

Susceptibilidad antimicrobiana de aislamientos clínicos en el Hospital “José Martí y Pérez” de Sancti Spíritus, Cuba

Estrella Álvarez Varela, Nidia Crespo* y Rolando Contreras Alarcón.

Dirección de Diagnóstico Microbiológico, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana. Correo electrónico: estrella.alvarez@cnic.edu.cu *Hospital “José Martí y Pérez”, Sancti Spíritus, Cuba.

Recibido: 4 de noviembre de 2008.

Aceptado: 15 de enero de 2009.

Palabras clave: antibióticos, susceptibilidad, resistencia, sensibilidad, mapas microbianos.

Key words: antibiotics, susceptibility, resistance, sensitivity, microbiological surveillance.

RESUMEN. Se realizó un análisis retrospectivo de la información de la base de datos de antibiogramas de un grupo de microorganismos aislados en el hospital “José Martí y Pérez” de la provincia de Sancti Spíritus, perteneciente a la Red Nacional del Sistema DIRAMIC, durante el periodo enero de 2000 a diciembre de 2007. El procesamiento de los datos de susceptibilidad se realizó utilizando el sistema de programas para la confección de los Mapas Microbianos versión 6.1. Fueron estudiadas un total de 4 695 cepas, de ellas 3 766 correspondientes a muestras procedentes de la consulta externa hospitalaria y 929 intrahospitalarias. Los gérmenes aislados con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus mirabilis*, provenientes de infecciones del tracto urinario, lesiones de la piel y partes blandas, secreciones óticas, bacteriemias e infecciones de las vías respiratorias superiores. Los aislados intrahospitalarios de *Escherichia coli* alcanzaron porcentajes de resistencia significativamente superiores ($p = 0,02$) con respecto a los de consulta externa hospitalaria para ampicilina (63,2 % contra 71,0 %) y gentamicina (28,2 % contra 35,8 %). Los porcentajes de resistencia de *Proteus mirabilis* de consulta externa hospitalaria fueron superiores que los intrahospitalarios, siendo significativos para cefazolina ($p = 0,02$; 63,6 % contra 40,0 %) y norfloxacin ($p = 0,005$; 26,7 % contra 12,5 %). *Pseudomonas aeruginosa* mostró porcentajes de resistencia superiores en el ámbito hospitalario, siendo significativo ($p = 0,04$) para gentamicina (26,3 % contra 37,8 %). *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina representa más del 70 % de los aislamientos, tanto de la consulta externa hospitalaria como de pacientes hospitalizados. Se hace necesario estrechar la vigilancia del comportamiento futuro de la susceptibilidad para los antibióticos estudiados.

ABSTRACT. A retrospective study of the susceptibility of a data-base of a group of microorganisms isolated was undertaken over the period January 2000-December 2007 at the Sancti Spiritus province hospital “José Martí y Pérez” with DIRAMIC System. The values were obtained and processed using the Microbiological Surveillance System version 6.1 (equipment’s component tool). A total of 4 695 strains, 3 766 from the external consultation and 929 from the hospital were analyzed. The most frequently isolated germs were *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis* from bacteriemia, urinary tract infections, otic secretions, skin and soft tissue lesions and upper respiratory tract infections. *Escherichia coli* resistance was higher in hospital than external consultation, ($p = 0.02$) to ampicillin (63.2 % vs. 71.0 %) and gentamicin (28.2 % vs. 35.8 %). *Proteus mirabilis* resistance was higher in external consultation than in hospital, with significance ($p = 0.02$) to cefazolin (63.6 % vs. 40.0 %) and ($p = 0.005$) norfloxacin (26.7 % vs. 12.5 %). *Pseudomonas aeruginosa* resistance was higher in hospital than in external consultation, with significance ($p = 0.04$) to gentamicin (26.3 % vs. 37.8 %). *Staphylococcus aureus* oxacillin resistant represents more than 70 % of the isolates, even in the external consultation like in the hospital. It’s necessary to narrow surveillance of the future susceptibility behavior of these drugs.

