ciento S, 25.00 por ciento I y 1.67 por cien-

- to R y en *H.influenzae* 100.0 por ciento S (Cuadro # 22/Gráfica # 8, anexo).
- c. Cefamandole 100.0 por ciento S para los tres microorganismos (Cuadro # 23, anexo).
  - d. Clindamicina en *S.pyogenes* 85.71 por ciento S, 4.76 por ciento I y 9.52 por ciento R, en *S.pneumoniae* 96.67 por ciento S y 3.33 por ciento R y en *H.influenzae* 40.00 por ciento S, 33.85 por ciento I y 26.15 por ciento R (Cuadro # 24, anexo).
  - e. Cloranfenicol 100.0 por ciento S para los tres microorganismos (Cuadro # 25, anexo).
  - f. Eritromicina en *S.pyogenes* 76.19 por ciento S, 14.29 por ciento I y 9.52 por ciento R; en *S.pneumoniae* 85.00 por ciento S, 13.33 por ciento I y 1.67 por ciento R y en *H.influenzae* 36.92 por ciento S, 58.46 por ciento I y 4.62 por ciento R (Cuadro # 26, anexo).
  - g. Lincomicina en *S.pyogenes* 85.71 por ciento S, 14.29 por ciento R; en *S.pneumoniae* 78.33 por ciento S, 18.33 por ciento I y 3.33 por ciento R y en *H.influenzae* 10.77 por ciento S, 33.85 por ciento I y 55.38 por ciento R (Cuadro # 27, anexo).
  - h. Tetraciclina en *S.pyogenes* 33.33 por ciento S y 66.67 por ciento R; en *S.pneumoniae* 50.00 por ciento S, 1.67 por ciento I y 48.33 por ciento R y en *H.influenzae* 98.46 por ciento S y 1.54 por ciento I (Cuadro # 28, anexo).
  - i. Trimetoprim-Sulfametoxazole en *S.pyogenes* 100.0 por ciento R; en *S.pneumoniae* 88.33 por ciento S y 11.67 por ciento R y en *H.influenzae* 86.15 por ciento S y 13.85 por ciento R (Cuadro # 29, anexo).

Al analizar las cepas resistentes y determinar los patrones de resistencia de las mismas se observó que para:

- a. En *Streptococcus pyogenes* el patrón de resistencia Te/TxS se presentó con mayor frecuencia y así mismo, estos antibióticos integran los demás patrones de multiresistencia, los cuales presentan susceptibilidad intermedia a Penicilina y Ampicilina. Todas las cepas fueron R a por lo menos un antibiótico (Cuadro # 30, anexo).
- b. En *Streptococcus pneumoniae* Tetraciclina se encontró presente en los diferentes patrones de R, siendo los más frecuentes Te/(Pen), Te/TxS/(Am)/Eri/(Pen) y Te/(Am)/(Pen). Las cepas I ó R a la penicilina fueron

aquellas con mayor multiresistencia. Un 38.3 por ciento fueron sensibles a los nueve antibióticos (Cuadro # 31, anexo).

- c. La mayor resistencia en *Haemophilus influenzae* se obtuvo para Lincomicina y Clindamicina, estando estos antibióticos y Eritromicina involucrados en la mayoría de los patrones de multiresistencia, siendo los más frecuentes Clin/Linc/(Eri/Pen), Linc/(Clin/Eri/Pen) y Clin/Linc/TxS/(Eri/Pen) (Cuadros # 30,31 y 32, anexo).



## XI. DISCUSION

Los resultados obtenidos demuestran que en las cepas bacterianas aisladas como posibles causantes de Infección Respiratoria Aguda en el grupo de niños del estudio, no existe ninguna asociación entre la sensibilidad *in vitro* a los diferentes antibióticos ensayados y edad, diagnóstico específico o presencia de una o varias bacterias patógenas; si existiendo diferencia significativa entre la sensibilidad *in vitro* de dichas bacterias y los diferentes microorganismos aislados. Esto último era de esperarse pues cada bacteria tiene un patrón de susceptibilidad propio, pero ello tiende a obviarse en los tratamientos tradicionales o en protocolos terapéuticos establecidos, como lo es el caso de la Penicilina/Ampicilina/Trimetoprim-Sulfametoxazole que constituyen los antibióticos recomendados a nivel nacional como tratamiento para Infecciones Respiratorias Agudas (12). Lo anterior demuestra que debe identificarse el patógeno bacteriano responsable o asociado con IRA, determinar sus susceptibilidad a las opciones terapéuticas disponibles y dar el tratamiento de acuerdo a ello con lo que se aumentan las probabilidades de éxito del mismo, y se disminuye el uso indiscriminado de los antibióticos.

El no obtener una correlación y acuerdo excelentes entre los dos métodos utilizados era predecible pues el método de Bauer & Kirby es cualitativo y el método de Concentración Inhibitoria Mínima es cuantitativo. Sin embargo, una correlación y acuerdo buenos, como los obtenidos, indican poder utilizar el método de Bauer & Kirby en la mayoría de las situaciones tomando en cuenta que en todos los laboratorios de nuestro país se cuenta únicamente con este método, siendo además el método recomendado por la OMS desde 1977 para propósitos de vigilancia y clínica rutinaria (85). No por ello se deben ol-

vidar sus limitaciones o ciertas consideraciones importantes como el hecho evidente en este estudio, que la menor sensibilidad del método está en la identificación de las cepas con una sensibilidad intermedia, categorizándolas en muchos casos como sensibles, con las implicaciones clínicas que esto conlleva, sobre todo en el caso de infecciones severas o pacientes graves con procesos invasivos en los cuales la evaluación de susceptibilidad a los antibióticos debería hacerse por el método de Concentración Inhibitoria Mínima, el cual proporciona un valor exacto y confiable y con ello permite una correcta dosificación terapéutica.

La presión selectiva que ejerce el uso de antibióticos sobre la aparición de cepas resistentes ha sido ampliamente demostrada (26). Dicha presión se incrementa con el uso inadecuado o indiscriminado de los mismos, situación que se da en Guatemala por lo que se esperaba obtener alta correlación y acuerdo entre el uso de dichos medicamentos y la susceptibilidad *in vitro* a los mismos, es decir, a menor uso menor resistencia y a mayor uso mayor resistencia. Estadísticamente esto no se comprobó, rechazándose la hipótesis correspondiente; sin embargo, se puede claramente observar una tendencia manifiesta al fenómeno mencionado pues para antibióticos de uso escaso todas las cepas fueron sensibles, mientras que para antibióticos de uso moderado y elevado se presentan porcentajes significativos de cepas con sensibilidad intermedia o resistente con el patrón sugerido, aunque en porcentajes menores a los esperados. Esto permite suponer que de mantenerse las condiciones de uso de antibióticos actuales en Guatemala en el transcurso de los años venideros, el fenómeno puede incrementarse con los problemas de salud inherentes a ello en una comunidad. Sin embargo, es necesario recordar que el establecimiento de categorías de uso de antibióticos en Guatemala utilizadas en este estudio fue una clasificación arbitraria basada únicamente en facturas de importación, pero, aunque en nuestro país no se producen estos medicamentos, podrían existir otras fuentes de ingreso (muestras médicas, donativos, importación ilegal, etc.) que determinarían un uso diferente al establecido y con ello, a conclusiones diferentes. A pesar de ello, los resultados reflejan un problema presente: porcentajes significativos de cepas con sensibilidad disminuida o resistentes a diversos antibióticos.

Al observar los resultados por microorganismo aislado, aunque la tenden-

cia descrita se mantiene, es más marcada en las cepas de *Haemophilus influenzae* donde el porcentaje de cepas intermedias y resistentes a antibióticos de uso moderado y elevado son significativos (41.15%/11.15% y 8.85%/13.85% respectivamente). El fenómeno se manifiesta igualmente en *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* aunque a una magnitud menor, pero es evidente que en antibióticos de uso moderado hay porcentajes significativos de cepas con sensibilidad intermedia o resistentes y lo mismo para antibióticos de uso elevado. Nuevamente, estas diferencias eran esperables pues la susceptibilidad varía en cada microorganismo. Aunque los patrones de resistencia o multiresistencia observados en las tres bacterias varían significativamente, se presentaron con mayor frecuencia ciertos patrones en cada uno de dichos patógenos, y algunos de éstos son similares entre sí, aunque a frecuencias muy bajas. Esto podría sugerir la existencia de ciertos factores de resistencia (plásmidos, transposones) en el ambiente que codifican la resistencia observada, pero para su determinación sería necesario el análisis genético de dichas cepas con patrones similares o iguales.

En Guatemala el protocolo de tratamiento para IRA lo constituyen la Ampicilina, la Penicilina y el Trimetoprim-Sulfametoxazole (12); antibióticos de uso elevado el primero y de uso moderado el segundo y el tercero, por lo que si se hubiera obtenido la resistencia esperada, estos antibióticos ya no podrían considerarse de primera elección para IRA. Aunque aparentemente esto no fue así, como ya se mencionó, debemos saber a que microorganismo patógeno nos enfrentamos para poder considerar un tratamiento de primera línea o no.

En el caso de la Penicilina, en *S. pyogenes* no se obtuvo ninguna cepa resistente (no hay ningún reporte a nivel mundial); presentándose 9.52 % de sensibilidad intermedia. En *S. pneumoniae* se determinó un 1.67% de resistencia y un 35.0% de cepas intermedias, los cuales son porcentajes que deben tomarse muy en cuenta, especialmente si recordamos que este microorganismo se ha considerado "universalmente" susceptibles a la penicilina y los resultados muestran una clara disminución de su sensibilidad en la comunidad estudiada, lo cual podría presentarse a nivel mayor por la presencia de algún factor de resistencia no identificado. Así mismo, la mayoría de esas cepas resistentes o de sensibilidad intermedia también fueron resistentes o intermedios a otros antibióticos. En el caso de *H. influenzae* no se presenta resistencia pero sí un porcentaje alto de cepas intermedias (72.3%)

lo que podría ser indicativo de disminución de la sensibilidad a antibióticos beta-lactámicos, aunque la Penicilina nunca ha sido considerada como tratamiento para estas infecciones. Esto nos indica que la Penicilina puede ser un tratamiento adecuado en el caso de *S.pyogenes* y *S.pneumoniae* pero no en infecciones por *H.influenzae*.

En Ampicilina (uso elevado), para *S.pyogenes* no se obtuvieron cepas resistentes pero sí un porcentaje alto de cepas intermedias (47.62%). Para *S.pneumoniae* el porcentaje de cepas intermedias fue de 25.0% y de resistentes 1.67%. No así, todas las cepas de *H.influenzae* (100.0%) fueron sensibles a este antibiótico, lo que es realmente importante pues aunque la Ampicilina ha sido considerada el mejor tratamiento por muchos años para este microorganismo, existen reportes en otros países de cepas resistentes (44-55); siendo esto indicativo de que este antibiótico puede ser útil en el tratamiento de dichas infecciones pero no en las causadas por *S.pyogenes* y *S.pneumoniae*.

En Clindamicina (uso moderado) los porcentajes de cepas resistentes e intermedias para *S.pyogenes* y *S.pneumoniae* fueron relativamente bajos por lo que podría considerarse un tratamiento efectivo en infecciones causadas por estos microorganismos pero no en el caso de las causadas por *H.influenzae* donde hay porcentajes significativos de cepas intermedias y resistentes.

En Eritromicina (uso moderado) los porcentajes de resistencia encontrados para los tres microorganismos patógenos son relativamente bajos, similares a los porcentajes de cepas intermedias para *S.pyogenes* y *S.pneumoniae* pero no para *H.influenzae* donde éstas alcanzan un 58.46% por lo que para utilizarlo como tratamiento en estos casos debe realizarse un antibiograma previo.

En Lincomicina (uso elevado) se obtuvieron porcentajes significativos de cepas intermedias para *S.pneumoniae* y *H.influenzae* y de cepas resistentes para *H.influenzae* por lo que podría considerarse a la Lincomicina un buen tratamiento para *S.pyogenes* pero no para *S.pneumoniae* y *H.influenzae* sin la prueba previa de la susceptibilidad de las cepas.

En Tetraciclina (uso elevado), aunque los porcentajes de cepas intermedias son bajos y en el caso de *S.pyogenes* no hay, los porcentajes de cepas resistentes son muy altos para *S.pyogenes* y *S.pneumoniae* por lo que no sería un buen tratamiento para infecciones causadas por estos microorganismos. Sin embargo, sí sería un buen tratamiento si la infección fuera cau

sada por *H. influenzae* donde no hay resistencia y las cepas intermedias no son significativas. El hecho de obtener resistencia alta en tetraciclina es de mucha importancia pues es un antibiótico que por competir con el calcio no se recomienda dar a niños menores de cinco años. Ya que nuestra población en estudio era de uno a cinco años de edad, esto nos indica que aunque los niños no hayan recibido este antibiótico directamente, sí han obtenido factores de resistencia a dicho antibiótico de su medio ambiente, siendo la tetraciclina un antibiótico de uso elevado en nuestro país, los resultados están de acuerdo a nuestra hipótesis planteada. Sería también de suma importancia la búsqueda de plásmidos que codifican esta resistencia.

En Trimetoprim-Sulfametoxazole no se obtuvieron cepas de sensibilidad intermedia pero porcentajes relativamente altos de cepas resistentes para *S. pneumoniae* y *H. influenzae* y 100.0 por ciento de resistencia para *S. pyogenes*. Este último dato era predecible pues este microorganismo a diferencia de otros estreptococos beta-hemolíticos, es naturalmente resistente a este antibiótico, siendo este principio utilizado en la elaboración de medio selectivo con TxS para el aislamiento de *S. pyogenes* donde se espera que se inhiban a los otros estreptococos beta-hemolíticos (89,90). Ello es indicativo de la inutilidad de utilizar trimetoprim-sulfametoxazole en estas infecciones.

En Cefamandole y Cloranfenicol (uso escaso) hubo 100.0 por ciento de susceptibilidad a ambos tratamientos en los tres microorganismos ensayados, por lo que podrían dejarse como alternativa en caso de que otros antibióticos de primera elección no pudieran proporcionarse (reacciones alérgicas), pero aunque su efectividad es mayor, no se debe olvidar el alto costo del primero y el riesgo de salud que conlleva el segundo, por lo que no pueden ser considerados como tratamientos de primera línea.

Así, los resultados anteriores evidencian la necesidad de realizar un diagnóstico microbiológico en casos de IRA y de determinar que es de etiología bacteriana, realizar un ensayo de susceptibilidad a antibióticos para establecer un tratamiento certero y ello tenga prioridad sobre el tratamiento empírico el cual ejerce una presión selectiva sobre el apareamiento de resistencia, aunque sin olvidar que la sensibilidad *in vitro* no siempre corresponderá a la respuesta *in vivo*.

Otro aspecto muy importante y de carácter práctico es que al obtener la sensibilidad de las cepas causantes de una determinada patología en una co-

munidad, en este caso de la Colonia "El Limón" en IRA, se pueden elaborar tablas que reflejen los porcentajes de cepas sensibles, intermedias y resistentes de los microorganismos aislados como posibles causantes de una determinada infección, y tener una referencia a mano para elegir con más certeza el tratamiento a proporcionar (Cuadros # 33 y 34, anexo).

El realizar evaluaciones de la sensibilidad de ciertas cepas por los dos métodos, permite correlacionar las concentraciones inhibitorias mínimas obtenidas con los halos de inhibición y obtener si los parámetros estándar de halos de inhibición nos están proporcionando parámetros adecuados, ya que dichos parámetros utilizados se basan en estandarizaciones realizadas en otros países (Gráfica # 11, anexo).

## X. CONCLUSIONES

1. Existe correlación y acuerdo buenos entre el método de Bauer & Kirby y el de Concentración Inhibitoria Mínima.
2. El método de Bauer & Kirby es poco sensible para identificar cepas con sensibilidad intermedia en las cepas bacterianas ensayadas.
3. No existe correlación ni acuerdo entre el uso de antibióticos (asumiendo que su importación es directamente proporcional a su uso) y la susceptibilidad a los mismos, pero sí existe dependencia y una tendencia de que a mayor uso de antibióticos, mayor resistencia a los mismos, y a menor uso, menor resistencia.
4. La Penicilina, Ampicilina y Trimetoprim-Sulfametoxazole podrán considerarse tratamientos de primera elección para IRA dependiendo del microorganismo implicado y de su patrón de susceptibilidad:
  - 4.1 La Penicilina puede considerarse un tratamiento de elección para infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*.
  - 4.2 La Ampicilina puede considerarse un tratamiento de elección para infecciones causadas por *Haemophilus influenzae*.
  - 4.3 El Trimetoprim-Sulfametoxazole puede considerarse un tratamiento de elección en infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.
5. En toda Infección Respiratoria Aguda es primordial la evaluación bacteriológica y la determinación del patrón de susceptibilidad a antibióticos de la cepa aislada como agente etiológico para la elección de un tratamiento antimicrobiano adecuado, sobre todo en procesos infecciosos invasivos o/y severos.
6. La edad, el diagnóstico y la presencia de uno o más agentes bacterianos patógenos no están relacionados con la presencia de cepas resistentes a los diferentes antibióticos.
7. La mayoría de las cepas que presentaron resistencia, fueron resistentes a más de un antibiótico.
8. Existen cepas asociadas con Infección Respiratoria Aguda con sensibilidad intermedia o resistentes a diversos antibióticos de importancia clínica relevante como lo es el caso del alto porcentaje de *Streptococcus pneumoniae* con susceptibilidad intermedia a la Penicilina.

