

Bacteremias: incidencia y resistencia antimicrobiana

Tendencia a través de dos décadas de seguimiento

- Dr. Juan Jacobo Ayala Gaytán¹
- Lic. Enf. Mary Cruz Alemán Bocanegra²
- Q. C. B. Claudia Elena Guajardo Lara³
- Q. C. B. Nancy Aracely Rivera Cerda⁴

Resumen

• Palabras clave

Bacteremia, resistencia, antimicrobianos, tendencias, hemocultivo.

• Objetivo

Describir la incidencia de los principales microorganismos causantes de bacteremia, así como la tendencia de la resistencia antimicrobiana en un hospital de enseñanza de tercer nivel.

• Material y métodos

Se analizaron los resultados de los hemocultivos positivos reportados por el laboratorio de microbiología del 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre del 2009.

• Resultados

La tasa de bacteremia se duplicó en el segundo quinquenio del estudio y permaneció estable con un promedio de 7.3/1,000 egresos. Predominan *S. aureus* y *S. epidermidis* con el 36.8% de los aislamientos, seguidos por *E. coli* y *P. aeruginosa*. Se incrementó progresivamente hasta seis veces, el número de aislamientos de *E. coli* que sobrepasó a *P. aeruginosa*. Con menor frecuencia se aíslan *S. pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., y *Enterobacter* spp. La resistencia a oxacilina de *S. aureus* y *S. epidermidis* se mantuvo alta y estable, *P. aeruginosa* mostró incremento importante en su resistencia, incluso para carbapenemos. La resistencia a ciprofloxacina de *E. coli* no existía al inicio, pero llegó a un 53% al término

del estudio. El resto de microorganismos se aislaron en pocas ocasiones, por lo que no se pudo establecer su tendencia de resistencia.

• Conclusiones

La tasa de bacteremia y el predominio de microorganismos Gram positivos corresponden al tipo de hospital de corta estancia y a los reportes para infecciones nosocomiales. Existe un incremento progresivo de la resistencia bacteriana. Es necesario establecer políticas para reglamentar el uso de antibióticos y reforzar las medidas de aislamiento del paciente infectado.

Introducción

Las bacterias han desarrollado estrategias variadas y complejas para protegerse contra los antibióticos a través de mutaciones o adquisición de material genético, lo que les permite incluso desarrollar resistencia a antimicrobianos a los que no se habían expuesto.¹ Desde hace varias décadas, esta resistencia asociada con infecciones graves se ha incrementado en forma alarmante, lo que origina serios problemas en el tratamiento tanto de infecciones nosocomiales como de las adquiridas en la comunidad.²

La bacteremia clínicamente significativa es consecuencia grave de una amplia variedad de infecciones, requiere tratamiento urgente, aun sin contar con la identificación del microorganismo y la susceptibilidad antimicrobiana. Es en estas situaciones donde el conocer los agentes causales más comunes y sus patrones de resistencia aumentan la probabilidad de seleccionar empíricamente un tratamiento antibiótico efectivo. Los estudios de vigilancia de la resistencia antimicrobiana proporcionan información confiable,³ muchos son internacionales y reportan la

1, 2 Servicio de Infectología y Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Hospital San José Tec de Monterrey.

3, 4 Laboratorio de Microbiología Clínica, Hospital San José Tec de Monterrey.

experiencia de uno o varios países,^{2,4} sin embargo, es muy importante y de gran ayuda el conocer las variaciones en cada hospital, ya que es indispensable para implementar medidas racionales en el manejo de estos pacientes.⁵

En el Hospital San José Tec de Monterrey, la Unidad de Vigilancia Epidemiológica recibe los reportes de hemocultivos positivos, analiza los gérmenes aislados y su resistencia antimicrobiana; a continuación se reportan los resultados de las últimas dos décadas.

Material y métodos

El Hospital San José Tec de Monterrey es un nosocomio de carácter privado que utiliza la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey para impartir enseñanza de pre y posgrado, se considera un hospital de tercer nivel de atención médica que ha crecido paulatinamente. En la década de los noventa contaba con alrededor de cien camas y sus Unidades de Cuidados Intensivos eran pequeñas, se realizaban pocos trasplantes de órganos. Desde inicios del nuevo milenio, el hospital cuenta con 220 camas y un promedio anual de 11,300 egresos. Tiene tres Unidades de Cuidados Intensivos y, a excepción de la unidad de quemados, todas las especialidades están representadas, incluyendo trasplante de órganos, por lo que se atienden pacientes con diversos tipos de inmunosupresión y de todos los grupos de edad.