INTRODUCCIÓN

Durante la era antibiótica, muchos agentes causales de enfermedades han desarrollado nuevos mecanismos de resistencia que provocan la ineficacia de los agentes antimicrobianos.¹ Estos nuevos mecanismos incluyen la producción de β -lactamasas de amplio espectro, la inactivación enzimática del antibiótico, la modificación de la molécula blanco del antibiótico, la restricción de la entrada del antibiótico a la célula, la expulsión del antibiótico por la célula antes que actúe, entre otros.

No suelen detectarse fácilmente con las pruebas de sensibilidad *in vitro*, ya que su reconocimiento puede ser complejo.²⁻⁵ Las bacterias pueden desarrollar uno o varios de estos mecanismos, contra uno o más antibióticos, y además, son capaces de transmitir esta información a otras bacterias.⁶

Esta situación ha constituido un estímulo para el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos. El fenómeno de la resistencia tiene como consecuencias la aparición de bacterias multiresistentes, la disminución

de las opciones de tratamiento, el empeoramiento del curso clínico de la enfermedad y por consiguiente, el aumento de los días de hospitalización y del costo de tratamiento, así como de la mortalidad.⁷⁻⁹ El mal uso y abuso de los antibióticos provoca una amplificación del fenómeno de la resistencia.¹⁰

Para intentar reducir la resistencia, se debe realizar un diagnóstico más preciso, evitar el uso innecesario de los agentes antimicrobianos, utilizar los de espectro reducido según la bacteria identificada o el agente etiológico probable, dejar los antibióticos nuevos para casos de multiresistencia y emplear combinaciones apropiadas de antibióticos donde esté comprobada su acción sinérgica o cuando la terapia empírica las hace necesaria.¹¹

En la lucha contra la fármaco resistencia la existencia de un programa de vigilancia es indispensable.¹² La información que se genera en las instituciones de salud sobre los antibiogramas acumulados debe recolectarse sistemáticamente.¹³ Esto permite definir patrones de resistencia, detectar resistencias emergentes, identificar brotes de microorganismos resistentes e indicar la necesidad de disponer de nuevos antibióticos. Con esta información se ayuda a la toma de decisiones y la realización de intervenciones apropiadas para cada institución.

El DIRAMIC es un sistema para el diagnóstico rápido microbiológico, desarrollado en Cuba, que permite determinar la sensibilidad antimicrobiana en 4 h a partir de microorganismos aislados en placas de cultivo o directamente de las muestras infectadas y diagnosticar la infección urinaria a partir de la muestra directa e identificar a *Escherichia coli* si fuera este el agente causal.¹⁴

Este sistema está siendo utilizado en una Red Nacional de Laboratorios, lo cual permite contar con un procedimiento para la vigilancia de la resistencia bacteriana capaz de brindar resultados coherentes y comparables a nivel nacional.¹⁵⁻¹⁹

El presente estudio tuvo como objetivo determinar el comportamiento de la susceptibilidad a los antimicrobianos recomendados por el sistema DIRAMIC a microorganismos aislados durante el periodo enero de 2000 a diciembre de 2007 en el hospital "José Martí y Pérez" de la provincia de Sancti Spiritus.

MATERIALES Y MÉTODOS

De enero de 2000 a diciembre de 2007, se efectuó un estudio retrospectivo de la información de la base de datos de antibiogramas correspondiente a los principales agentes aislados en el hospital "José Martí y Pérez" de la provincia de Sancti Spiritus que cuenta con el Sistema DIRAMIC. Estos aislamientos provienen de pacientes hospitalizados y atendidos en la consulta externa hospitalaria.

Los microorganismos estudiados fueron *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus mirabilis* procedentes de infecciones del tracto urinario, lesiones de la piel y partes blandas, bacteriemias, secreciones óticas e infecciones de las vías respiratorias superiores.