## XI. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios consecutivos que permitan mantener conocimiento de los patrones de susceptibilidad encontrados en nuestro medio, utilizando la presente investigación como referencia.
2. Realizar estudios evaluando la susceptibilidad en cepas aisladas de pacientes hospitalarios donde la probabilidad de obtener factores de resistencia es mayor, por lo que podrían encontrarse un mayor número de cepas resistentes.
3. Establecer en los principales laboratorios de los Hospitales Nacionales del país, el método de Concentración Inhibitoria Mínima para la evaluación de la susceptibilidad a antibióticos de cepas aisladas de pacientes graves o con procesos infecciosos severos para así brindarles un tratamiento adecuado.
4. Establecer programas del uso adecuado o prudente de antibióticos a nivel nacional en colaboración con programas internacionales ya establecidos, los cuales controlen la aplicación adecuada de leyes al respecto, y evalúen la importación de cada antibiótico de acuerdo con su efectividad en diferentes procesos patológicos.
5. Elaborar periódicamente en los principales Hospitales Nacionales y Centros de Salud del país, tablas de la sensibilidad a antibióticos de cepas infecciosas aisladas de pacientes que acuden a dichos centros, para que sirvan de referencia inicial en la terapéutica a seguir.
6. Realizar estudios genéticos en busca de los factores de resistencia (plásmidos) que codifican los diferentes patrones encontrados.



## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Krugman S, Ward R. Infectious Disease of Children and Adults. 5th. ed. USA: Mosby Company, 1973. ix + 494p. (p.189-91).
2. Douglas RM, Kerby-Eaton E. Acute Respiratory Infections in Childhood. Australia: University of Adelaide, 1985. xiii + 194p. (p.3-14).
3. Organización Panamericana de la Salud. Infecciones Respiratorias Agudas en Niños. Washington, D.C., E.U.A.: Publicaciones OPS, 1985. Publicación # 493. 123p.
4. PAHO. Acute Respiratory Infections in Children. 1982.
5. Gantz NM, Gleckman RA. Manual of Clinical Problems in Infections Diseases. Boston: Little Brown and Company, 1979. 438p. (p.2-5).
6. Finegold SM, Martin WJ. Bayley-Scott Diagnóstico Microbiológico. 6ed. Argentina: Panamericana, 1983. 670p. (p.71-84).
7. Ross PW. Clinical Bacteriology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1979. 158p. (p.89-90).
8. Moffer HL. Pediatric Infectious Diseases. USA: Lippincott Company, 1975. xviii + 504p. (p.2,21-2).
9. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Review of Medical Microbiology. 11th ed. California, USA: Lange Medical Publications, 1974. xiv + 528p. (p.112-20).
10. Lennette EH, et al. Manual of Clinical Microbiology. 4th ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1985. xvi + 1149p. (p. 154-175, 387-393, 959-987, 1019-1020).
11. Kilian M. The Genus *Haemophilus*. p.1371-82. (In: Starr MP, et al (eds). The Prokaryotes: A Handbook on Habitats, Isolation, and Identification of Bacteria. USA: Springer-Verlag, 1981).
12. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Manual de Normas y Procedimientos para la Asistencia y Control de las Infecciones Res-

piratorias Agudas (IRA) en niños menores de 5 años de edad. Guatemala, 1986.

13. AHRTAG. Infección Respiratoria Aguda. 1987; 4(6):1-24.
14. Sanders E, Foster MT, Scott D. Group "A" Beta-Hemolytic Streptococci Resistant to Erythromycin and Lincomycin. N Engl J Med 1968; 278(10):538-40.
15. Tomeh MO, et al. Ampicillin-Resistant *Haemophilus influenzae* Type B Infection. JAMA 1974; 229(3):295-7.
16. Goodman LS, Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5th ed. USA: MacMillan Publishing, 1975. xvi + 1704p. (p.1090-1247).
17. Pelczar MJ, Reid RD, Chan ECS. Microbiología. Capella A, Tay J, trad. 4ed. México: McGraw-Hill, 1984. xiv + 826p. (p.408-32).
18. Guerra F. Manual de Farmacología. México: Insurgentes, 1951. xv + 566p. (73-83).
19. Litter M. Farmacología Experimental Clínica. 5ed. Argentina: El Ateneo, 1975. xv + 1991p. (p.1510-1573).
20. Conn HF (ed). Symposium of Efficacy of Antimicrobial and Antifungal Agents. Med Clin North Am. 1970; 54(5):1354.
21. McHenry MC, Lerner PI (eds). Symposium on Infectious Diseases. Med Clin North Am. 1978; 62(5):1143.
22. Cunha BA (ed). Symposium on Antimicrobial Therapy. Med Clin North Am. 1982; 66(1):316.
23. Ward J. Antibiotic Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Clinical and Epidemiological Aspects. Rev Infect Dis. 1981; 3(2):254-66.
24. Grieco MH. Antibiotic Resistance. Med Clin North Am. 1981; 66(1):25-35.
25. Davies J, Smith D. Plasmid-determined Resistance to Antimicrobial Agents. Ann Rev Microbiol. 1978; 32:469-518.
26. Murray BE, Moellering RC. Patterns and Mechanisms of Antibiotic Resistance. Med Clin North Am. 1978; 62(5):899-923.
27. Foster TJ. Plasmid-determined Resistance to Antimicrobial Drugs and Toxic Metal Ions in Bacteria. Microbiol Rev. 1983; 47:361-409.
28. Watanabe T, et al. Episome-mediated Transfer of Drug Resistance in Enterobacteriaceae: Two types of naturally occurring R-factors. J Bacteriology. 1964; 88(3):716-26.
29. Smith DH. *Salmonella* with Transferable Drug Resistance. New Engl J Med. 1966; 275:625-30.

30. Mata LJ, Castro F. Epidemiology, Diagnosis and Impact of Shiga Dysentery in Central America. *Industry and Tropical Health*. 1974; VIII: 30-7.
31. McKee CM, Houck CL. Induced Resistance to Penicillin of Culture of *Staphylococci*, *Pneumococci* and *Streptococci*. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1943; 53:33-4.
32. Eriksen KR. Studies on Induced Resistance to Penicillin a *Pneumococcus* Type I. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1945; 22:398-405.
33. Eriksen KR. Induced Resistance to Penicillin *Pneumococci* and *Streptococci*. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1946; 23:498-511.
34. Gunnison JB, et al. Penicillin-Resistant Variants of *Pneumococci*. *Appl Microbiol*. 1968; 16(2):311-4.
35. Thornsberry C, Swenson JM. Antimicrobial Susceptibility Tests for *Streptococcus pneumoniae*. *Laborat Med*. 1980; 11(2):83-6.
36. Hansman D, et al. Increased Resistance to Penicillin of *Pneumococci* Isolated from Man. *N Engl J Med*. 1971; 284(4):175-77.
37. Hansman D, Bullen MM. A Resistant *Pneumococcus*. *Lancet* 1967; 2:264-5.
38. Blazevic DJ, et al. Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* - Minnesota. *MMWR*. 1977; 26(42):345-51.
39. Applebaum PC, et al. Multiple-antibiotic Resistance of *Pneumococci* - South Africa. *MMWR*. 1977; 26(35):285-6.
40. Koornhof HJ, et al. Follow-up on Multiple-antibiotic-resistant *Pneumococci* - South Africa. *MMWR*. 1978; 27(1):1-7.
41. Zigelboim S, Tomasz A. Multiple Antibiotic Resistance in South Africa Strains of *Streptococcus pneumoniae*: Mechanisms of Resistance to Beta-Lactam Antibiotics. *Inf Dis*. 1981; 3:267-76.
42. Jacobs MR, et al. Emergence of Multiply Resistant *Pneumococci*. *N Engl J Med*. 1978; 299:735-40.
43. Liu HH, Tomasz A. Penicillin Tolerance in Multiply Drug-Resistant Natural Isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1985; 152(2): 365-72.
44. Khan W, et al. *Haemophilus influenzae* Type B Resistant to Ampicillin: A report two cases. *JAMA*. 1974; 229(3):298-301.
45. Long SS, Teter MJ, Gilligan PH. Biotype of *Haemophilus influenzae* : Correlation with virulence and ampicillin-resistance. *J Infect Dis*. 1983; 147(5):800-06.

46. Marks MI. *Haemophilus influenzae* Infections: The impact of resistance on use of aminopenicillins and other antimicrobials in outpatient therapy. *Clin Pediatr.* 1984; 23(10):535-41.
47. Istre GR, et al. Increasing Ampicillin-Resistance Rates in *Haemophilus influenzae* Meningitis. *Am J Dis Child.* 1984; 138:36-9.
48. McLinn SE, Nelson JD, Haltalin KC. Antimicrobial Susceptibility of *Haemophilus influenzae*. *Pediatr.* 1970; 45(5):827-38.
49. Thomas WJ, et al. Ampicillin-Resistant *Haemophilus influenzae* Meningitis. *Lancet.* 1974; 1:313.
50. Holt R, et al. Ampicillin-Resistant *Haemophilus influenzae*-Texas. *MMWR.* 1974; 23(1):99.
51. Nelson JD. Should Ampicillin Be Abandoned for Treatment of *Haemophilus influenzae* Disease? *JAMA.* 1974; 229(3):322-4.
52. Jacobson JA, et al. Epidemiologic Characteristics of Infections Caused by Ampicillin-Resistant *Haemophilus influenzae*. *Pediatr.* 1976; 58(3):388-91.
53. Katz SL, et al. Current Status of Ampicillin-Resistant *Haemophilus influenzae* Type B. *Pediatr.* 1976; 57(3):417.
54. Medeiros AA, O'Brien TF. Ampicillin-Resistant *Haemophilus influenzae* Type B Possesing a Tem-Type Beta-Lactamase but Little Permeability Barrier to Ampicillin. *Lancet.* 1975; 1:716-8.
55. Smith AL. Antibiotics and Invasive *Haemophilus influenzae*. *N Engl J Med.* 1976; 294(24):1329-31.
56. Long SS, Phillips SE. Chloranphenicol-Resistant *Haemophilus influenzae*. *MMWR.* 1976; 25:385.
57. Manten A, et al. Chloranphenicol-Resistant in *Haemophilus influenzae*. *Lancet.* 1976; 1:702.
58. O'Brien TF, et al. Chloranphenicol-Resistant *Haemophilus influenzae*. *MMWR.* 1976; 25(33):267.
59. Ward JI, et al. Prevalence of Ampicillin- and Chloranphenicol-Resistant Strains of *Haemophilus influenzae* causing Meningitis and Bacteremia. *J Infect Dis.* 1978; 138(3):421-4.
60. Zackrisson G, Brorson J-E. Influenzae Strains Including Three Recent Chloranphenicol-Resistant Isolates. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1980; Sect B, 88:193-8.
61. L wbury EJ. Symposium on Epidemiological Risks of Antibiotics. *Proc R Soc Med.* 1958; 51:807-10.

62. Sanders E, Foster MT, Scott D. Group "A" Beta-Hemolytic Streptococci Resistant Erythromycin and Licomycin. *N Engl J Med.* 1968; 278(10): 538-40.
63. Dixon JMS, Lipinski AE. Resistance of Group "A" Beta-Hemolytic Streptococci to Lincomycin and Erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1972; 1(4):333-9.
64. Drapkin MS, Karchmer AW, Hoellering RC. Bacteremic Infections Due to Clindamycin-Resistant Streptococci. *JAMA.* 1976; 236(3):263-5.
65. Nakae M, et al. Drug Resistant in *Streptococcus pyogenes* Isolates in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 1977; 12:427-8.
66. Miyamoto Y, et al. Stepwise Acquisition of Multiple Drug Resistance by Beta-Hemolytic Streptococci and Difference in Resistance Pattern. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978; 13:399-404.
67. Maruyama S, et al. Sensitivity of Group "A" Streptococci to Antibiotics: Prevalence of resistance to erythromycin in Japan. *Am J Dis Child.* 1979; 133:1143-5.
68. Gentry JL, Burns WW. Antibiotic-Resistant Streptococci. *Am J Dis Child.* 1980; 134:801.
69. Kuning CM. The Responsibility of the Infectious Disease Community for the Optimal Use of Antimicrobial Agents. *J Infect Dis.* 1985; 151(3):388-98.
70. Macauley C. Antibiotic Usage in an Outpatient Clinic - Thailand. *APUA Newsletter.* 1985; 3(4):4-6.
71. Losos J, Trotman M. Estimated Economic Burden of Nosocomial Infection. *Can J Public Health.* 1984; 75:248-50.
72. McGowan JE. Antimicrobial Resistance in Hospital Organisms and its Relation to Antibiotic Use. *Rev Infect Dis.* 1983; 5(6):1033-48.
73. Gruneberg RN. *Microbiology for Clinicians.* Great Britain: Buttler & Tanner, 1981. 179p. (p.151-2).
74. Shaffner WR, et al. Improving Antibiotic Prescribing in Office Practice: A controlled trial of three educational methods. *JAMA.* 1983; 250: 1728-32.
75. Arorn J, Soumerai SB. Improving Drug Therapy Decisions Through Educational Outread: A randomized controlled trial of academically based "detailing". *N Engl J Med.* 1983; 308:1457-63.
76. Denoya CD. Nosocomial Multiply Resistant Bacterial Infections: Three Studies in Buenos Aires. *APUA Newsletter.* 1984; 2(3):1-6.
77. Wayne AR, Shaffner W, Federspiel Ch. Persistence of Improvement in Antibiotic Prescribing in Office Practice. *JAMA.* 1985; 253:1774-6.

78. Hughes VM, Datta N. Conjugative Plasmids in Bacteria in the "pre-antibiotic Era. *Nature*, 1983; 302:725-6.
79. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Reglamento para el Control de Medicamentos, Estupefacientes, Sicotrópicos y Productos de Tocador e Higiene Personal, del Hogar y Establecimientos Farmacéuticos. Guatemala, 1985.
80. Viev F, et al. Epidemiology of Typhoid Fever in France: Antibiotic Resistance of *Salmonella typhi*. *Med Mal Infect*, 1984; 14:347-51.
81. Murray BE. Resistance to Trimetoprim/Sulfamethoxazole in Developing Countries. *APUA Newsletter*, 1985; 3(3):1-3.
82. Gavan TL. In Vitro Antimicrobial Susceptibility Testing: Clinical implications and limitations. *Med Clin North Am*, 1974; 58(3): 493-503.
83. Eliopoulos GM, Moellering RC. Principles of Antibiotic Therapy. *Med Clin North Am*, 1982; 66(1):3-15.
84. National Committee for Clinical Laboratory. Performance Standards Methods for Antimicrobial Susceptibility Tests. 3th.ed. USA: Approved Standards NCCLS Publication, 1984.
85. World Health Organization. Guidelines for Antimicrobial Susceptibility Testing. Switzerland, 1980. LAB/79.3:1-21.
86. Col NF, O'Connor RW. Estimating Worldwide Current Antibiotic Usage: Report of Task Force 1. *Rev Infec Dis*, 1987; 9(S3):S232-S243.
87. Jacobs MR, et al. Emergence of Multiply Resistant Pneumococci. *N Engl J Med*, 1978; 299(14):735-40.
88. Holmberg S. Antimicrobial Use in Animals and Drug-Resistant Bacterial Infections in Humans. *APUA. Newsletter*. 1988; 2(4):2-3.
89. Gunn, B.A., et al. Selective and enhanced recovery of group A and B streptococci from throat cultures with sheep blood agar containing sulfamethoxazole and trimethoprim. *J Clin Microbiol*, 1977; 9:189-93.
90. Kurzynski TA, Meise CK. Evaluation of sulfamethoxazole-trimethoprim blood agar plates for recovery of group A streptococci from throat cultures. *J Clin Microbiol*, 1979; 9:189-93.