De 1990 a 1994, en el laboratorio de microbiología los hemocultivos se procesaron inoculándolos en medios bifásicos con resiembras en medios sólidos enriquecidos al primero, segundo y séptimo día; la identificación y las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se realizaba con métodos manuales estandarizados. A partir de 1995 se usó para la identificación equipos automatizados Bactec (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) y Vitek (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA). Del año 2000 a la fecha se emplea MicroScan (Dade Bering Inc., Wst. Sacramento CA, USA). Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se efectúan usando los paneles comerciales correspondientes; el control de calidad, interpretación, los valores de corte, la preparación del antibiótico, entre otros, siguen las recomendaciones de la Asociación Americana de Microbiología y del Instituto de Estándares de Laboratorios Clínicos o CLSI.⁶

Se revisaron los archivos de hemocultivos del laboratorio de microbiología del 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre del 2009. Se seleccionó todo paciente con reporte positivo y que cursara con fiebre al momento de la toma del hemocultivo, o en quién se sospechó un evento infeccioso de acuerdo con el criterio del médico tratante, sólo se incluyó un hemocultivo por paciente. Las muestras de sangre se tomaron por personal del laboratorio e inocularon en medio bifásico (90-94) o enriquecido Bactec Plus aerobic F^(TM) (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) de 1995 a la fecha. El proceso se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones del fabricante.

Se determinó la incidencia de los microorganismos más frecuentemente aislados, no se incluyeron *Candidas* u otras levaduras y solamente se incluyó un germen por episodio de bacteremia. Posteriormente se analizó la tendencia de la resistencia a diversos antimicrobianos de los microorganismos más frecuentes de acuerdo a las recomendaciones de expertos.⁷ Los cambios en la incidencia de resistencia se calcularon comparando la frecuencia de resistencia al inicio y al final del periodo de estudio. Para *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* se analizaron los siguientes antibióticos: oxacilina (OXA), clindamicina (CD) y vancomicina (VAN); para *Enterococcus* spp, gentamicina (GTA), VAN, y ampicilina (AMP); para *Streptococcus pneumoniae*, penicilina (P), amoxicilina/ac clavulanico (AUG), VAN, eritromicina (E), CD, ceftriaxona (CFTX); para *Pseudomonas aeruginosa*, amikacina (AMK), GTA, ciprofloxacina (CP), ceftazidima (CAZ), imipenem (IMP), meropenem (MER) –éste se probó a finales de la década de los noventa cuando se introdujo al mercado– y ticar/clavulanato (T/C). Para enterobacterias se analizaron los mismos antibióticos, pero se agregó CFTX. Antibióticos sugeridos por el CLSI.⁶

Resultados

Se reportaron 1,843 episodios de bacteremia para una tasa promedio de 7.3 por cada 1,000 egresos hospitalarios; dividido por periodos de cinco años (ver Cuadro 1) se observa que la tasa se duplicó en el segundo quinquenio, para luego permanecer estable en alrededor de 8 episodios por cada 1,000 egresos. El germen más frecuentemente aislado durante el primer quinquenio del estudio fue *S. aureus*, seguido por *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli* y *S. pneumoniae*. *S. aureus* continuó su supremacía en el

Cuadro 1. Tasa de bacteremias y microorganismos causantes 1990-2009

	90-94	95-99	00-04	2005-2009	1990-2009
Tasa de bacteremias por 1,000 egresos hospitalarios	4.2	8.2	8	7.9	7.3
Episodios de bacteremia	194	418	594	637	1,843
Staphylococcus aureus	76 (39.1%)	89 (21.2%)	76 (12.7%)	36 (5.6%)	277 (15%)
Pseudomonas aeruginosa	22 (11.3%)	45 (10.7%)	43 (7.2%)	52 (8.1%)	162 (8.7%)
Staphylococcus epidermidis	13 (6.7%)	79 (18.8%)	135 (22.7%)	176 (27.6%)	403 (21.8%)
Escherichia coli	12 (6.1%)	26 (6.22%)	51 (8.58%)	77 (12%)	166 (9%)
Streptococcus pneumoniae	11(5.67%)	15 (3.58%)	15 (2.52%)	8 (1.18%)	49 (2.6%)
Klebsiella Pneumoniae	8 (4.12%)	14 (3.34%)	15 (2.5%)	30 (4.7%)	67 (3.6%)
Enterobacter spp	3 (1.5%)	22 (5.2%)	14 (2.3%)	33 (5.1%)	72 (3.9%)
Enterococcus spp	0 (0%)	16 (3.8%)	20 (3.3%)	33 (5.1%)	69 (3.7%)
Subtotal	146 (75.3%)	313 (74.8%)	376 (63.3%)	445 (69.8%)	835 (69.3%)
Otros	48 (24.7%)	105 (25.2%)	218 (36.7%)	192 (30.2%)	371 (30.7%)
Total	194 (100%)	418 (100%)	594 (100%)	637 (100%)	1,843 (100%)