El aislamiento e identificación de las cepas se llevó a cabo por los métodos de cultivo convencional.²⁰

Los antibiogramas fueron realizados utilizando el sistema DIRAMIC. Para ello, el sistema utiliza un sensor a microflujo capaz de detectar los cambios de turbidez que origina el crecimiento de las bacterias en el medio de cultivo.²¹

Los datos de susceptibilidad obtenidos fueron procesados a través del sistema de programas para la confección de los Mapas Microbianos, versión 6.1 (herramienta componente del propio equipo).¹⁵ Este sistema permite

confeccionar el esquema estadístico de circulación de los diferentes microorganismos, su resistencia y sensibilidad ante los diferentes antibióticos, según la procedencia de la muestra. Además, permite estudiar el comportamiento en el tiempo de la susceptibilidad de los microorganismos a los antibióticos empleados.

Se ensayaron en general 13 antibióticos: ácido nalidíxico, amikacina, ampicilina, cefazolina, ceftriaxona, ciprofloxacina, gentamicina, nitrofurantoína, norfloxacina, oxacilina, penicilina G, sulfametoxazol + trimetropima y tetraciclina, desecados en discos de papel de filtro comercializados por OXOID²² y que han sido convenientemente preparados en contenedores apropiados para el trabajo con el equipo.

Se calculó la frecuencia relativa de la resistencia para los gérmenes aislados en la consulta externa hospitalaria y en el ámbito hospitalario por microorganismo para cada agente antimicrobiano y fueron comparadas mediante la prueba de Chi-cuadrado de la estadística no paramétrica para tablas de contingencia y para series de valores de una variable. Los datos fueron procesados por el programa Statistica 6.0 para Windows.

RESULTADOS

Se analizaron 4 695 cepas en el periodo de estudio. Del total, 3 766 (80,2 %) provenían de muestras obtenidas en la consulta externa hospitalaria y 929 (19,8 %) de muestras intrahospitalarias. El 46,9 % de los aislamientos procedían de infecciones del tracto urinario, el 26,9 % de lesiones de la piel y partes blandas, las restantes cepas, 2,3; 13,7 y 5,7 % fueron aisladas del torrente sanguíneo, infecciones del tracto respiratorio superior y secreciones óticas. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus mirabilis*.

Se presenta la distribución de los microorganismos aislados en las muestras clínicas de acuerdo con el sitio de procedencia (Tabla 1). La resistencia general obtenida para cada uno de los antibióticos probados se representa gráficamente (Figuras 1 y 2). Se apreciaron niveles más elevados para los gérmenes Gram positivos. Se determinó la frecuencia relativa de la resistencia expresada en por ciento para cada antibiótico por microorganismo. (Tablas 2, 3, 4 y 5)

DISCUSIÓN

Del total de cepas estudiadas, el 46,9 % fueron aisladas de infecciones del tracto urinario. *Escherichia coli* se destacó como principal agente causal, seguida por *Proteus mirabilis* y las restantes enterobacterias (*Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, entre otras). Mientras que *Staphylococcus aureus* predominó en las infecciones del torrente circulatorio y lesiones de piel y partes blandas, en concordancia con lo reportado por otros autores.^{23,24}

El 92,4 % de los aislamientos de *Escherichia coli* en orina procedieron de la consulta externa hospitalaria y el 76,6 % fueron intrahospitalarios. El 36,8 % de los aislamientos de *Proteus mirabilis* en orina provinieron de la consulta externa hospitalaria y el 35,7 % fueron intrahospitalarios; el 34,8 % en secreciones óticas provinieron de la consulta externa hospitalaria y el 17,8 % fueron intrahospitalarios.

En el caso de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en consulta externa hospitalaria el 80 % provinieron de exudados óticos, mientras que en pacientes hospitalizados el 63,1 % correspondieron a muestras de lesiones de la piel y partes blandas. *Staphylococcus*

Tabla 1. Distribución de los aislamientos más frecuentes según procedencia en el periodo de estudio.