ANEXO

## CUADRO # 1

### CLASIFICACION DE DIVERSOS ANTIBIOTICOS

| CLASE MAYOR                               | EJEMPLOS  |
|---|---|
| 1. TETRACICLINA                           | Tetraciclina, Domecloxilina, Doxicilina, Clortetraciclina, Metacilina, Minociclina, Oxitetra-ciclina  |
| 2. CLORANFENICOL                          | Cloranfenicol, Tiamfenicol  |
| 3. CEFALOSPORINAS                         |   |
| 3.1 1a. Generación                        | Cefalarodina, Cefalotina, Cefalexina, Cefradi-na, Cefaclor, Cefadroxil, Cefapirina  |
| 3.2 2a. Generación                        | Cefazolina, Cefoxitina, Cefuroxima, Cefamando-le, Cefametazole  |
| 3.3 3a. Generación                        | Cefaperazona, Cefotaxima, Moxicoumone, Cefasu-lodina, Cefatazidima, Cefatizoxima  |
| 4. MACROLIDOS                             | Eritromicina, Oleandomicina, Tilosina, Espira-micina, Virginiamicina  |
| 5. LINCOSAMIDAS                           | Lincomicina, Clindamicina   |
| 6. PENICILINAS                            |   |
| 6.1 Penicilina V, VK                      | Fenoximetilpenicilina, Fenoximetilpenicilina po-tásica  |
| 6.2 Penicilina G                          | Bencilpenicilina, Penicilina procaína, Penicili-na bencetamina  |
| 6.3 Penicilinas de am-<br>plio espectro   | Ampicilina, Amoxicilina, Pivampicilina, Bacampi-cilina, Hetaciclina, Carbenicilina, Ticarcilina, Apalcilina, Azlicilina, Mezlicilina, Piperacili-na |
| 6.4 Penicilinas anti-<br>estafilocóccicas | Maficilina, Meticilina, Oxacilina, Cloxacilina, Pidoxicilina  |
| 7. OTROS ANTIBIOTICOS<br>BETA-LACTAMICOS  |   |
| 8. ESTREPTOMICINA                         | Estreptomicina  |



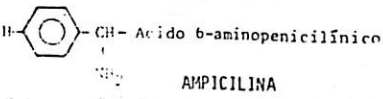
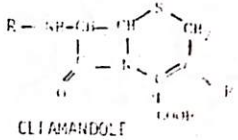
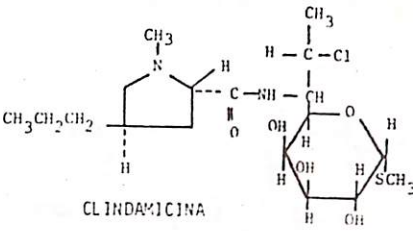
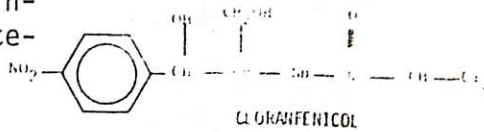
- |                               |  |
|-------------------------------|--|
| 9. AMINOGLUCOSIDOS            | Kanamicina, Paramomicina, Neomicina, Gentamicina, Tobramicina, Ribostamicina, Sisomicina, Netilmicina, Amikacina, Dibekacina     |
| 10. ANTIBACTERIANOS URINARIOS | Acido nalidíxico, Acido oxolínico, Acido pipemídico, Morfloracina, Ciprofloracina, Nitroflurantoína, Metenamina                  |
| 11. SULFONAMIDAS              | Sulfacitina, Sulfadiacina, Sulfametizole, Sulfametoxazole, Sulfapiridina, Salazosulfapiridina, Sulfafurazole, Trisulfapirimidina |
| 12. TRIMETOPRIM               | Trimetoprim  |
| 13. ANTITUBERCULOSOS          | Acido aminosalicílico, Capreomicina, Cicloserina, Etambutol, Etionamida, Isoniazida, Pirazinamida, Rifampicina                   |
| 14. OTROS ANTIBIOTICOS        | Vancomicina, Ristocetina, Bacitracina, Colistina, Polimixina B, Espectinomicina, Novomiocina, Metronidazole                      |

---

Referencia: Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA), Boston, USA, 1984.

CUADRO # 2

CARACTERISTICAS DE LOS ANTIBIOTICOS ENSAYADOS

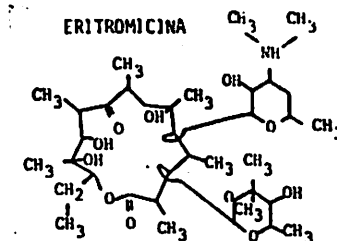
| ANTIBIOTICO          | CARACTERISTICAS GRALES.   | ESPECTRO DE ACCION                                  | MECANISMO DE ACCION                                       | ESTRUCTURA  |
|----------------------|---|---|---|---|
| AMPICILINA<br>(Am)   | Compuesto semisintético derivado del Acido 6-aminopenicilánico. Susceptible de hidrólisis por penicilinasas.  | Bactericida de amplio espectro.                     | Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana. |  <p>Acido 6-aminopenicilánico<br/>AMPICILINA</p> |
| CEFAMANDOLE<br>(Ce)  | Compuesto semisintético derivado del Acido 6-aminopenicilánico. Elaborado por hongos <i>Cephalosporium</i> . Resistente a penicilinasas, susceptible a hidrólisis por cefalosporinasas. | Bactericida de amplio espectro.                     | Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana. |  <p>CEFAMANDOLE</p>                              |
| CLINDAMICINA<br>(Cc) | Derivado clorinado de la Lincomicina.   | Bacteriostático (bactericida) de espectro ampliado. | Inhibición de la síntesis protéica bacteriana.            |  <p>CLINDAMICINA</p>                           |
| CLORANFENICOL<br>(C) | Compuesto semisintético derivado del ascomicete <i>Streptomyces venezuelae</i> . Susceptible de degradación por acetiltransferasas.   | Bacteriostático (bactericida) de amplio espectro.   | Inhibición de la síntesis protéica bacteriana.            |  <p>CLORANFENICOL</p>                          |

ERITROMICINA  
(E)

Macrólido derivado del ascomicete *Streptomyces erythreus*.

Bactericida de amplio espectro.

Inhibición de la síntesis protéica bacteriana.

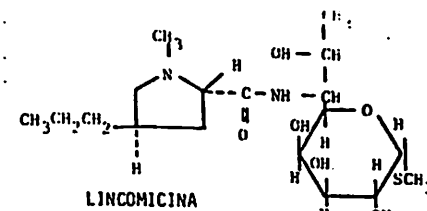


LINCOMICINA  
(L)

Derivado del Acido trans-L-4-n-propilhigrínico producido por el ascomicete *Streptomyces linconensis*.

Bacteriostático (bactericida).

Inhibición de la síntesis protéica bacteriana.

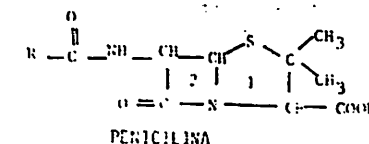


PENICILINA-G  
(P-G)

Biosintetizada por mohos del género *Penicillium*. Derivado del Acido 6-aminopenicilánico. Susceptible de degradación por penicilinasas.

Bactericida de amplio espectro, especialmente para microorganismos Gram positivo.

Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana.

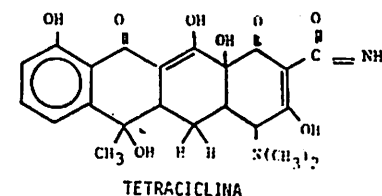


TETRACICLINA  
(Te)

Compuesto biosintetizado por microorganismos del género *Streptomyces* y modificado en el laboratorio a partir de naftacenocarboxamida policíclica.

Bactericida de amplio espectro.

Inhibición de la síntesis protéica bacteriana.

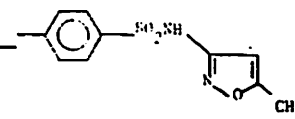
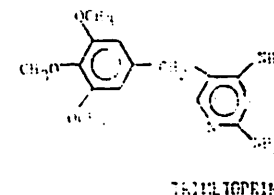


TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOLE  
(TxS)

Compuesto doble formado por la porción diaminopiridina del Trimetoprim y por el Sulfametoxazole.

Acción supra-aditiva bactericida de amplio espectro.

Doble interacción para la inhibición de la síntesis del Acido tetrahidrofólico.



SULFAMETOXAZOLE

Referencias: 10,19-22

CUADRO # 3

PREVALENCIA DE CEPAS DE *Streptococcus pneumoniae*  
RESISTENTES A LA PENICILINA

(Ward, J., 1981)

| LOCALIZACION   | FECHA      | No. aislamientos R/<br>No. aislamientos ensayados |       |
|----------------|------------|---|-------|
| Estados Unidos |            |   |       |
| Boston         | Antes 1950 | 0/313   |       |
| Boston         | 1953-1955  | 0/114   |       |
| Boston         | 1964-1965  | 2/200   | 1.0%  |
| Nuevo México   | 1972       | 19/131  | 14.5% |
| Boston         | 1972-1973  | 6/050   | 12.0% |
| Oklahoma       | 1977-1978  | 16/108  | 14.8% |
| Pittsburg      | 1978       | 2/066   | 3.0%  |
| Wisconsin      | 1978       | 6/243   | 2.5%  |
| Otros países   |            |   |       |
| Australia      | 1967-1970  | 4/1098  | 0.4%  |
| Nueva Guinea   | 1969-1970  | 1/0069  | 1.4%  |
| Nueva Guinea   | 1970       | 35/0157   | 22.3% |
| Polonia        | 1969-1970  | 4/0115  | 3.5%  |
| Nueva Guinea   | 1971-1974  | 181/1016  | 17.8% |
| Australia      | 1971-1976  | 27/2427   | 1.1%  |
| Japón          | 1971-1975  | 1/0100  | 1.0%  |
| Canadá         | 1971-1976  | 143/6000  | 2.4%  |
| Suiza          | 1976-1977  | 3/0100  | 3.0%  |
| Reino Unido    | 1977       | 1/0866  | 0.1%  |
| Sur Africa     | 1977-1979  | 110/1316  | 8.4%  |

Referencia: 23

CUADRO # 4

IMPORTACION DE ANTIBIOTICOS EN GUATEMALA, 1984

| ANTIBIOTICO                       | IMPORTACION |           |
|-----------------------------------|-------------|-----------|
|                                   | Kg/año      | Categoria |
| 1. Tetraciclinas:                 |             |           |
| 1.1 Tetraciclina *                | 113,848     | elevada   |
| 1.2 Oxitetraciclina               | 400         | escasa    |
| 1.3 Metaciclina                   | 8           | escasa    |
| 1.4 Minociclina                   | 121         | escasa    |
| 1.5 Doxiciclina                   | 72          | escasa    |
| 1.6 Dimetilclortetraciclina       | 58          | escasa    |
| 2. Cloranfenicol:                 |             |           |
| 2.1 Cloranfenicol *               | 151,759     | elevada   |
| 2.2 Tiamfenicol                   | 976         | escasa    |
| 3. Cefalosporinas:                |             |           |
| 3.1 Cefalosporinas 1a.Generación: |             |           |
| 3.1.1 Cefadroxil                  | 7,551       | escasa    |
| 3.1.2 Cefradina                   | 215         | escasa    |
| 3.1.3 Cefalexina                  | 513         | escasa    |
| 3.1.4 Cefalotina                  | 515         | escasa    |
| 3.2 Cefalosporinas 2a.Generación: |             |           |
| 3.2.1 Cefamandole *               | 514         | escasa    |
| 3.3 Cefalosporinas 3a.Generación: |             |           |
| 3.3.1 Cefotaxima                  | 27          | escasa    |
| 4. Macrólidos:                    |             |           |
| 4.1 Eritromicina *                | 40,047      | mediana   |
| 4.2 Tilosina                      | 430         | escasa    |
| 4.3 Espiramicina                  | 570         | escasa    |
| 5. Lincosamidas:                  |             |           |
| 5.1 Lincomicina *                 | 189,475     | elevada   |
| 5.2 Clindamicina *                | 15,786      | mediana   |
| 6. Penicilinas:                   |             |           |
| 6.1 Penicilina V, VK              |             |           |
| 6.1.1 Penicilina V Potásica       | 1,010       | escasa    |
| 6.2 Penicilina G *                |             |           |
| 6.2.1 Penicilina G sódica         | 1,942       |           |
| 6.2.2 Penicilina G benzatínica    | 1,089       |           |
| 6.2.3 Penicilina G procaínica     | 3,841       |           |
| 6.2.4 Otras Penicilinas G         | 3,204       |           |
|                                   | 10,076      | mediana   |

|       |                                   |         |         |
|-------|-----------------------------------|---------|---------|
| 6.3   | Penicilinas de amplio espectro:   |         |         |
| 6.3.1 | Ampicilina *                      | 286,166 | elevada |
| 6.3.2 | Bacampicilina                     | 53,503  | mediana |
| 6.3.3 | Pivampicilina                     | 397     | escasa  |
| 6.3.4 | Carbenicilina                     | 3       | escasa  |
| 6.3.5 | Amoxicilina                       | 18      | escasa  |
| 6.4   | Penicilinas antiestafilococcicas: |         |         |
| 6.4.1 | Oxacilina                         | 2,731   | escasa  |
| 6.4.2 | Meticilina                        | 108     | escasa  |
| 6.5   | Otras penicilinas:                |         |         |
| 6.5.1 | Amidinopenicilina                 | 10      | escasa  |
| 6.5.2 | Fenofmetilpenicilina              | 49      | escasa  |
| 7.    | Aminoglucósidos:                  |         |         |
| 7.1   | Kanamicina                        | 59      | escasa  |
| 7.2   | Neomicina                         | 28,301  | mediana |
| 7.3   | Gentamicina                       | 317     | escasa  |
| 7.4   | Tobramicina                       | 2       | escasa  |
| 7.5   | Amikacina                         | 1,797   | escasa  |
| 7.6   | Espectinomomicina                 | 100,442 | elevada |
| 7.7   | Aminocidina                       | 521     | escasa  |
| 8.    | Sulfonamidas:                     |         |         |
| 8.1   | Sulfametoxazole                   | 765     | escasa  |
| 8.2   | Sulfizoxazole                     | 9,090   | escasa  |
| 8.3   | Sulfamilamido-isoxazole           | 17,708  | mediana |
| 8.4   | Sulfacetamida                     | 97      | escasa  |
| 8.5   | Sulfametazida                     | 50      | escasa  |
| 9.    | Trimetoprim:                      |         |         |
| 9.1   | Trimetoprim                       | 178     | escasa  |
| 10.   | Agentes antituberculosos:         |         |         |
| 10.1  | Rifampicina                       | 156,686 | elevada |
| 11.   | Otros antibióticos:               |         |         |
| 11.1  | Dicloxacilina                     | 8,812   | escasa  |
| 11.2  | Epacilina                         | 25      | escasa  |
| 11.3  | Vancomicina                       | 3       | escasa  |
| 11.4  | Bacitracina                       | 1       | escasa  |
| 12.   | Antibióticos combinados:          |         |         |
| 12.1  | Trimetoprim-Sulfametoxazole *     | 96,855  | mediana |
| 12.2  | Trimetoprim-Sulfametrol           | 22,532  | mediana |
| 12.3  | Trimetoprim-Sulfamoxol            | 54      | escasa  |
| 12.4  | Tetraciclina-Sulfametizol         | 8       | escasa  |
| 12.5  | Otras combinaciones               | 5,303   | escasa  |

-----

\* Antibióticos utilizados en el estudio

---

Referencia: Facturas de Importación, 1984  
 Depto. de Control de Alimentos y Medicamentos  
 Dirección General de Servicios de Salud, Guatemala

CUADRO # 5

PRUEBAS PARA LA CARACTERIZACION DE MICROORGANISMOS PATOGENOS

| PRUEBA                                   | MICROORGANISMOS  |  |  |
|--|--|--|--|
|  | <i>Streptococcus pneumoniae</i>  | <i>Streptococcus pyogenes</i>  | <i>Haemophilus influenzae</i>  |
| Características coloniales               | Colonias circulares, relucientes, bordes definidos, convexas, 1mm de diámetro. | Colonias circulares, opacas, bordes definidos, convexas, más de 1mm de diámetro. | Colonias circulares, bordes definidos, traslúcidas, planas, 1-2mm de diámetro. |
| Hemólisis (agar sangre)                  | Alfa-hemólisis.  | Beta-hemólisis.  | -----  |
| Coloración Gram                          | Diplococos Gram (+) lancetados.  | Cocos Gram (+) en cadenas cortas o largas.                                       | Bacilos Gram (-) pleomórficos.   |
| Catalasa                                 | (-)  | (-)  | (+)  |
| Oxidasa                                  | NSR  | NSR  | (+)  |
| Optoquina 16mm/<br>Solubilidad en bilis  | (+)  | NSR  | NSR  |
| Bacitracina 6mm/<br>Serotipificación "A" | NSR  | (+)  | NSR  |
| Factores V y X/<br>Porfirinas            | NSR  | NSR  | (+)  |

(NSR: No se realiza esa prueba)