segundo quinquenio, desde entonces disminuye de forma importante para ser superado por *S. epidermidis*, que en los últimos cinco años representa más del 27% de los aislamientos. *E. coli* aumenta en la frecuencia de aislamiento a través de los años, superando a *P. aeruginosa* que se mantiene estable. El resto de microorganismos prevalecieron con bajos porcentajes, pero destaca una importante disminución en el número de aislamientos de *S. pneumoniae* y el aumento progresivo en aislamientos de *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. y *Enterococcus* spp.

La resistencia de *S. aureus* se mantuvo estable (ver Figura 1) cercana al 40% en el caso de OXA; y al 30%, para CD; no se reportó resistencia a VAN. *S. epidermidis* mostró resistencia a OXA de alrededor del 90%; en el caso de CD, aumentó progresivamente hasta niveles cercanos al 70%; mantuvo bajo nivel de resistencia para VAN (ver Figura 2).

Pseudomonas aeruginosa (ver Figura 3) mostró resistencia creciente a todos los antibióticos con actividad antipseudomonas, aumentó cinco veces a AMK; del 0 al 100% en CAZ y de T/C; la resistencia a CP alcanza

Figura 1. Tendencia de la resistencia antimicrobiana en bacteremias por *S. aureus*.

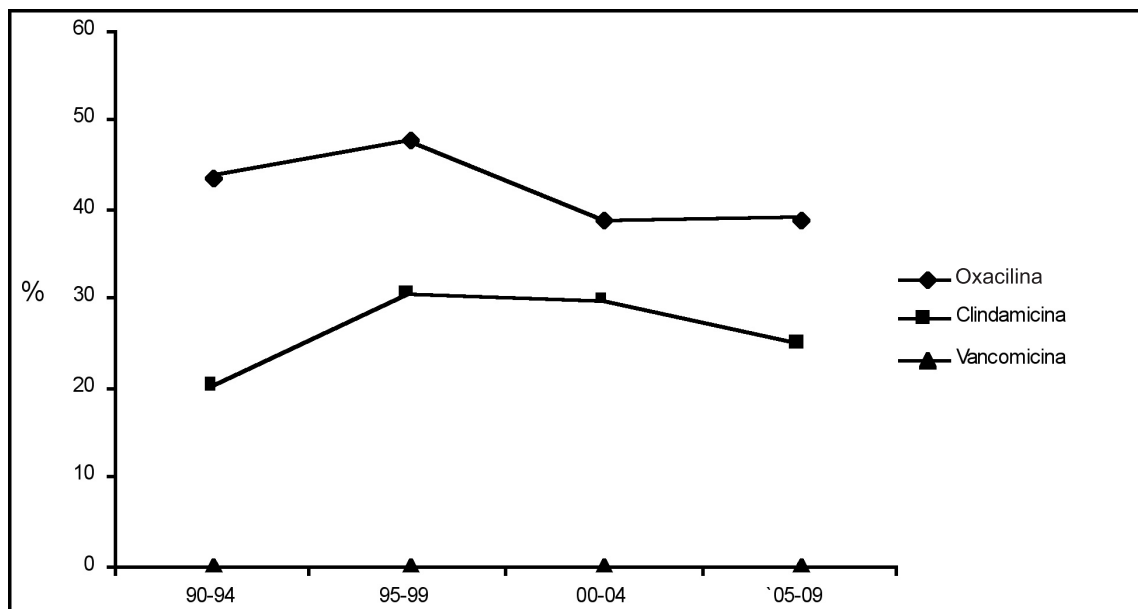


Figura 2. Tendencia de la resistencia antimicrobiana en bacteremias por *S.epidermidis*.