Microorganismo	Total (N = 4 695)		Consulta externa hospitalaria (N = 3 766)		Hospitalario (N = 929)	
	N	%	N	%	N	%
<i>Escherichia coli</i>	2 022	43,1	1 735	46,1	287	30,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 407	30,0	1 141	30,3	266	28,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	262	5,6	222	5,9	40	4,3
<i>Proteus mirabilis</i>	229	4,9	201	5,3	28	3,0

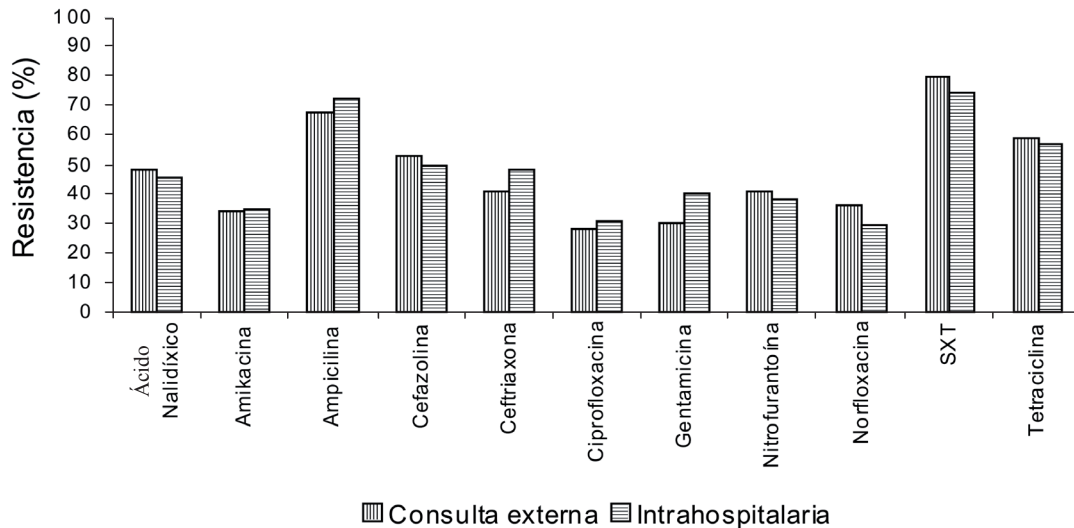


Fig. 1. Resistencia de microorganismos Gram negativos a los antibióticos probados en el periodo de estudio. SXT Sulfametoxazol + trimetropima.

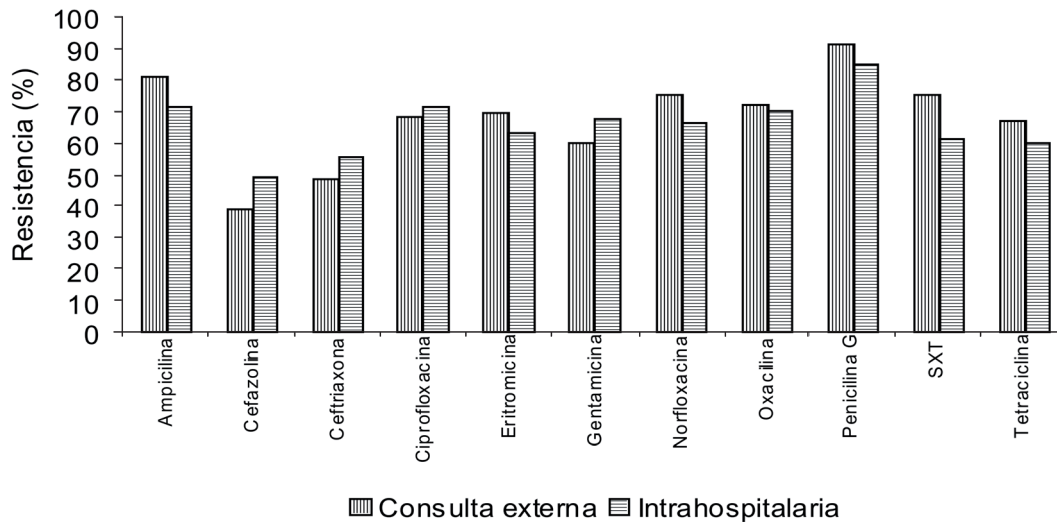


Fig. 2. Resistencia de microorganismos Gram positivos a los antibióticos probados en el periodo de estudio. SXT Sulfametoxazol + trimetropima.

aureus fue el germen predominante en lesiones de piel y partes blandas en pacientes atendidos en consulta externa hospitalaria (64,7 %) y el 19,8 % correspondió a secreciones óticas. En pacientes hospitalizados este germen predominó como agente causal de las infecciones del torrente circulatorio (12,0 %) y en lesiones de piel y partes blandas (73,3 %).