Referencias: 6,10,11

CUADRO # 6

DIAMETROS DE ZONAS DE INHIBICION PARA INTERPRETACION  
DE SUSCEPTIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS

Bauer & Kirby

| ANTIBIOTICO                           | CONCENTRACION<br>DEL DISCO | ZONAS DE INHIBICION |       |    |
|---------------------------------------|----------------------------|---------------------|-------|----|
|                                       |                            | S                   | I     | R  |
| 1. Penicilina-G                       | 10 U                       | 28                  | 20-27 | 19 |
| 2. Ampicilina                         | 10 mcg                     | 30                  | 22-29 | 21 |
| <i>H. influenzae</i>                  |                            | 20                  | ----- | 19 |
| 3. Cefamandole                        | 30 mcg                     | 18                  | 15-17 | 14 |
| 4. Clindamicina                       | 2 mcg                      | 17                  | 15-16 | 14 |
| 5. Cloranfenicol                      | 30 mcg                     | 18                  | 13-17 | 12 |
| 6. Eritromicina                       | 15 mcg                     | 18                  | 14-17 | 13 |
| 7. Lincomicina                        | 2 mcg                      | 17                  | 15-16 | 14 |
| 8. Tetraciclina                       | 30 mcg                     | 19                  | 15-18 | 14 |
| 9. Trimetoprim/<br>Sulfametoxazole    | 1.25 mcg/<br>23.75 mcg     | 16                  | 11-15 | 10 |
| 10. Oxacilina<br><i>S. pneumoniae</i> | 1 mcg                      | 20                  | ----- | 19 |

Referencia: 10, 84



CUADRO # 7

ZONAS DE INHIBICION LIMITES PARA EL CONTROL DE CALIDAD  
DE TESTS DE SUSCEPTIBILIDAD DE DIFUSION POR DISCO EN  
AGAR MUELLER-HINTON CON CEPAS CONTROL.

| ANTIBIOTICO                         | Concentración<br>del disco | CEPAS CONTROL                 |                             |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
|                                     |                            | <i>S.aureus</i><br>ATCC 25923 | <i>E.coli</i><br>ATCC 25922 |
| 1. Penicilina                       | 10 U                       | 26-37                         | -----                       |
| 2. Ampicilina                       | 10 mcg                     | 24-35                         | 15-20                       |
| 3. Cefamandole                      | 30 mcg                     | 25-37                         | 18-23                       |
| 4. Clindamicina                     | 2 mcg                      | 23-29                         | -----                       |
| 5. Cloranfenicol                    | 30 mcg                     | 19-26                         | 21-26                       |
| 6. Eritromicina                     | 15 mcg                     | 22-30                         | 8-14                        |
| 7. Lincomicina                      | 2 mcg                      | -----                         | -----                       |
| 8. Oxacilina                        | 1 mcg                      | 23-29                         | 18-24                       |
| 9. Tetraciclina                     | 30 mcg                     | 19-28                         | 18-25                       |
| 10. Trimetoprim/<br>Sulfametoxazole | 1.25 mcg/<br>23.75 mcg     | 24-32                         | 24-32                       |

Referencias: 10,84

CUADRO # 8

SOLVENTES Y DILUYENTES PARA SOLUCIONES STOCK Y  
SOLUCIONES ESTANDAR DE AGENTES ANTIMICROBIANOS

| ANTIBIOTICO                        | SOLVENTE                 | DILUYENTE    |
|------------------------------------|--------------------------|--------------|
| 1. Ampicilina                      | Agua                     | Agua         |
| 2. Cefalotina                      | Agua                     | Agua         |
| 3. Clindamicina                    | Agua                     | Agua         |
| 4. Cloranfenicol                   | Etanol/Me-<br>tanol 1:20 | Agua         |
| 5. Eritromicina                    | Etanol/Me-<br>tanol 1:20 | Agua         |
| 6. Lincomicina                     | Agua                     | Agua         |
| 7. Penicilina-G                    | Agua                     | Agua         |
| 8. Tetraciclina                    | Agua                     | Agua         |
| 9. Trimetoprim/<br>Sulfametoxazole | HCl 0.05 M<br>NaOH 0.1 M | Agua<br>Agua |

Referencias: 10,84

CUADRO # 9

CONCENTRACIONES DE ANTIBIOTICOS ENSAYADAS EN  
METODO DE CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA

| ANTIBIOTICO | CONCENTRACIONES DE ANTIBIOTICOS |      |            |      |            |      |                   |              |
|-------------|---------------------------------|------|------------|------|------------|------|-------------------|--------------|
| P-G (a)     | 0.03                            | 0.06 | 0.12       | 0.25 | 0.50       | 1.00 | 2.00              | <b>4.00</b>  |
| P-G (b)     | 0.01                            | 0.03 | 0.06       | 0.12 | 0.25       | 0.50 | 1.00              | <b>2.00</b>  |
| Am (c)      | 0.03                            | 0.06 | 0.12       | 0.25 | 0.50       | 1.00 | 2.00              | <b>4.00</b>  |
| Am (d)      | 0.12                            | 0.25 | 0.50       | 1.00 | 2.00       | 4.00 | 8.00              | ----         |
| Ce (e)      | 0.25                            | 0.50 | 1.00       | 2.00 | 4.00       | 8.00 | 16.00             | <b>32.00</b> |
| Cc (e)      | 0.12                            | 0.25 | 0.50       | 1.00 | 2.00       | 4.00 | 8.00              | <b>16.00</b> |
| C (e)       | 0.25                            | 0.50 | 1.00       | 2.00 | 4.00       | 8.00 | 16.00             | <b>32.00</b> |
| E (e)       | 0.12                            | 0.25 | 0.50       | 1.00 | 2.00       | 4.00 | 8.00              | <b>16.00</b> |
| L (e)       | 0.12                            | 0.25 | 0.50       | 1.00 | 2.00       | 4.00 | 8.00              | <b>16.00</b> |
| Te (e)      | 0.25                            | 0.50 | 1.00       | 2.00 | 4.00       | 8.00 | 16.00             | <b>32.00</b> |
| TxS (e)     | 0.500/9.50                      |      | 1.00/19.00 |      | 2.00/38.00 |      | <b>4.00/76.00</b> |              |

Diluciones a usar en:

- (a) *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae*
- (b) *Streptococcus pneumoniae*
- (c) *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*
- (d) *Haemophilus influenzae*
- (e) Igual para los tres microorganismos

CUADRO # 10

VALORES PARA INTERPRETACION DE SUSCEPTIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS

Concentración Inhibitoria Mínima

| ANTIBIOTICO                        | SENSIBLE | INTERMEDIO | RESISTENTE |
|------------------------------------|----------|------------|------------|
| 1. Penicilina                      | 0.12     | 0.25-2.0   | 4.0        |
| <i>S.pneumoniae</i>                | 0.06     | 0.12-1.0   | 2.0        |
| 2. Ampicilina                      | 0.12     | 0.25-2.0   | 4.0        |
| <i>H.influenzae</i>                | 2.00     | -----      | 4.0        |
| 3. Cefamandole                     | 8.00     | 16.0       | 32.0       |
| 4. Clindamicina                    | 0.50     | 1.00-4.0   | 8.0        |
| 5. Cloranfenicol                   | 8.00     | 16.0       | 32.0       |
| 6. Eritromicina                    | 0.50     | 1.00-4.0   | 8.0        |
| 7. Lincomicina                     | 0.50     | 1.00-4.0   | 8.0        |
| 8. Tetraciclina                    | 4.00     | 8.0        | 16.0       |
| 9. Trimetoprim/<br>Sulfametoxazole | 2.0/38.0 | -----      | 4.0/76.0   |

Nota:

Concentraciones: mcg antibiótico Referencia: 10,84

CUADRO # 11

CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE CEPAS CONTROL  
PARA EL CONTROL DE CALIDAD  
EN ENSAYOS DE SUSCEPTIBILIDAD A ANTIBIOTICOS.

| ANTIBIOTICO                        | <i>S. aureus</i><br>ATCC 29213 | <i>S. faecalis</i><br>ATCC 29212 |
|------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| 1. Penicilina-G                    | 0.25-1.00                      | -----                            |
| 2. Ampicilina                      | 1.00-4.00                      | -----                            |
| 3. Cefamandole                     | 0.12-0.50                      | 8.0-32.0                         |
| 4. Clindamicina                    | -----                          | 4.0-16.0                         |
| 5. Cloranfenicol                   | 2.00-8.00                      | 4.0-16.0                         |
| 6. Eritromicina                    | 0.12-0.50                      | 1.0- 4.0                         |
| 7. Lincomicina                     | -----                          | 4.0-16.0                         |
| 8. Tetraciclina                    | 0.25-1.00                      | -----                            |
| 9. Trimetoprim/<br>Sulfametoxazole | 0.50/9.50                      | 0.5/9.50                         |

Referencias: 10,84

## GLOSARIO

**PLASMIDO:** elemento genético extracromosómico que se reproduce independientemente del cromosoma huésped.

**PLASMIDO CONJUGATIVO:** plásmido que puede iniciar y causar la transferencia de ADN por conjugación.

**PLASMIDO NO CONJUGATIVO:** plásmido que no puede realizar la transferencia del ADN por conjugación por el mismo. Puede ser transferido por medio de transformación, transducción o movilización por un plásmido conjugativo.

**PLASMIDO DE RESISTENCIA:** plásmido que lleva información genética para la resistencia a agentes antibacterianos ya sea conjugativo o no conjugativo. Se utiliza el término factor-R para un plásmido de resistencia.

**CONJUGACION:** apareamiento, proceso de intercambio genético entre dos organismos después de efectuado un contacto celular.

**TRANSFORMACION:** proceso de obtención de información genética que se realiza tomando ADN soluble que ha sido liberada por otra célula "donadora".

**TRANSDUCCION:** proceso de adquirir información genética la cual es transportada de una célula donadora a una nueva célula aceptora por un fago.

**TRANSPOSON:** (translocación y secuencia de transposición) elemento genético bien definido que puede traslocarse intacto de un locus genético a otro.

**PRODUCCION ENZIMATICA INDUCIBLE:** producción enzimática que se realiza o aumenta por la presencia del sustrato, p.e. antibióticos.

**PRODUCCION ENZIMATICA CONSTITUTIVA:** producción enzimática que ocurre independientemente de la presencia del sustrato.

## ESQUEMA # 1

DISTRIBUCION DE LA INOCULACION EN LAS PLACAS  
PARA ENSAYO DE CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA.

|    |    |    |    |    |    |   |   |
|----|----|----|----|----|----|---|---|
| 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2 | 3 |
| 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2 | 3 |
| 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2 | 3 |
| 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2 | 3 |
| 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2 | 3 |
| 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2 | 3 |
| 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2 | 3 |
| 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2 | 3 |
| 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2 | 3 |
| 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2 | 3 |
| 1* | 1* | 1* | 1* | 1* | 1* | 2 | 3 |
| 1* | 1* | 1* | 1* | 1* | 1* | 2 | 3 |

- 1 En cada línea horizontal se inocular una cepa problema con 6 diluciones seriadas dobles del antibiótico ensayado (un antibiótico por placa).
- 1\* En cada línea horizontal una cepa control ATCC
- 2 Toda esta línea vertical se llena con medio de cultivo sin inocular y sin antibiótico
- 3 Toda esta línea vertical se inocular con la cepa ensayada en la respectiva línea horizontal sin antibiótico.

CUADRO # 12

RELACION ENTRE SENSIBILIDAD A ANTIBIOTICOS Y EDAD  
EN PACIENTES CON INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

| Frec  |       |       |       |       |       |        |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| %     | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     |        |
| % fil |       |       |       |       |       |        |
| % col |       |       |       |       |       |        |
| S     | 175   | 370   | 214   | 178   | 25    | 962    |
|       | 13.32 | 28.16 | 16.29 | 13.55 | 1.90  | 73.21  |
|       | 18.19 | 38.46 | 22.25 | 18.50 | 2.60  |        |
|       | 72.02 | 70.88 | 76.70 | 73.25 | 92.59 |        |
| I     | 46    | 84    | 32    | 38    | 2     | 202    |
|       | 3.50  | 6.39  | 2.44  | 2.89  | 0.15  | 15.37  |
|       | 22.77 | 41.58 | 15.84 | 18.81 | 0.99  |        |
|       | 18.93 | 16.09 | 11.47 | 15.64 | 7.41  |        |
| R     | 22    | 68    | 33    | 27    | 0     | 150    |
|       | 1.67  | 5.18  | 2.51  | 2.05  | 0.00  | 11.42  |
|       | 14.67 | 45.33 | 22.00 | 18.00 | 0.00  |        |
|       | 9.05  | 13.03 | 11.83 | 11.11 | 0.00  |        |
|       | 243   | 522   | 279   | 243   | 27    | 1314   |
|       | 18.49 | 39.73 | 21.23 | 18.49 | 2.05  | 100.00 |

| Estadístico      | gl | Valor  | Prob  |
|------------------|----|--------|-------|
| Chi <sup>2</sup> | 8  | 13.869 | 0.085 |

1 = 0 a 12 meses  
4 = 37 a 48 meses

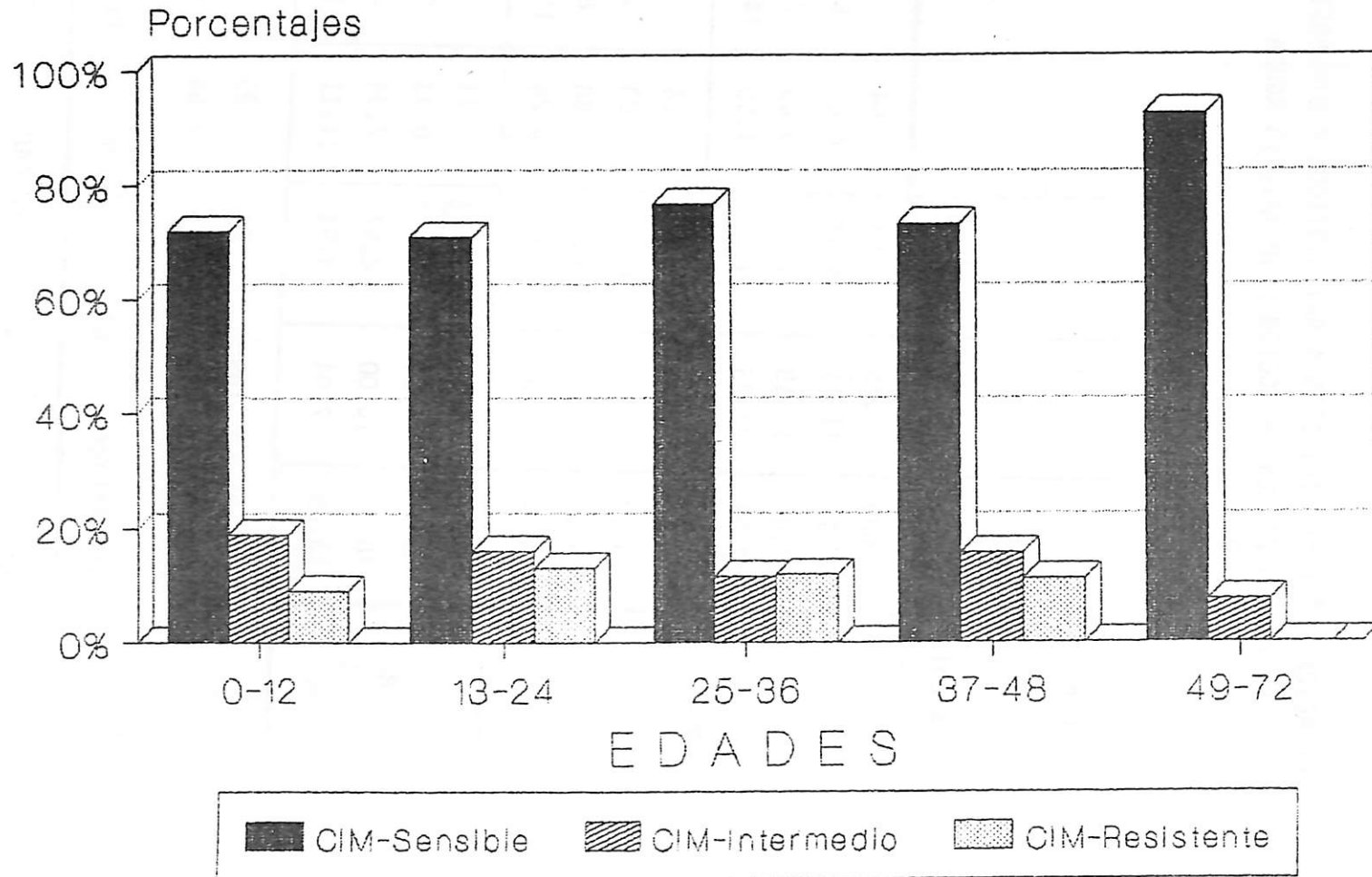
2 = 13 a 24 meses  
5 = 49 a 72 meses

3 = 25 a 36 meses



GRAFICA # 1.