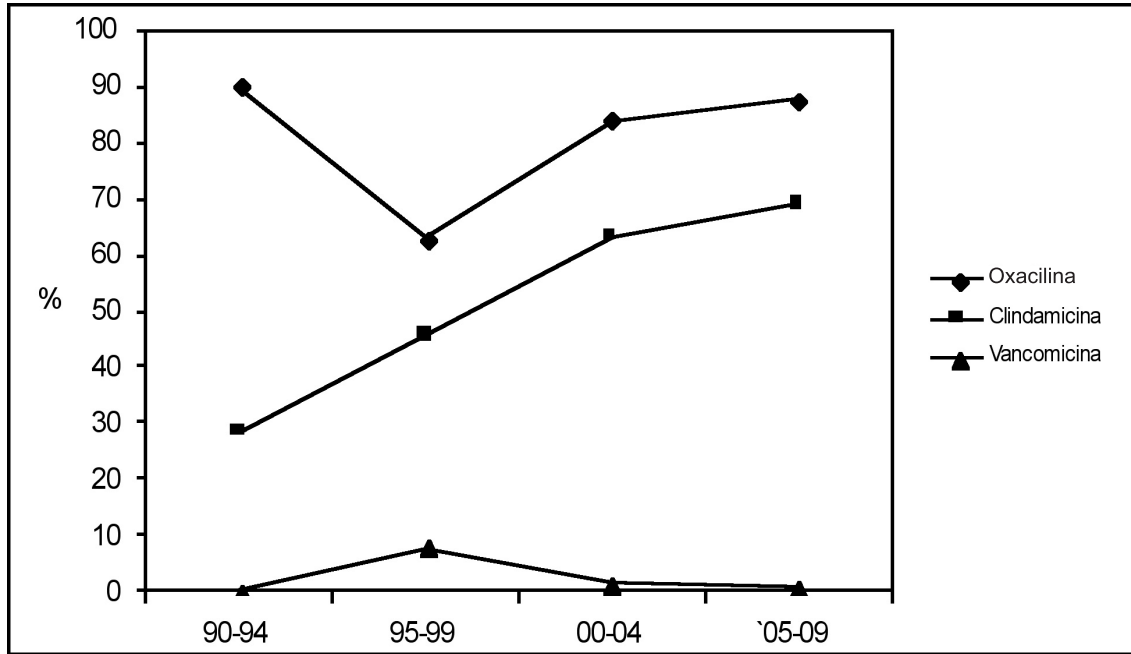


Figura 3. Tendencia de la resistencia antimicrobiana en bacteremias por *P. aureginosa*.