En sentido general, la resistencia encontrada a los antibióticos ensayados fue elevada (por encima del 20 %), lo cual implica que su indicación empírica debe ser cuidadosamente estudiada.²⁵⁻²⁷ Para los gérmenes Gram negativos (Fig. 1), más de la mitad de los fármacos probados superaron una resistencia del 35 %. Se debe prestar atención al hecho de que antibióticos relativamente novedosos como

Tabla 2. Patrón de resistencia *in vitro* de cepas de *Staphylococcus aureus* según su procedencia en el periodo de estudio.

Antibiótico	Consulta externa hospitalaria (N = 1 141)		Hospitalario (N = 266)		p
	N	%	N	%	
Amikacina	696	71,4	255	58,8	0,000 1
Cefazolina	728	38,9	261	48,7	0,002
Ciprofloxacina	292	68,2	251	72,9	ns
Eritromicina	1 066	69,3	188	65,4	ns
Gentamicina	293	60,4	253	67,2	ns
Norfloxacina	245	75,1	171	69,6	ns
Penicilina G	1 061	90,7	189	88,9	ns
Oxacilina	1 071	72	187	72,2	ns
SXT	1 089	78,8	186	89,8	0,000 0
Tetraciclina	1 127	66,9	261	63,2	ns

SXT Sulfametoxazol + trimetropima. ns No significativo.

Tabla 3. Patrón de resistencia *in vitro* de cepas de *Escherichia coli* procedentes de consulta externa hospitalaria y pacientes hospitalizados durante el periodo de estudio.

Antibiótico	Consulta externa hospitalaria (N = 1 735)		Hospitalario (N = 287)		p
	N	%	N	%	
Ácido nalidíxico	1 533	45,9	188	43,1	ns
Amikacina	492	30,5	256	34,4	ns
Ampicilina	1 456	63,2	272	71,0	0,02
Cefazolina	486	32,3	263	36,1	ns
Ceftriaxona	224	33,5	140	32,1	ns
Ciprofloxacina	358	28,5	254	26,0	ns
Gentamicina	1 290	28,2	268	35,8	0,02
Nitrofurantoína	1 362	37,5	39	35,9	ns
Norfloxacina	436	36,9	156	25,6	0,01
SXT	1 552	81,9	123	74,2	ns

SXT Sulfametoxazol + trimetropima. ns No significativo.

Tabla 4. Patrón de resistencia *in vitro* de *Proteus mirabilis* procedentes de consulta externa hospitalaria e intrahospitalaria durante el periodo de estudio.

Antibiótico	Consulta externa hospitalaria (N = 201)		Hospitalario (N = 28)		p
	N	%	N	%	
Ácido nalidíxico	142	59,9	20	50,0	ns
Amikacina	75	44,0	26	23,1	ns
Ampicilina	180	78,9	26	80,8	ns
Cefazolina	132	63,6	25	40,0	0,02
Ceftriaxona	10	50,0	11	54,5	ns
Ciprofloxacina	23	17,4	25	20,0	0,005
Gentamicina	75	34,7	23	34,8	ns
Norfloxacina	30	26,7	16	12,5	0,000 7
SXT	178	81,5	16	66,6	ns

SXT Sulfametoxazol + trimetropima. ns No significativo.

Tabla 5. Frecuencia relativa (%) de cepas resistentes de *Pseudomonas sp.* durante el periodo de estudio.