# RELACION DE SENSIBILIDAD A Antibioticos y Edad



CUADRO # 13

RELACION ENTRE SENSIBILIDAD A ANTIBIOTICOS Y DIAGNOSTICO  
EN PACIENTES CON INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

| Frec   | 1                              | 2                              | 3                           | 4                            | 5                           |                |
|--------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------|
| %      |                                |                                |                             |                              |                             |                |
| % fil. |                                |                                |                             |                              |                             |                |
| % col  |                                |                                |                             |                              |                             |                |
| S      | 620<br>47.18<br>64.45<br>72.51 | 146<br>11.11<br>15.18<br>77.25 | 64<br>4.87<br>6.65<br>79.01 | 64<br>4.87<br>6.65<br>64.65  | 68<br>5.18<br>7.07<br>74.40 | 962<br>73.21   |
| I      | 120<br>9.13<br>59.41<br>14.04  | 28<br>2.13<br>13.86<br>14.81   | 13<br>0.99<br>6.44<br>16.05 | 24<br>1.83<br>11.88<br>24.24 | 17<br>1.30<br>8.42<br>19.10 | 202<br>15.37   |
| R      | 115<br>8.75<br>76.67<br>13.45  | 15<br>1.14<br>10.00<br>7.94    | 4<br>0.30<br>2.67<br>4.94   | 11<br>0.83<br>7.34<br>11.11  | 15<br>0.38<br>3.33<br>5.62  | 150<br>11.42   |
|        | 8.55<br>65.07                  | 189<br>14.38                   | 81<br>6.16                  | 99<br>7.53                   | 89<br>6.84                  | 1314<br>100.00 |

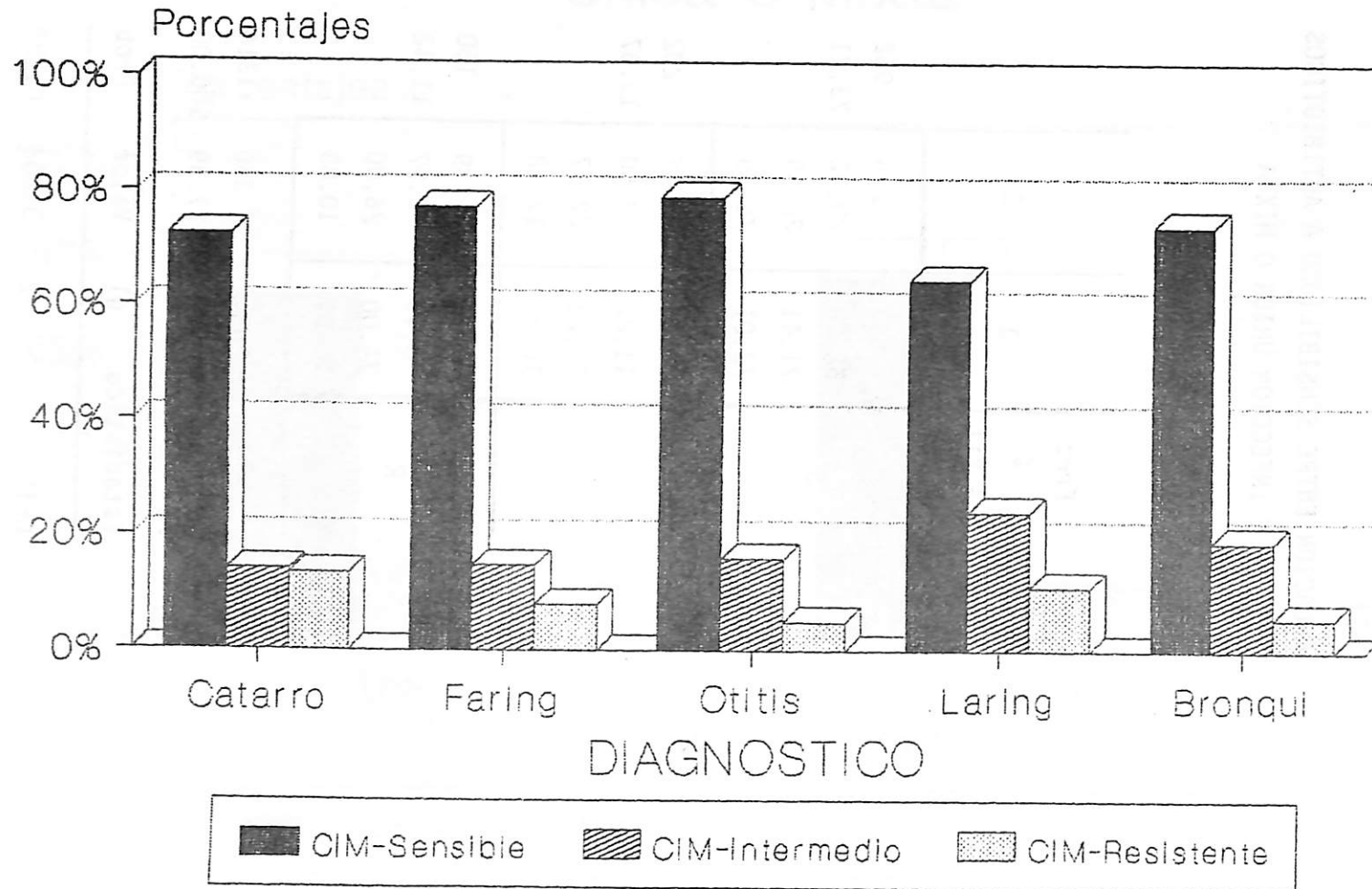
| Estadístico      | gl | Valor  | Prob  |
|------------------|----|--------|-------|
| Chi <sup>2</sup> | 12 | 22.548 | 0.032 |

1 = Catarro común  
2 = Faringoamigdalitis  
3 = Otitis media

4 = Laringitis/Laringotraqueitis  
5 = Bronquitis/Bronquiolitis

GRAFICA # 2

# RELACION ENTRE SENSIBILIDAD A Antibioticos y Diagnostico



Catarro: CATARRO COMUN  
Faring: FARINGOAMIGDALITIS  
Otitis: OTITIS MEDIA

Laring: LARINGITIS  
LARINGOTRAQUEITIS

Bronqui: BRONQUITIS  
BRONQUIOLITIS  
BRONCONEUMONIA  
NEUMONIA

CUADRO # 14

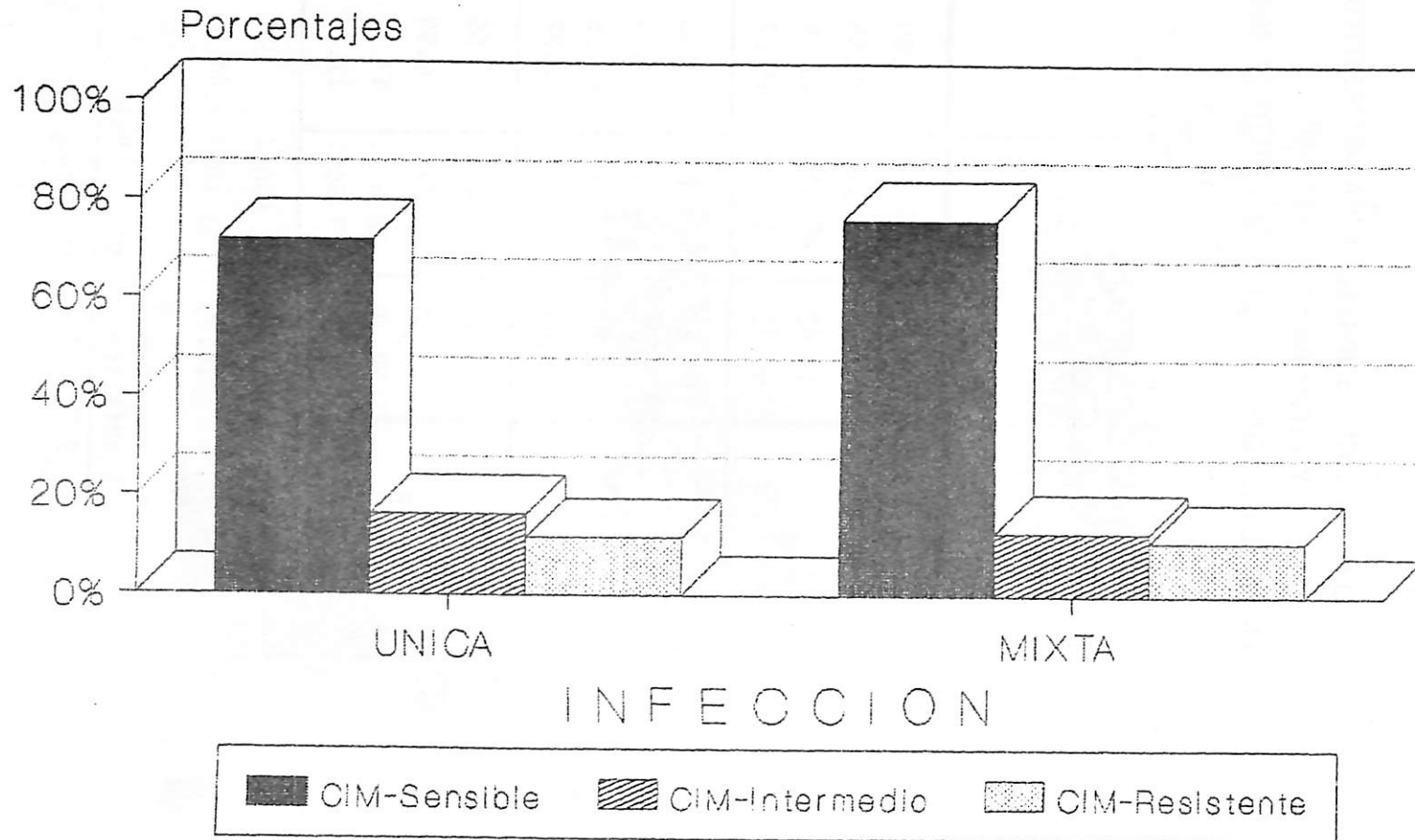
RELACION ENTRE SENSIBILIDAD A ANTIBIOTICOS  
E INFECCION UNICA O MIXTA

| Frec             | 1     | 2     |        |
|------------------|-------|-------|--------|
| %                |       |       |        |
| % fil            |       |       |        |
| % col            |       |       |        |
| S                | 687   | 275   | 962    |
|                  | 52,28 | 20,92 | 73,21  |
|                  | 71,41 | 28,59 |        |
|                  | 72,01 | 76,39 |        |
| I                | 156   | 46    | 202    |
|                  | 11,87 | 3,50  | 15,37  |
|                  | 77,23 | 22,77 |        |
|                  | 16,35 | 12,78 |        |
| R                | 111   | 39    | 150    |
|                  | 8,45  | 2,97  | 11,42  |
|                  | 74,00 | 26,00 |        |
|                  | 11,64 | 10,83 |        |
|                  | 954   | 360   | 1314   |
|                  | 72,60 | 27,39 | 100,00 |
| Estadístico      | gl    | Valor | Prob   |
| Chi <sup>2</sup> | 2     | 3.003 | 0.222  |

1 = Infección única  
2 = Infección mixta

GRAFICA # 3

# RELACION DE SENSIBILIDAD A Antibioticos Con Infeccion Unica o Mixta



Unica: INFECCION BACTERIANA CAUSADA POR UN MICROORGANISMO PATOGENO  
Mixta: INFECCION BACTERIANA CAUSADA POR DOS O TRES MICROORGANISMOS

CUADRO # 15

RELACION ENTRE SENSIBILIDAD A ANTIBIOTICOS  
Y MICROORGANISMO AISLADO  
EN PACIENTES CON INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

| Frec<br>%<br>% fil<br>% col | SPy   | SPn   | HI    |        |
|-----------------------------|-------|-------|-------|--------|
| S                           | 131   | 441   | 390   | 962    |
|                             | 9.97  | 33.56 | 29.68 | 73.21  |
|                             | 13.62 | 45.84 | 40.54 |        |
|                             | 69.31 | 81.67 | 66.67 |        |
| I                           | 16    | 56    | 130   | 202    |
|                             | 1.22  | 4.26  | 9.89  | 15.37  |
|                             | 7.92  | 27.72 | 64.36 |        |
|                             | 8.47  | 10.37 | 22.22 |        |
| R                           | 42    | 43    | 65    | 150    |
|                             | 3.20  | 3.27  | 4.95  | 11.42  |
|                             | 28.00 | 28.67 | 43.33 |        |
|                             | 22.22 | 7.96  | 11.11 |        |
|                             | 189   | 540   | 585   | 1314   |
|                             | 14.38 | 41.10 | 44.52 | 100.00 |

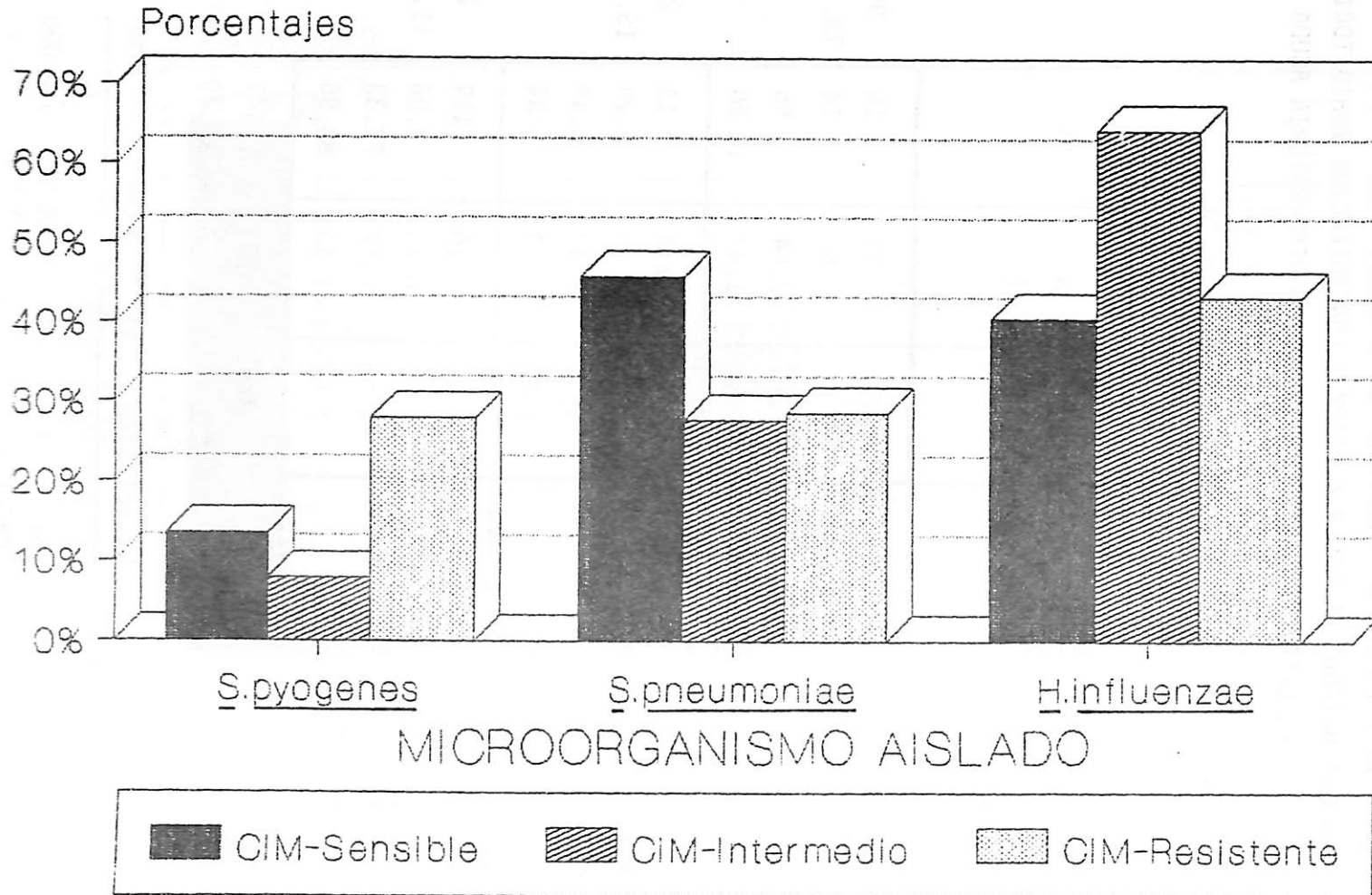
| Estadístico      | gl | Valor  | Prob  |
|------------------|----|--------|-------|
| Chi <sup>2</sup> | 4  | 66.618 | 0.000 |