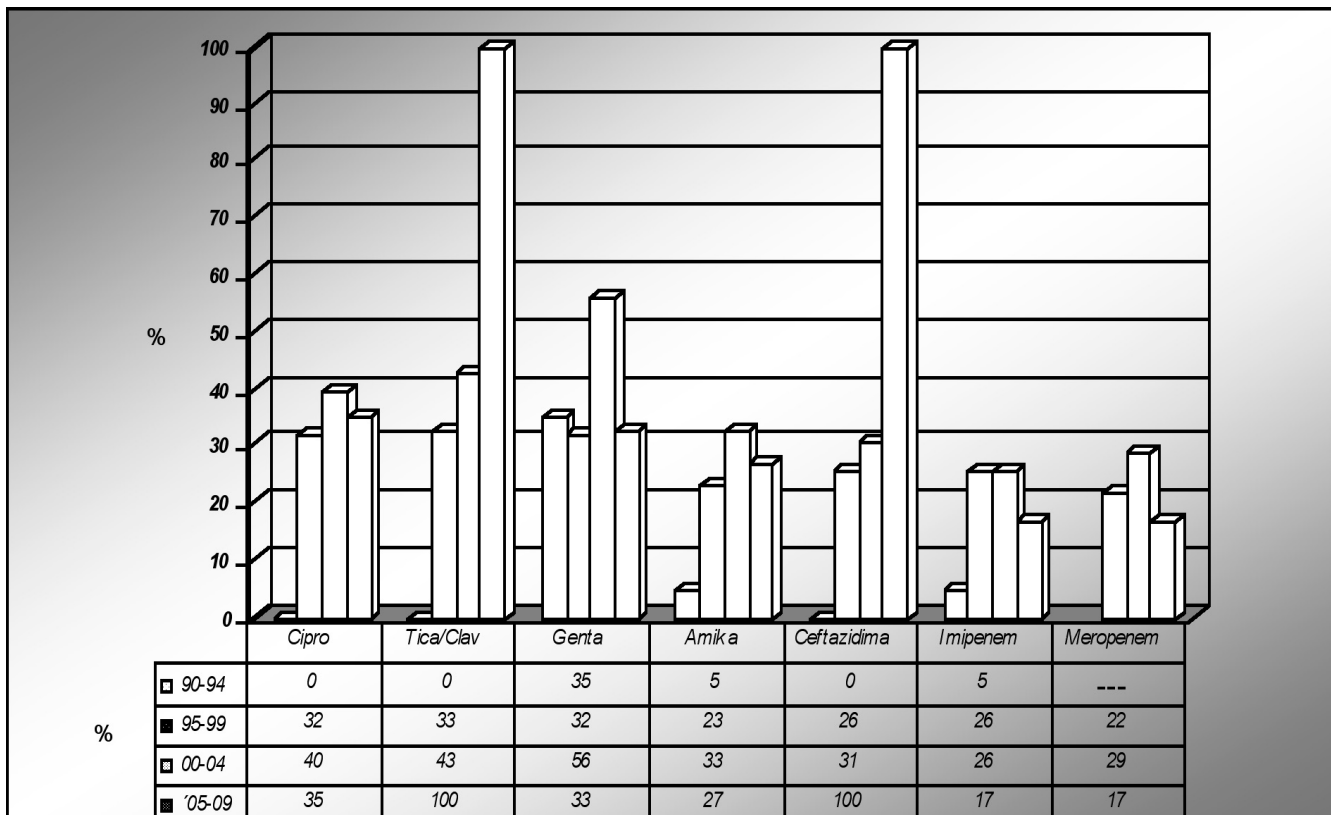
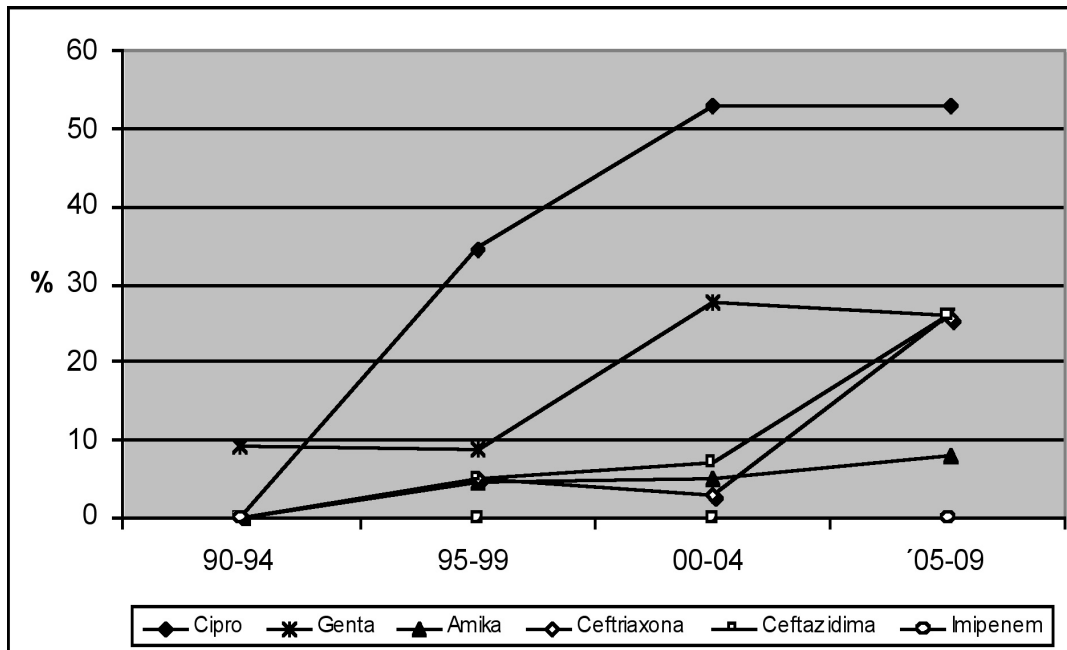


Figura 4. Tendencia de la resistencia antimicrobiana en bacteremias por *E. coli*.



cerca del 40%; en IMP y MER aunque es la más baja, es del 17%; y para GTA, de alrededor del 30%.

E. coli no mostró resistencia a IMP (ver Figura 4); se duplicó para AMK y llegó a un 8%; se triplicó para GTA; se quintuplicó para CAZ y CFTX llegando a niveles del 26%; llama la atención la CP a la que desarrolla rápidamente niveles de resistencia de más del 50%.

Estos cuatro microorganismos representan más de la mitad de los aislamientos y en ocasiones llegan a representar cerca de las dos terceras partes de ellos. El resto lo constituyen una amplia variedad de gérmenes en los que el número de aislamientos es pequeño y no todos se probaron para los antibióticos recomendados, por lo que es difícil determinar tendencias en la resistencia. De los 49 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, 34 se probaron para penicilina, se reportaron 14 de ellos resistentes (41%), la resistencia a CFTX fue del 25% y no se reportó resistencia a VAN. De los 69 *Enterococcus* aislados, 48 correspondieron a *E. Faecalis* y 21 a *E. Faecium*, aumentó el número de aislamientos en el último quinquenio; de *E. Faecalis* se reportó un 6% de resistencia a penicilina, y en el último quinquenio se reportaron dos cepas resistentes a VAN (4%); con *E. Faecium* las resistencias eran mayores: 26% a penicilina y 6% a VAN.

El número de aislamientos de enterobacterias del tipo de *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter spp* va a la alza. Las primeras, aunque muestran aumentos progresivos en las tasas de resistencia a través de los años, no llegan al 15%, y en el caso del IMP no se encontró. En *Enterobacter spp* la resistencia a cefalosporinas de tercera generación llega a ser hasta en la mitad de los casos.

Discusión

Muchos cambios tiene el hospital durante este extenso periodo de tiempo: pólizas de gastos médicos con coberturas ilimitadas, lo que no limita la atención del paciente; crecimiento en número de camas y de egresos; cambios en el cuidado y atención del paciente con enfermedad severa; expansión de las Unidades de Cuidados Intensivos; aumento en la población de pacientes adultos mayores y con diversos grados de inmunosupresión; incremento en la sospecha diagnóstica de sepsis. Por supuesto, se deben agregar los cambios propios del laboratorio de microbiología como son nuevos aparatos automatizados; personal de planta en dicho servicio, con lo que adquiere mayor experiencia y por lo tanto mayor posibilidad de implementar nuevas técnicas para detección de resistencia; cambios en los puntos de corte para la susceptibilidad antimicrobiana; nuevos antibióticos; entre muchos otros.

La tasa de bacteremia de cerca de 8 episodios por 1,000 egresos es semejante a la de hospitales con mismas características que el nuestro y con una corta estancia hospitalaria, aproximadamente cuatro días,⁸ pero mucho menor a la reportada de 49 por 1,000 egresos en hospitales del mismo tamaño, pero con mayor estancia hospitalaria.⁹

Al igual que en otros centros, los patógenos recuperados en los casos de bacteremia cambian a través del tiempo; en Estados Unidos de 1979 a 1987 las bacterias Gram negativas fueron los organismos predominantes, a partir de entonces, la recuperación de gérmenes Gram positivos aumenta, y en el año 2000 se considera que originan más de la mitad de los casos de bacteremias.¹⁰ El programa SENTRY resume las tendencias en la prevalencia de los patógenos causantes de bacteremia en Norteamérica, de 1997 al 2001² predominan *S. aureus* y *S. coagulasa negativa* que representan hasta el 41.5% de los aislamientos, semejante al 37% que representaron en el presente estudio realizado en el hospital; se observa, además, que se invierte el predominio de *S. aureus* al disminuir el número de bacteremias e incrementarse el aislamiento de *S. epidermidis*, en esto influye el que con mayor frecuencia se toma el hemocultivo a través del catéter venoso central, por lo que en muchas ocasiones estos resultados representan sólo contaminación; como lo demuestra el que en el último quinquenio de los 176 pacientes con hemocultivos positivos a *S. epidermidis*, sólo 47 de ellos (27%) tenían otros hemocultivos positivos al mismo germen.

Diversos hospitales reportan un predominio en el aislamiento de *E. coli* y otras enterobacterias, seguidos de estafilococos;^{5,8} en México, Sifuentes-Osorio y cols^{9,11} a través de casi 20 años de vigilancia reportan resultados similares. En el hospital el número de aislamiento de *E. coli* se duplicó en el segundo quinquenio para tener un aumento mayor de seis veces al final del estudio, superando al número de aislamientos de *P. aeruginosa*; este aumento es muy importante y proporcional al desarrollo del hospital, mayor estancia, pacientes con padecimientos de fondo diferentes a los quirúrgicos cardiovasculares que tradicionalmente predominaban, y mejores técnicas para aislar el microorganismo.