SPy = *Streptococcus pyogenes*  
HI = *Haemophilus influenzae*

SPn = *Streptococcus pneumoniae*

GRAFICA # 4

# RELACION ENTRE SENSIBILIDAD A Antibioticos y Microorganismo Aislado



ME TODO CIM

CUADRO # 16

ACUERDO EN LA EVALUACION DE SENSIBILIDAD A ANTIBIOTICOS  
 POR LOS METODOS DE BAUER & KIRBY Y CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA  
 EN CEPAS CAUSANTES DE INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

| Frec  | BK    | BK    | BK    |        |
|-------|-------|-------|-------|--------|
| %     | S     | I     | R     |        |
| % fil |       |       |       |        |
| % col |       |       |       |        |
| CIM   | 912   | 35    | 15    | 962    |
| S     | 69.41 | 2.66  | 1.14  | 73.21  |
|       | 94.80 | 3.64  | 1.56  |        |
|       | 90.84 | 21.47 | 10.20 |        |
| CIM   | 71    | 118   | 13    | 202    |
| I     | 5.40  | 8.98  | 0.99  | 15.37  |
|       | 35.15 | 58.42 | 6.44  |        |
|       | 7.07  | 72.39 | 8.84  |        |
| CIM   | 21    | 10    | 119   | 150    |
| R     | 1.60  | 0.76  | 9.06  | 11.42  |
|       | 14.00 | 6.67  | 79.33 |        |
|       | 2.09  | 6.13  | 80.95 |        |
|       | 1004  | 163   | 147   | 1314   |
|       | 76.41 | 12.40 | 11.19 | 100.00 |

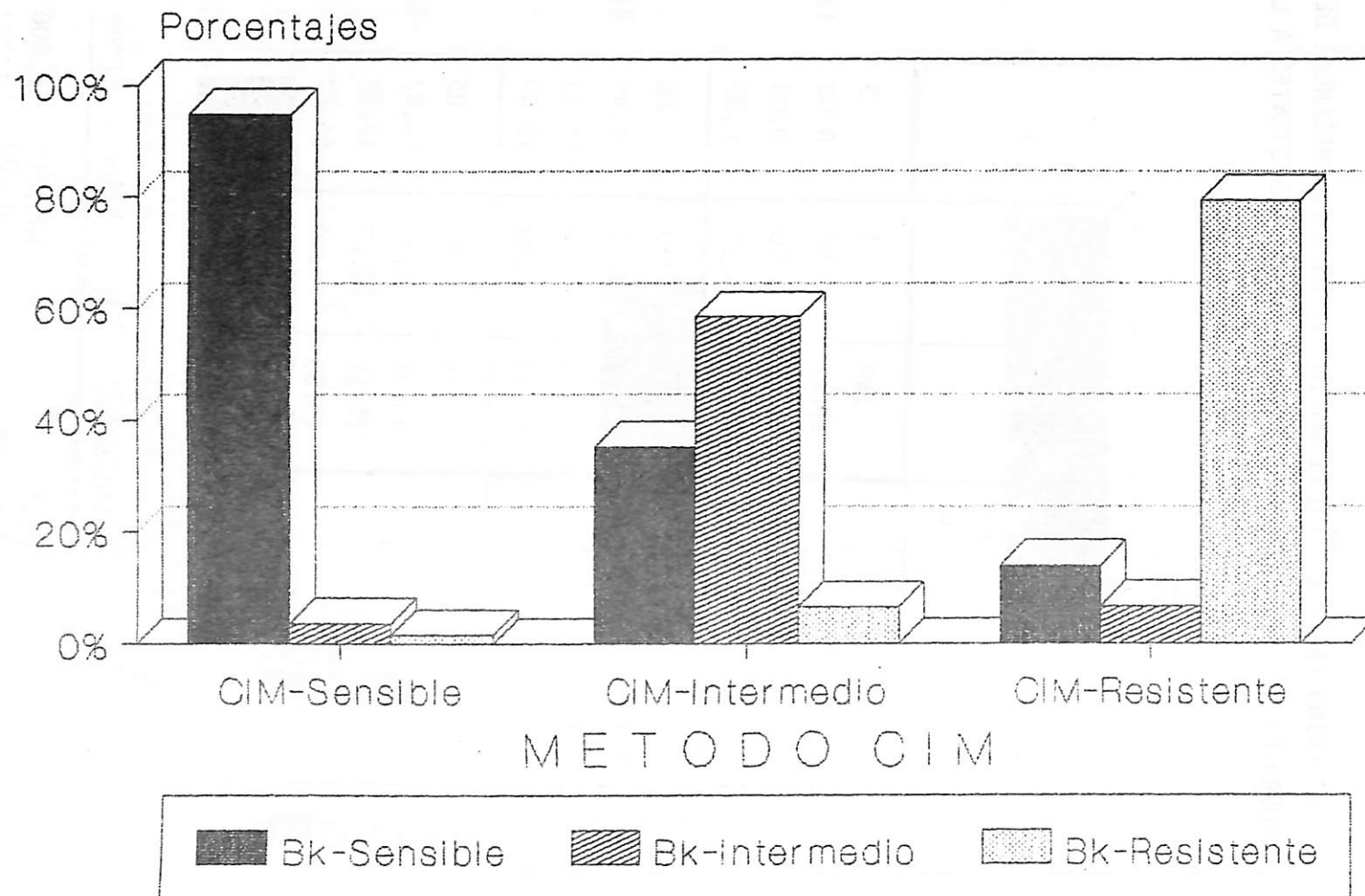
| Estadístico      | gl | Valor    | Prob  |
|------------------|----|----------|-------|
| Chi <sup>2</sup> | 4  | 1278.828 | 0.000 |
| Cramer's         | -  | 0.698    | ----- |
| Kappa            | -  | 0.694    | 0.000 |

S = sensible I = intermedio R = resistente



GRAFICA # 5

# ACUERDO EN LA EVALUACION De Sensibilidad a Antibioticos



METODOS B&K Y CIM

CUADRO # 17.

RELACION ENTRE EL USO DE ANTIBIOTICOS Y LA PRESENCIA DE CEPAS CAUSANTES DE INFECCION RESPIRATORIA AGUDA, RESISTENTES A LOS MISMOS

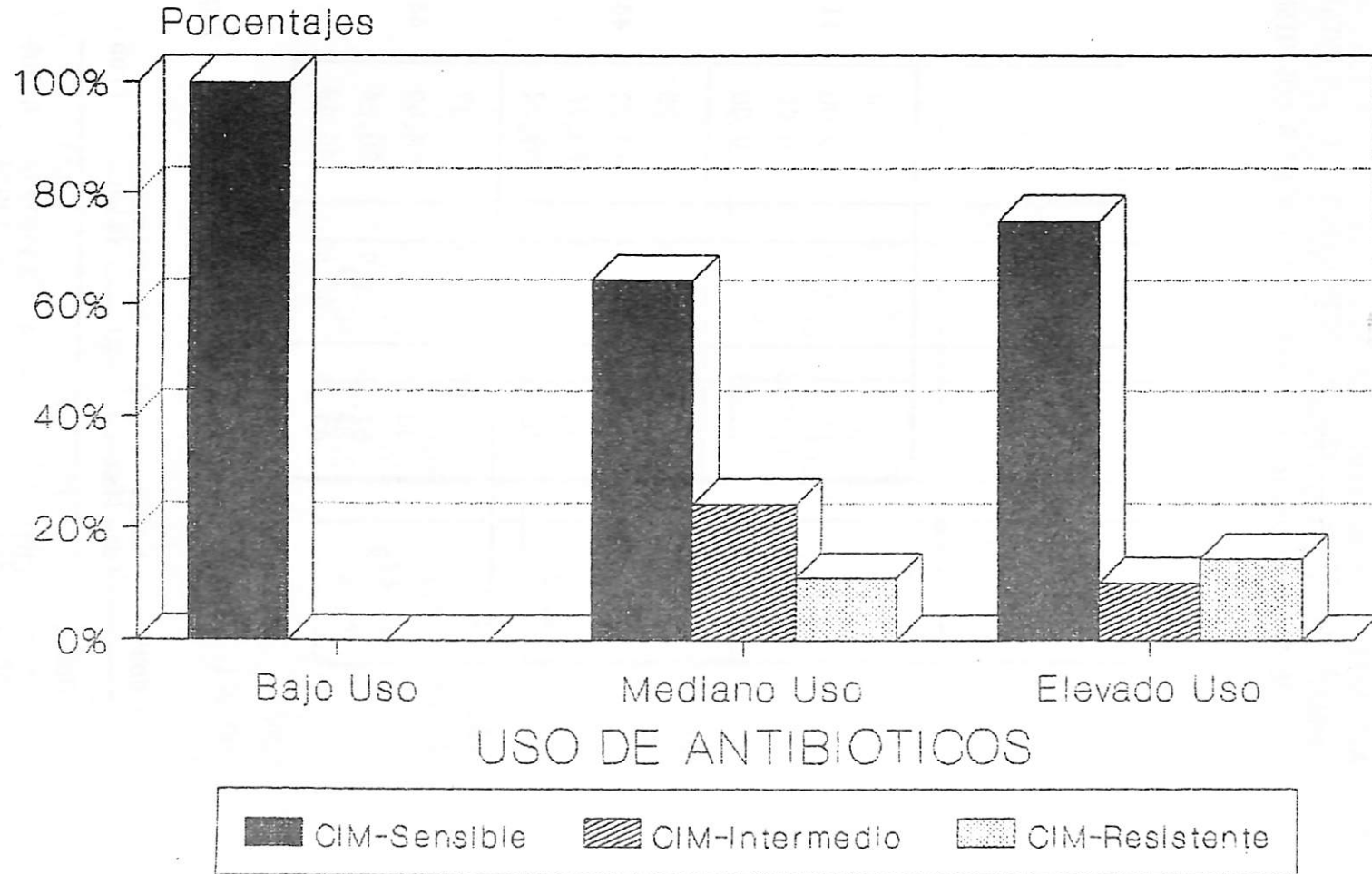
| Frec  | S      | I     | R     |        |
|-------|--------|-------|-------|--------|
| %     |        |       |       |        |
| % fil |        |       |       |        |
| % col |        |       |       |        |
| 1     | 146    | 0     | 0     | 146    |
|       | 11.11  | 0.00  | 0.00  | 11.11  |
|       | 100.00 | 0.00  | 0.00  |        |
|       | 15.18  | 0.00  | 0.00  |        |
| 2     | 377    | 142   | 65    | 584    |
|       | 28.69  | 10.81 | 4.95  | 44.44  |
|       | 64.55  | 24.32 | 11.13 |        |
|       | 39.19  | 70.30 | 43.33 |        |
| 3     | 439    | 60    | 85    | 584    |
|       | 33.41  | 4.57  | 6.47  | 44.44  |
|       | 75.17  | 10.27 | 14.55 |        |
|       | 45.63  | 29.70 | 56.67 |        |
|       | 962    | 202   | 150   | 1314   |
|       | 73.21  | 15.37 | 11.42 | 100.00 |

| Estadístico      | gl | Valor   | Prob  |
|------------------|----|---------|-------|
| Chi <sup>2</sup> | 4  | 105.043 | 0.000 |
| Cramer's         | -  | 0.200   | ----- |
| Kappa            | -  | 0.100   | 0.000 |

1 = Uso Escaso    2 = Uso Moderado    3 = Uso Elevado

GRAFICA # 6

# RELACION ENTRE USO DE ANTIBIOTICO y Presencia de Cepas Resistentes



METODO CIM

CUADRO # 18

RELACION ENTRE EL USO DE ANTIBIOTICOS Y LA PRESENCIA DE *Streptococcus pyogenes* RESISTENTES A LOS MISMOS

| Frec  | S      | I     | R     |        |
|-------|--------|-------|-------|--------|
| %     |        |       |       |        |
| % fil |        |       |       |        |
| % col |        |       |       |        |
| 1     | 21     | 0     | 0     | 21     |
|       | 11.11  | 0.00  | 0.00  | 11.11  |
|       | 100.00 | 0.00  | 0.00  |        |
|       | 16.03  | 0.00  | 0.00  |        |
| 2     | 53     | 6     | 25    | 84     |
|       | 28.04  | 3.17  | 13.23 | 44.44  |
|       | 63.10  | 7.14  | 29.76 |        |
|       | 40.46  | 37.50 | 59.52 |        |
| 3     | 57     | 10    | 17    | 84     |
|       | 30.16  | 5.29  | 8.99  | 44.44  |
|       | 67.86  | 11.90 | 20.24 |        |
|       | 43.51  | 62.50 | 40.48 |        |
|       | 131    | 16    | 42    | 189    |
|       | 69.31  | 8.47  | 22.22 | 100.00 |

| Estadístico      | gl | Valor  | Prob  |
|------------------|----|--------|-------|
| Chi <sup>2</sup> | 4  | 13.437 | 0.009 |
| Cramer's         | -  | 0.189  | ----- |
| Kappa            | -  | 0.208  | 0.000 |

1 = Uso Escaso 2 = Uso Moderado 3 = Uso Elevado

CUADRO # 19

RELACION ENTRE EL USO DE ANTIBIOTICOS Y LA PRESENCIA DE *Streptococcus pneumoniae* RESISTENTES A LOS MISMOS.

| Frec  | S      | I     | R     |        |
|-------|--------|-------|-------|--------|
| %     |        |       |       |        |
| % fil |        |       |       |        |
| % col |        |       |       |        |
| 1     | 60     | 0     | 0     | 60     |
|       | 11.11  | 0.00  | 0.00  | 11.11  |
|       | 100.00 | 0.00  | 0.00  |        |
|       | 13.61  | 0.00  | 0.00  |        |
| 2     | 200    | 29    | 11    | 240    |
|       | 37.04  | 5.37  | 2.04  | 44.44  |
|       | 83.33  | 12.08 | 4.58  |        |
|       | 45.35  | 51.79 | 25.58 |        |
| 3     | 181    | 27    | 32    | 240    |
|       | 33.52  | 5.00  | 5.93  | 44.44  |
|       | 75.42  | 11.25 | 13.33 |        |
|       | 41.04  | 48.21 | 74.42 |        |
|       | 441    | 56    | 43    | 540    |
|       | 81.67  | 10.37 | 7.96  | 100.00 |

| Estadístico      | gl | Valor  | Prob  |
|------------------|----|--------|-------|
| Chi <sup>2</sup> | 4  | 27.692 | 0.000 |
| Cramer's         | -  | 0.160  | ----- |
| Kappa            | -  | 0.067  | 0.000 |

1 = Uso Escaso    2 = Uso Moderado    3 = Uso Elevado

CUADRO # 20

RELACION ENTRE EL USO DE ANTIBIOTICOS Y LA PRESENCIA DE *Haemophilus influenzae* RESISTENTES A LOS MISMOS

| Frec  | S      | I     | R     |        |
|-------|--------|-------|-------|--------|
| %     |        |       |       |        |
| % fil |        |       |       |        |
| % col |        |       |       |        |
| 1     | 65     | 0     | 0     | 65     |
|       | 11,11  | 0,00  | 0,00  | 11,11  |
|       | 100,00 | 0,00  | 0,00  |        |
|       | 16,67  | 0,00  | 0,00  |        |
| 2     | 124    | 107   | 29    | 260    |
|       | 21,20  | 18,29 | 4,96  | 44,44  |
|       | 47,69  | 41,15 | 11,15 |        |
|       | 31,79  | 82,31 | 44,62 |        |
| 3     | 201    | 23    | 36    | 260    |
|       | 34,36  | 3,93  | 6,15  | 44,44  |
|       | 77,31  | 8,85  | 13,85 |        |
|       | 51,54  | 17,69 | 55,38 |        |
|       | 390    | 130   | 65    | 585    |
|       | 66,67  | 22,22 | 11,11 | 100,00 |

| Estadístico      | gl | Valor   | Prob  |
|------------------|----|---------|-------|
| Chi <sup>2</sup> | 4  | 115.575 | 0.000 |
| Cramer's         | -  | 0.314   | ----- |
| Kappa            | -  | 0.172   | 0.000 |

1 = Uso Escaso    2 = Uso Moderado    3 = Uso Elevado

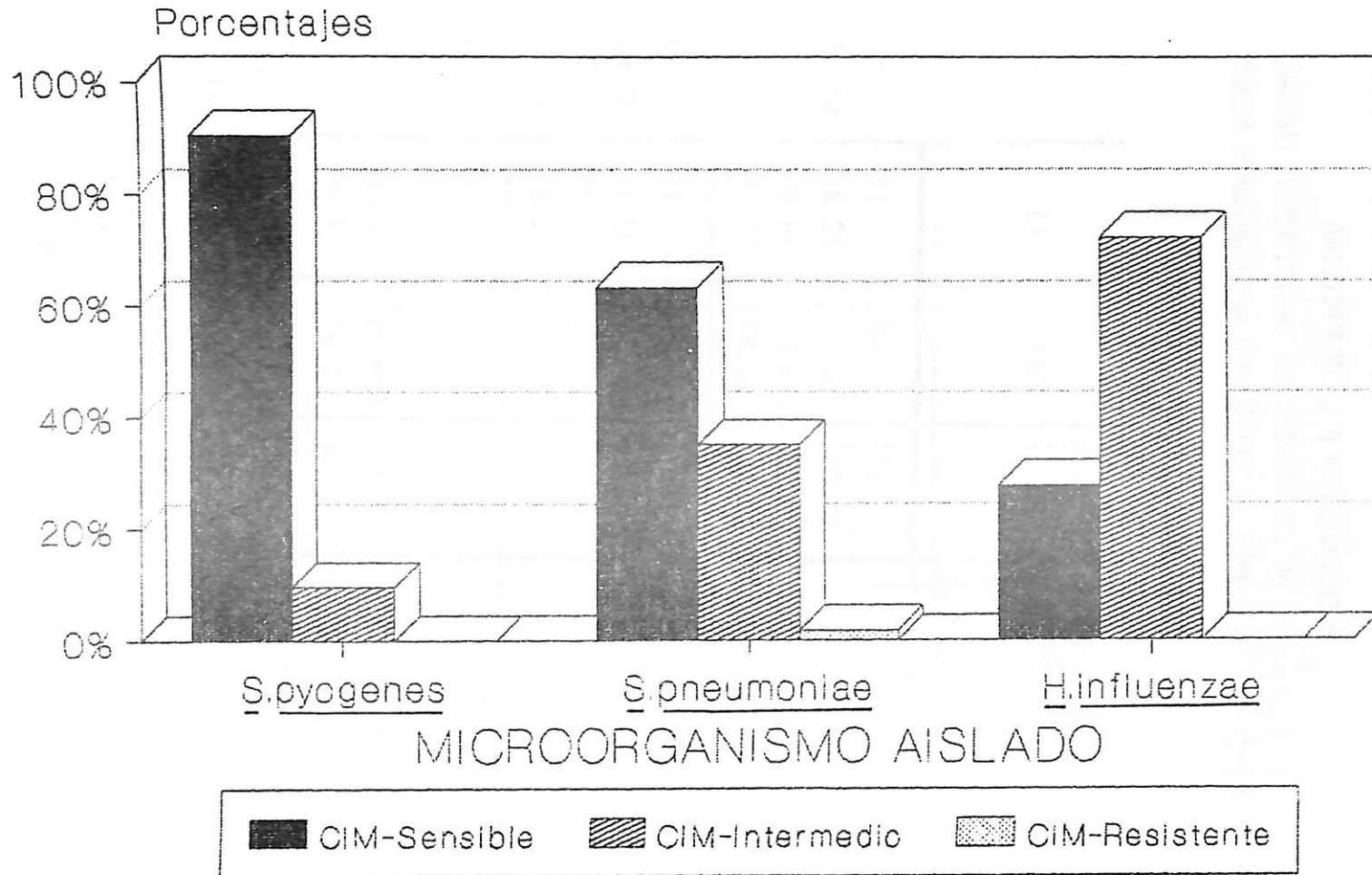
CUADRO # 21

SENSIBILIDAD A LA PENICILINA  
 POR EL METODO DE CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA  
 EN CEPAS CAUSANTES DE INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

| Frec  | SPy   | SPn    | HI    |        |
|-------|-------|--------|-------|--------|
| %     |       |        |       |        |
| % fil |       |        |       |        |
| % col |       |        |       |        |
| S     | 19    | 38     | 18    | 75     |
|       | 13.01 | 26.03  | 12.33 | 51.37  |
|       | 25.33 | 50.67  | 24.00 |        |
|       | 90.48 | 63.33  | 27.69 |        |
| I     | 2     | 21     | 47    | 70     |
|       | 1.37  | 14.38  | 32.19 | 47.95  |
|       | 2.86  | 30.00  | 67.14 |        |
|       | 9.52  | 35.00  | 72.31 |        |
| R     | 0     | 1      | 0     | 1      |
|       | 0.00  | 0.68   | 0.00  | 0.68   |
|       | 0.00  | 100.00 | 0.00  |        |
|       | 0.00  | 1.67   | 0.00  |        |
|       | 21    | 60     | 65    | 146    |
|       | 14.38 | 41.10  | 44.52 | 100.00 |

SPy = *Streptococcus pyogenes*  
 SPn = *Streptococcus pneumoniae*  
 HI = *Haemophilus influenzae*

# SENSIBILIDAD A LA PENICILINA En Cepas Causante de IRA



METODO CIM

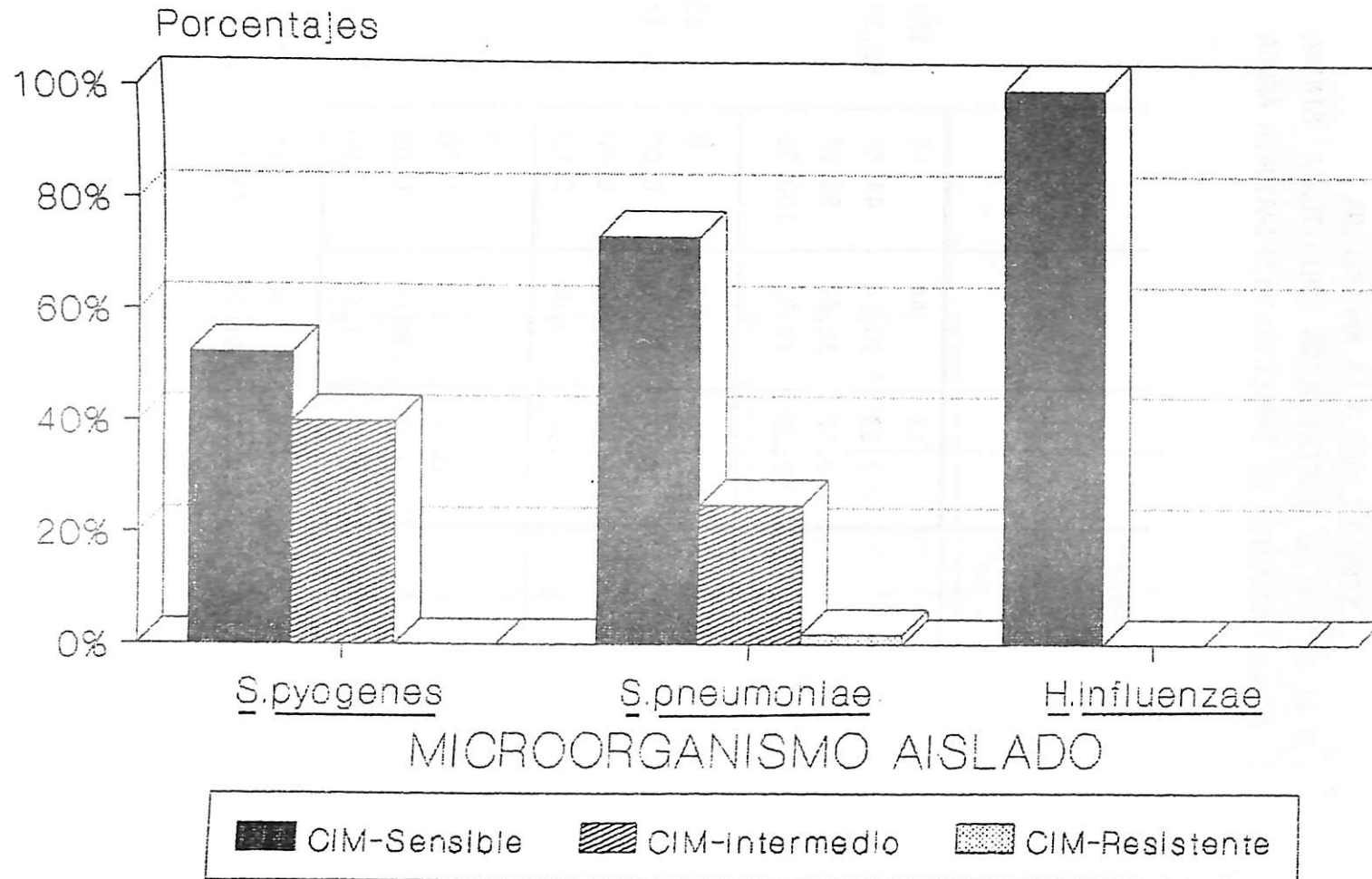


CUADRO # 22

SENSIBILIDAD A LA AMPICILINA  
 POR EL METODO DE CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA  
 EN CEPAS CAUSANTES DE INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

| Frec<br>%<br>% fil<br>% col | SPy   | SPn    | HI     |        |
|-----------------------------|-------|--------|--------|--------|
| S                           | 11    | 44     | 65     | 120    |
|                             | 7,53  | 30,14  | 44,52  | 82,19  |
|                             | 9,17  | 36,67  | 54,17  |        |
|                             | 52,38 | 73,33  | 100,00 |        |
| I                           | 10    | 15     | 0      | 25     |
|                             | 6,85  | 10,27  | 0,00   | 17,12  |
|                             | 40,00 | 60,00  | 0,00   |        |
|                             | 47,62 | 25,00  | 0,00   |        |
| R                           | 0     | 1      | 0      | 1      |
|                             | 0,00  | 0,68   | 0,00   | 0,68   |
|                             | 0,00  | 100,00 | 0,00   |        |
|                             | 0,00  | 1,67   | 0,00   |        |
|                             | 21    | 60     | 65     | 1314   |
|                             | 14,38 | 41,10  | 44,52  | 100,00 |

# SENSIBILIDAD A LA AMPICILINA En Cepas Causante de IRA



METODO CIM

CUADRO # 23

SENSIBILIDAD AL CEFAMANDOLE  
 POR EL METODO DE CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA  
 EN CEPAS CAUSANTES DE INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

| Frec  |        |        |        |        |
|-------|--------|--------|--------|--------|
| %     |        |        |        |        |
| % fil | SPy    | SPn    | HI     |        |
| % col |        |        |        |        |
|       | 21     | 60     | 65     | 146    |
| S     | 14.38  | 41.10  | 44.52  | 100.00 |
|       | 14.38  | 41.10  | 44.52  |        |
|       | 100.00 | 100.00 | 100.00 |        |
|       | 0      | 0      | 0      | 0      |
| I     | 0.00   | 0.00   | 0.00   | 0.00   |
|       | 0.00   | 0.00   | 0.00   |        |
|       | 0.00   | 0.00   | 0.00   |        |
|       | 0      | 0      | 0      | 0      |
| R     | 0.00   | 0.00   | 0.00   | 0.00   |
|       | 0.00   | 0.00   | 0.00   |        |
|       | 0.00   | 0.00   | 0.00   |        |
|       | 21     | 60     | 65     | 146    |
|       | 14.38  | 41.10  | 44.52  | 100.00 |

CUADRO # 24

SENSIBILIDAD A LA CLINDAMICINA  
 POR EL METODO DE CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA  
 EN CEPAS CAUSANTES DE INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

| Frec<br>%<br>% fil<br>% col | SPy   | SPn   | HI    |        |
|-----------------------------|-------|-------|-------|--------|
| S                           | 18    | 58    | 26    | 102    |
|                             | 12.33 | 39.73 | 17.81 | 69.86  |
|                             | 17.65 | 56.86 | 25.49 |        |
|                             | 85.71 | 96.67 | 40.00 |        |
| I                           | 1     | 0     | 22    | 23     |
|                             | 0.68  | 0.00  | 15.07 | 15.75  |
|                             | 4.35  | 0.00  | 95.65 |        |
|                             | 4.76  | 0.00  | 33.85 |        |
| R                           | 2     | 2     | 17    | 21     |
|                             | 1.37  | 1.37  | 11.64 | 14.38  |
|                             | 9.52  | 9.52  | 80.95 |        |
|                             | 9.52  | 3.33  | 26.15 |        |
|                             | 21    | 60    | 65    | 146    |
|                             | 14.38 | 41.10 | 44.52 | 100.00 |

CUADRO # 25

SENSIBILIDAD AL CLORANFENICOL  
 POR EL METODO DE CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA  
 EN CEPAS CAUSANTES DE INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

| Frec<br>%<br>% fil<br>% col | SPy    | SPn    | HI     |        |
|-----------------------------|--------|--------|--------|--------|
| S                           | 21     | 60     | 65     | 146    |
|                             | 14.38  | 41.10  | 44.52  | 100.00 |
|                             | 14.38  | 41.10  | 44.52  |        |
|                             | 100.00 | 100.00 | 100.00 |        |
| I                           | 0      | 0      | 0      | 0      |
|                             | 0.00   | 0.00   | 0.00   | 0.00   |
|                             | 0.00   | 0.00   | 0.00   |        |
|                             | 0.00   | 0.00   | 0.00   |        |
| R                           | 0      | 0      | 0      | 0      |
|                             | 0.00   | 0.00   | 0.00   | 0.00   |
|                             | 0.00   | 0.00   | 0.00   |        |
|                             | 0.00   | 0.00   | 0.00   |        |
|                             | 21     | 60     | 65     | 146    |
|                             | 14.38  | 41.10  | 44.52  | 100.00 |

CUADRO # 26

SENSIBILIDAD A LA ERITROMICINA  
 POR EL METODO DE CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA  
 EN CEPAS CAUSANTES DE INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

| Frec<br>%<br>% fil<br>% col | SPy   | SPn   | HI    |        |
|-----------------------------|-------|-------|-------|--------|
| S                           | 16    | 51    | 24    | 91     |
|                             | 10.96 | 34.93 | 16.44 | 62.33  |
|                             | 17.58 | 56.04 | 26.37 |        |
|                             | 76.19 | 85.00 | 36.92 |        |
| I                           | 3     | 8     | 38    | 49     |
|                             | 2.05  | 5.48  | 26.03 | 33.56  |
|                             | 6.12  | 16.33 | 77.55 |        |
|                             | 14.29 | 13.33 | 58.46 |        |
| R                           | 2     | 1     | 3     | 6      |
|                             | 1.37  | 0.68  | 2.05  | 4.11   |
|                             | 33.33 | 16.67 | 50.00 |        |
|                             | 9.52  | 1.67  | 4.62  |        |
|                             | 21    | 60    | 65    | 146    |
|                             | 14.38 | 41.10 | 44.52 | 100.00 |

CUADRO # 27

SENSIBILIDAD A LA LINCOMICINA  
 POR EL METODO DE CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA  
 EN CEPAS CAUSANTES DE INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

| Frec<br>%<br>% fil<br>% col | SPy   | SPn   | HI    |        |
|-----------------------------|-------|-------|-------|--------|
| S                           | 18    | 47    | 7     | 72     |
|                             | 12.33 | 32.19 | 4.79  | 49.32  |
|                             | 25.00 | 65.28 | 9.72  |        |
|                             | 85.71 | 78.33 | 10.77 |        |
| I                           | 0     | 11    | 22    | 33     |
|                             | 0.00  | 7.53  | 15.07 | 22.60  |
|                             | 0.00  | 33.33 | 66.67 |        |
|                             | 0.00  | 18.33 | 33.85 |        |
| R                           | 3     | 2     | 36    | 41     |
|                             | 2.05  | 1.37  | 24.66 | 28.08  |
|                             | 7.32  | 4.88  | 87.80 |        |
|                             | 14.29 | 3.33  | 55.38 |        |
|                             | 21    | 60    | 65    | 146    |
|                             | 14.38 | 41.10 | 44.52 | 100.00 |

CUADRO # 28

SENSIBILIDAD A LA TETRACICLINA  
 POR EL METODO DE CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA  
 EN CEPAS CAUSANTES DE INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

| Frec  | SPy   | SPn   | HI    |        |
|-------|-------|-------|-------|--------|
| %     |       |       |       |        |
| % fil |       |       |       |        |
| % col |       |       |       |        |
| S     | 7     | 30    | 64    | 101    |
|       | 4.79  | 20.55 | 43.84 | 69.18  |
|       | 6.93  | 29.70 | 63.37 |        |
|       | 33.33 | 50.00 | 98.46 |        |
| I     | 0     | 1     | 1     | 2      |
|       | 0.00  | 0.68  | 0.68  | 1.37   |
|       | 0.00  | 50.00 | 50.00 |        |
|       | 0.00  | 1.67  | 1.54  |        |
| R     | 14    | 29    | 0     | 43     |
|       | 9.59  | 19.86 | 0.00  | 29.45  |
|       | 32.56 | 67.44 | 0.00  |        |
|       | 66.67 | 48.33 | 0.00  |        |
|       | 21    | 60    | 65    | 146    |
|       | 14.38 | 41.10 | 44.52 | 100.00 |