En general, la microbiología de las bacteremias del hospital es semejante al de las bacteremias nosocomiales reportadas por el proyecto SCOPE,¹² donde los cocos Gram positivos dominan los primeros tres lugares de aislamientos, y de los Gram negativos, *E. coli* y *P. aeruginosa*, considerada clásicamente nosocomial.

Existe un importante aumento en la resistencia de los organismos causantes de bacteremia. En *S. aureus* la resistencia a OXA de aproximadamente 40% es alta al compararla con reportes nacionales del 26% y 24%;^{9,11} pero semejante a la reportada en diversos hospitales y regiones del mundo, incluso de Latinoamérica,^{2,4,5} lo mismo ocurre para CD; sin embargo, no se detectaron cepas resistentes a VAN y estamos al pendiente de detectar susceptibilidad intermedia, que desde 1996 aparecen reportes en infecciones por *S. aureus*.¹³ Un patrón de sensibilidad parecido tiene *S. epidermidis*, pero con muy baja tasa de resistencia a VAN.

En *P. aeruginosa* se incrementó la frecuencia de resistencia a través de los años, con más de un 30% para antibióticos con actividad antipseudomonas, incluso es importante la resistencia a los carbapenemos. *P. aeruginosa* es el patógeno con más alta prevalencia de resistencia a los antimicrobianos actuales, sobre todo en Latinoamérica,^{2,14} y aunque existen reportes en el país de resistencia semejante,⁹ es muy alta comparada con la reportada en Inglaterra e Irlanda,⁴ incluso de algunos de sus hospitales de enseñanza.¹⁵ Nuevas Beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) que pueden hidrolizar carbapenemos se describen en *P. aeruginosa*,^{16,17} estas carbapenemasas son mediados por plásmidos y ya detectamos su presencia en el hospital.

La resistencia observada en *E. coli* para cefalosporinas de tercera generación es baja y estable, sin embargo, contrasta con el rápido desarrollo de resistencia para CP. Hay en la literatura pocos reportes de semejante resistencia, en España de un 17%, pero en India de un 50%.^{18,19}

La resistencia de *Klebsiella* spp a cefalosporinas de tercera generación va en aumento. En los últimos años detectamos bacteremias por *E. coli* o *Klebsiella* spp con resistencia múltiple a CAZ, CTX, cefotaxima, cefpodoxima y aztreonam, lo que indica la presencia de resistencia secundaria a BLEE.¹⁶

Aunque existe resistencia a penicilina tanto en *Streptococcus pneumoniae* como en *Enterococcus* spp, no se reporta hasta el momento resistencia a VAN, y tanto *S. pneumoniae* como *Enterobacter* spp muestran resistencia progresiva a cefalosporinas de tercera generación.

Los patógenos más frecuentemente aislados en sangre (*S. aureus*, *P. aeruginosa* y *E. coli* con resistencia

antimicrobiana creciente) son los microorganismos que recientemente se incluyen como patógenos del grupo "ESKAPE",^{20,21} microorganismos precisamente importantes por su frecuencia de aislamiento y su grado creciente de resistencia antimicrobiana.

La actividad de los antimicrobianos *in vitro* es una herramienta muy útil en el manejo del paciente con infección severa, aunque no necesariamente se correlacionan con los resultados *in vivo*; las concentraciones inhibitorias mínimas muy bajas pueden predecir cura, aunque nunca garantizarla, dado que falta tomar en cuenta el tercer factor en esta interacción: las condiciones del huésped.³

Tanto en el hospital como en la comunidad se ha notado una estrecha correlación entre el uso de antibióticos y resistencia, el médico usa cada vez más antibióticos y de mayor espectro;²² por ello, el análisis sistemático de la frecuencias de aislamiento y patrón de resistencia permite evaluar la calidad de la atención médica, los programas de vigilancia epidemiológica y el uso de antibióticos.²³

Con estos análisis sistemáticos se pueden elaborar programas para el mejor uso de los antibióticos.^{24,25}

Conclusiones

Los resultados obtenidos muestran una tasa de bacteremia que va de acuerdo al tipo del hospital, característicamente de corta estancia. El patrón de gérmenes aislados corresponde a los reportados en infecciones nosocomiales, con predominio de Gram positivos.

Existe un incremento progresivo en la resistencia antimicrobiana en los microorganismos aislados que genera menos opciones de tratamiento empírico conforme pasan los años.