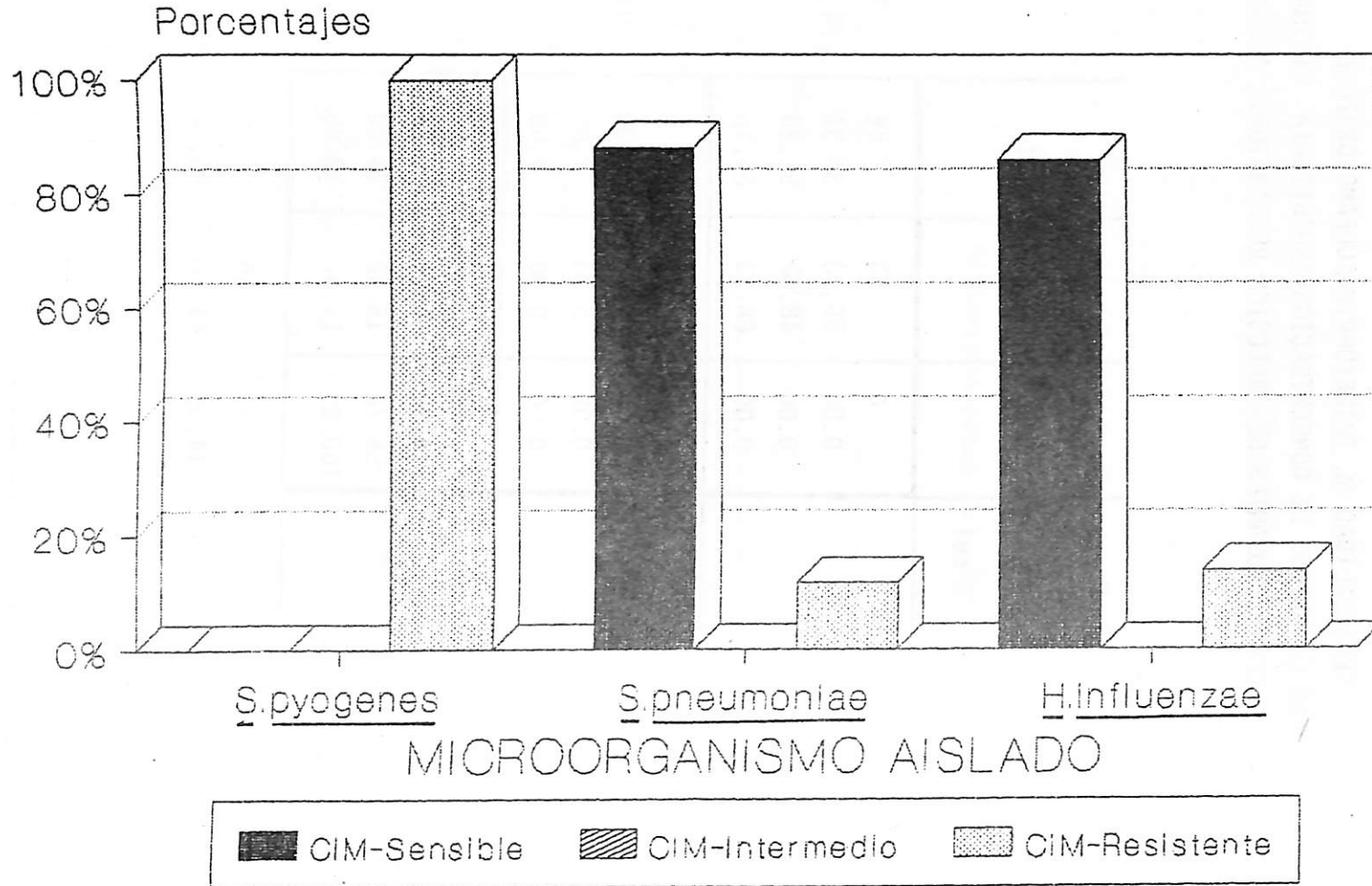


CUADRO # 29

SENSIBILIDAD AL TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOLE  
 POR EL METODO DE CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA  
 EN CEPAS CAUSANTES DE INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

| Frec  |        |       |       |        |
|-------|--------|-------|-------|--------|
| %     |        |       |       |        |
| % fil | SPy    | SPn   | HI    |        |
| % col |        |       |       |        |
| S     | 0      | 53    | 56    | 109    |
|       | 0.00   | 36.30 | 38.36 | 74.66  |
|       | 0.00   | 48.62 | 51.38 |        |
|       | 0.00   | 88.33 | 86.15 |        |
| I     | 0      | 0     | 0     | 0      |
|       | 0.00   | 0.00  | 0.00  | 0.00   |
|       | 0.00   | 0.00  | 0.00  |        |
|       | 0.00   | 0.00  | 0.00  |        |
| R     | 21     | 7     | 9     | 37     |
|       | 14.38  | 4.79  | 6.16  | 25.34  |
|       | 56.76  | 18.92 | 24.32 |        |
|       | 100.00 | 11.67 | 13.85 |        |
|       | 21     | 60    | 65    | 146    |
|       | 14.38  | 41.10 | 44.52 | 100.00 |

# SENSIBILIDAD AL TRIMETOPRIM-SULFAMETOX En Cepas Causante de IRA



METODO CIM

CUADRO # 30

PATRONES DE RESISTENCIA

EN *Streptococcus pyogenes*

| Patrón de resistencia  | f  | %     |
|------------------------|----|-------|
| TxS                    | 6  | 28.5  |
| Te/TxS                 | 2  | 9.5   |
| Te/TxS/(Am)            | 6  | 28.5  |
| Te/TxS/(Eri)           | 1  | 4.8   |
| Te/TxS/(Am/Eri)        | 2  | 9.5   |
| Te/TxS/(Am/Pen)        | 1  | 4.8   |
| Linc/TxS/(Am/Clin/Pen) | 1  | 4.8   |
| Eri/Linc/Te/TxS        | 1  | 4.8   |
| Clin/Eri/Linc/Te/TxS   | 1  | 4.8   |
|                        | 21 | 100.0 |

( ) Antibióticos con sensibilidad intermedia

CUADRO # 31

PATRONES DE RESISTENCIA

EN *Streptococcus pneumoniae*

| Patrones de resistencia        | f  | %     |
|--------------------------------|----|-------|
| (Linc)                         | 6  | 10.0  |
| (Te)                           | 1  | 1.7   |
| (Pen/Éri)                      | 1  | 1.7   |
| Te                             | 5  | 8.3   |
| Te/(Am)                        | 1  | 1.7   |
| Te/(Linc)                      | 2  | 3.3   |
| Te/(Pen)                       | 5  | 8.3   |
| Te/(Am/Pen)                    | 4  | 6.7   |
| Te/(Linc/Pen)                  | 1  | 1.7   |
| Te/(Am/Linc/Pen)               | 2  | 3.3   |
| Te/TxS/(Am/Pen)                | 1  | 1.7   |
| Te/Linc/(Am/Éri/Pen)           | 1  | 1.7   |
| Te/TxS/(Am/Éri/Pen)            | 5  | 8.3   |
| Am/Pen/Te/TxS/(Éri)            | 1  | 1.7   |
| Éri/Clin/Linc/Te/(Am/Pen)      | 1  | 1.7   |
| Sensibles a los 9 antibióticos | 23 | 38.3  |
|                                | 60 | 100.0 |

( ) Antibióticos con sensibilidad intermedia

CUADRO # 32

PATRONES DE RESISTENCIA  
EN *Haemophilus influenzae*

| Patrones de resistencia        | f  | %     |
|--------------------------------|----|-------|
| (Linc)                         | 1  | 1.5   |
| (Eri/Linc)                     | 1  | 1.5   |
| (Linc/Pen)                     | 7  | 10.8  |
| (Clin/Eri/Linc)                | 1  | 1.5   |
| (Clin/Linc/Pen)                | 5  | 7.7   |
| (Eri/Linc/Pen)                 | 2  | 3.1   |
| (Clin/Eri/Linc/Pen)            | 4  | 6.2   |
| Linc/(Clin)                    | 1  | 1.5   |
| Linc/(Eri)                     | 4  | 6.2   |
| Linc/(Pen)                     | 1  | 1.5   |
| Linc/(Clin/Eri)                | 3  | 4.6   |
| Linc/(Clin/Pen)                | 1  | 1.5   |
| Linc/(Eri/Pen)                 | 3  | 4.6   |
| Linc/(Clin/Eri/Pen)            | 6  | 9.2   |
| TxS/(Clin/Linc/Pen)            | 1  | 1.5   |
| Clin/Linc/(Eri/Pen)            | 7  | 10.8  |
| Clin/Linc/(Eri/Pen/Te)         | 1  | 1.5   |
| Clin/Eri/Linc/(Pen)            | 1  | 1.5   |
| Clin/Linc/TxS/(Eri/Pen)        | 6  | 9.2   |
| Clin/Eri/Linc/TxS/(Pen)        | 2  | 3.1   |
| Sensibles a los 9 antibióticos | 7  | 10.8  |
|                                | 65 | 100.0 |

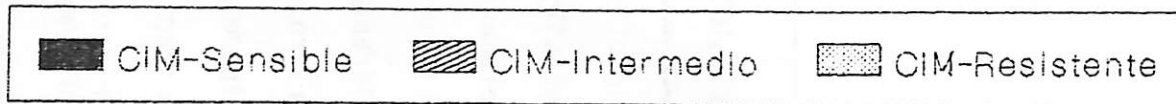
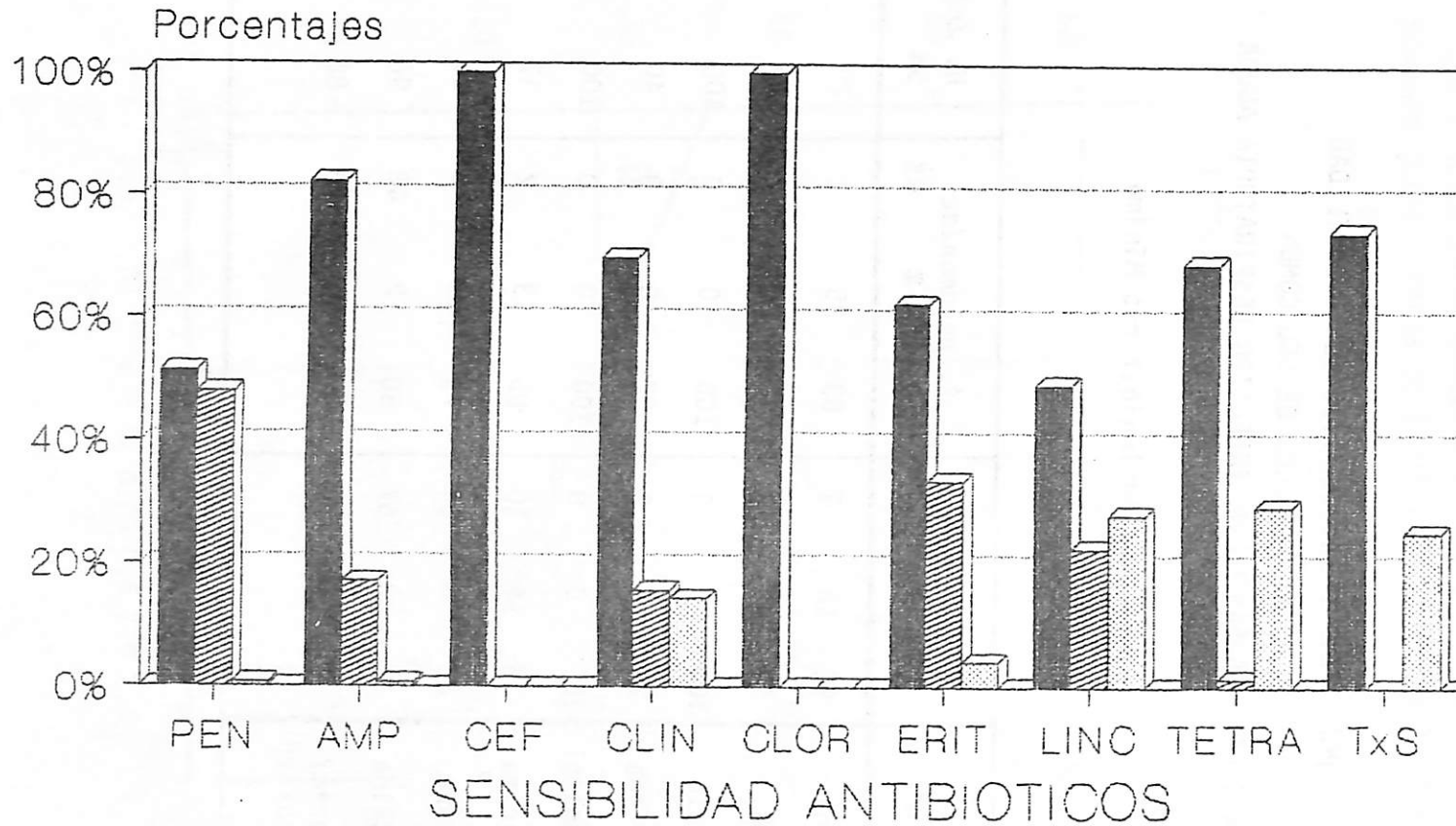
( ) Antibióticos con sensibilidad intermedia

CUADRO # 33

SENSIBILIDAD A NUEVE ANTIBIOTICOS  
 POR EL METODO DE CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA  
 EN CEPAS CAUSANTES DE INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

| Frec<br>%<br>% fil<br>% col | S                               | I                            | R                            |              |
|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| PEN                         | 75<br>5.71<br>51.37<br>7.80     | 70<br>5.33<br>47.95<br>34.65 | 1<br>0.08<br>0.68<br>0.67    | 146<br>11.11 |
| AMP                         | 120<br>9.13<br>82.19<br>12.47   | 25<br>1.90<br>17.12<br>12.38 | 1<br>0.08<br>0.68<br>0.67    | 146<br>11.11 |
| CEF                         | 146<br>11.11<br>100.00<br>15.18 | 0<br>0.00<br>0.00<br>0.00    | 0<br>0.00<br>0.00<br>0.00    | 146<br>11.11 |
| CLI                         | 102<br>7.76<br>69.86<br>10.60   | 23<br>1.75<br>15.75<br>11.39 | 21<br>1.60<br>14.38<br>14.00 | 146<br>11.11 |
| CLO                         | 146<br>11.11<br>100.00<br>15.18 | 0<br>0.00<br>0.00<br>0.00    | 0<br>0.00<br>0.00<br>0.00    | 146<br>0.00  |
| ERI                         | 91<br>6.93<br>62.33<br>9.46     | 49<br>3.73<br>33.56<br>24.26 | 6<br>0.46<br>4.11<br>4.00    | 146<br>11.11 |
| LIN                         | 72<br>5.48<br>49.32<br>7.48     | 33<br>2.51<br>22.60<br>16.34 | 41<br>3.12<br>28.08<br>27.33 | 146<br>11.11 |
| TET                         | 101<br>7.69<br>69.18<br>10.50   | 2<br>0.15<br>1.37<br>0.99    | 43<br>3.27<br>29.45<br>28.67 | 146<br>11.11 |
| TxS                         | 109<br>8.30<br>74.66<br>11.33   | 0<br>0.00<br>0.00<br>0.00    | 37<br>2.82<br>25.34<br>24.67 | 146<br>11.11 |
|                             | 962<br>73.21                    | 202<br>15.37                 | 150<br>11.42                 | 1314         |

# SENSIBILIDAD A NUEVE ANTIBIOTICOS En Cepas Causantes de IRA



METODO CIM

PEN: Penicilina  
AMP: Ampicilina  
CEF: Cefamandole

CLIN: Clindamicina  
CLOR: Cloranfenicol  
ERIT: Eritromicina

LINC: Lincomicina  
TETRA: Tetraciclina  
TxS: Trimetoprim-Sulfametoxazole

CUADRO # 34

PORCENTAJES COMPARATIVOS DE SENSIBILIDAD  
A ANTIBIOTICOS DE USO COMUN  
EN CEPAS CAUSANTES DE INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

Concentración Inhibitoria Mínima

| ANTIBIOTICO                    | <i>S. pyogenes</i> |    |     | <i>S. pneumoniae</i> |    |    | <i>H. influenzae</i> |    |    |
|--------------------------------|--------------------|----|-----|----------------------|----|----|----------------------|----|----|
|                                | S%                 | I% | R%  | S%                   | I% | R% | S%                   | I% | R% |
| Penicilina                     | 90                 | 10 | 0   | 63                   | 35 | 2  | 28                   | 72 | 0  |
| Ampicilina                     | 52                 | 48 | 0   | 73                   | 25 | 2  | 100                  | 0  | 0  |
| Cefamandole                    | 100                | 0  | 0   | 100                  | 0  | 0  | 100                  | 0  | 0  |
| Clindamicina                   | 86                 | 5  | 9   | 97                   | 0  | 3  | 40                   | 34 | 26 |
| Cloranfenicol                  | 100                | 0  | 0   | 100                  | 0  | 0  | 100                  | 0  | 0  |
| Eritromicina                   | 76                 | 14 | 10  | 85                   | 13 | 2  | 37                   | 58 | 5  |
| Lincomicina                    | 86                 | 0  | 14  | 79                   | 18 | 3  | 11                   | 34 | 55 |
| Tetraciclina                   | 33                 | 0  | 67  | 50                   | 2  | 48 | 98                   | 2  | 0  |
| Trimetoprim/<br>Sulfametoxazol | 0                  | 0  | 100 | 88                   | 0  | 12 | 86                   | 0  | 14 |



# GRAFICA # 11

CORRELACION ENTRE CONCENTRACIONES INHIBITORIAS  
MINIMAS (CIM) Y HALOS DE INHIBICION (Bauer & Kirby)  
EN *Streptococcus pneumoniae*