Se requiere establecer políticas para reglamentar el uso de antibióticos, reforzar las medidas de aislamiento del paciente infectado e implementar nuevas técnicas de laboratorio para mantenerlo actualizado y así detectar brotes de resistencia.

Referencias bibliográficas:

- 1.- Mandell LA, Peterson LR, Wise R, Hooper D, Low DE, Schaad UB, et al. The battle against emergin antibiotic resistance: Should fluoroquinolonas be used to treat children. *Clin Infect Dis* 2002; 35:721-727.
- 2.- Jones RN. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: A five-

- year summary from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2001). *Semm Respir Crit Care Med* 2003;24:121-133.
- 3.- Critchley IA, Karlowky JA. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:502-511.
- 4.- Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteremia in the UK and Ireland 2001-2002: The BSAC bacteremia resistance surveillance programme. *Jour Antimicrobial Chemother*, 2004;53:1018-1032.
- 5.- Yinnon AM, Schlesinger Y, Gabbay D, Rudensky B. Analysis of 5 years of bacteraemias: importance of stratification of microbial susceptibilities by source of patients. *J Infect*. 1997;35:17-23.
- 6.- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing; Seventeenth Informational Supplement. CLSI document M100-S17, vol 27 No1. replaces M100-S16, vol 23, No 6. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2007.
- 7.- Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from The Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis* 2007;44:867-73.
- 8.- Scheckler WE, Bobula JA, Beamsley MB, Hadden ST. Bloodstream infection in a community hospital: a 25-year follow-up. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:936-941.
- 9.- Kato-Maeda M, Bautista-Alavez A, Rolón-Montes-de-Oca AL, Ramos-Hinojosa A, Ponce-de-León A, Bobadilla-del-Valle M, et al. Tendencia en el incremento de la resistencia antimicrobiana en organismos causantes de bacteremia en un hospital de 3er nivel, : 1995-2000. *Rev Invest Clin* 2003; 55:600-605.
- 10.- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M . The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-1554.
- 11.- Sifuentes-Osornio J, Guerrero-Almeida MC, Ponce-de-León-Garduño A, Guerrero-Almeida ML. Tendencia de las bacteremias y factores de riesgo de muerte en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. 1981 a 1992. *Gac Med Mex* 2001; 137:191-202.
- 12.- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial Bloodstream infection in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309-317.
- 13.- Kaye KS, Engemann JJ, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents: Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18:467-511.
- 14.- Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens. Trends over the past few years. *Chest* 2001; 119:397s-404s.
- 15.- Shannon KP, French GL. Increasing resistance to antimicrobial agents of Gram-negative organisms isolated at a London teaching hospital, 1995-2000. *Jour Antimicrobial Chemother* 2004; 53:818-825.
- 16.- Colodner R. Extended-spectrum B-lactamases: A challenge for clinical microbiologist and infection control specialists. *Am J Infect Control* 2005; 33:104-107.
- 17.- Senda K, Arakawa Y, Ichiyama S, Nakashima K, Ito H, Ohsuka S. et al. PCR detection of metallo-B-lactamase gene (bla_{IMP}) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum B-lactams. *J Clin Microbiol* 1996;34:2909-2913.
- 18.- Garau J, Xercavins M, Rodríguez-Carballeira M, Gómez-Vera JR, Coll I, Vidal D, et.al. Emergence and Dissemination of Quinolone-Resistant *Escherichia coli* in the Community. *J Antimicrob Chemoter* 1999;43:2736-2741.
- 19.- Nema S, Premchandani P, Asolkar MV, Chitnis DS. Emerging bacterial drug resistance in hospital practice. *Indian J Med Sci* 1997;51:275-280.

- 20.- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards Jr JE, Gilbert D, Rice LB, et.al. Bad drugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1-12.
- 21.- Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. *Jour Infect Dis* 2008;197:1079-1081.
- 22.- Goossens H, Ferech M, Vander RS, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-587.
- 23.- Peterson LR, Brossette SE. Hunting health care-associated infections from the clinical microbiology laboratory: passive, active, and virtual surveillance. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1-4.
- 24.- Lesprit P, Brun-Buisson C. Hospital antibiotic stewardship. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:344-349.
- 25.- Nouwen JL. Controlling antibiotic use and resistance. *Clin Infect Dis* 2006; 42:776.777.

Correspondencia:

Dr. Juan Jacobo Ayala Gaytán

Email: jjag@hsj.com.mx