Antibiótico	Consulta externa hospitalaria (N = 222)		Hospitalario (N = 40)		p
	N	%	N	%	
Amikacina	127	33,5	39	35,9	ns
Cefazolina	216	68,5	38	89,5	ns
Ceftriaxona	36	67,2	31	64,5	ns
Ciprofloxacina	55	31,0	36	16,7	ns
Gentamicina	55	26,3	37	37,8	0,04
Norfloxacina	29	17,2	18	27,8	ns

ns No significativo.

ciprofloxacina y norfloxacina muestran una resistencia muy elevada. Para los gérmenes Gram positivos, (Fig. 2) más del 80,0 % de los fármacos probados presentó una resistencia superior al 50 %.

El 72 % de las cepas de *Staphylococcus aureus* fueron meticilina resistentes (SAMR) (Tabla 2). La resistencia al fármaco no fue corroborada por ningún otro método. Las cifras aquí reportadas están muy por encima de las de otros estudios realizados en el país con cepas de procedencia similar.²⁸⁻³¹ Por tanto es necesario estudiar con profundidad los factores que pudieran haber incidido en estos resultados. La resistencia observada para los restantes antibióticos superó el 30 % en casi todos. En sentido general, se apreció un comportamiento prácticamente similar para los aislamientos provenientes de las consultas externa hospitalaria e intrahospitalaria. La resistencia a amikacina fue significativamente superior ($p = 0,0001$) en los aislados de consulta externa hospitalaria respecto a los intrahospitalarios. Pero en el caso de cefazolina ($p = 0,002$) y sulfametoxazol + trimetropima ($p = 0,0000$), la resistencia fue superior en los aislados intrahospitalarios con respecto a los de consulta externa hospitalaria (Tabla 2).

El sulfametoxazol + trimetropima es un antimicrobiano que se recomienda como terapia empírica en pacientes con infecciones por SAMR adquiridos en la comunidad.³²⁻³⁵ En este estudio, la resistencia general al fármaco resultó superior al 80 %, lo cual sugiere que no deba ser utilizado empíricamente. En otros estudios realizados en Cuba^{16-18,31} y en el extranjero,³⁶ se ha reportado este comportamiento, el cual pudiera estar asociado al amplio uso y prescripción de este antimicrobiano.

Los resultados de susceptibilidad obtenidos para *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* fueron verdaderamente preocupantes (Tablas 3 y 4). La mayoría de los antibióticos poseen una elevada resistencia y el perfil de resistencia tanto en los aislamientos procedentes de la consulta externa hospitalaria como intrahospitalaria presentó escasa variación. Un comportamiento similar fue reportado en un estudio realizado en Chile por Prado y cols.²⁷ En el caso de *Escherichia coli*, solo se observó una resistencia significativamente superior ($p = 0,02$) en los pacientes hospitalizados con respecto a los de consulta externa hospitalaria para ampicilina (63,2 % contra 71,0 %) y gentamicina (28,2 % contra 35,8 %). Sin embargo, norfloxacina presentó una resistencia significativamente inferior ($p = 0,01$) en pacientes hospitalizados.

La resistencia a ciprofloxacina fue elevada para *Escherichia coli* en general. Se debe tener en cuenta que este antimicrobiano es de elección en el tratamiento de la sepsis urinaria complicada o no. Se indica como tratamiento empírico y se abusa de él a pesar de haberse demostrado en diversos estudios la relación directa entre el consumo de este antibiótico y el desarrollo de resistencia, así como que la resistencia a fluoroquinolonas condiciona resistencia para antibióticos del tipo β -lactámicos.³⁷⁻⁴⁰ Por su valor clínico, es necesario continuar vigilando estrechamente el comportamiento futuro a corto plazo de la resistencia a este medicamento.

En un estudio nacional multicéntrico realizado en España por Andreu y cols.,²⁶ se observó una resistencia de *Escherichia coli* por encima del 20 % para sulfametoxazol + trimetropima (34 %) y ciprofloxacina (22,8 %), la cual fue considerada elevada por esos autores, sin embargo, resultó inferior a la encontrada en este estudio. Prado y cols.²⁷ reportaron una resistencia de *Escherichia coli* del 74 % a ampicilina, 52 % a sulfametoxazol + trimetropima y 30 % a cefalosporinas de primera generación, resultados similares a los del presente estudio.

En este estudio no se realizaron pruebas para detectar β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) particularmente para *Escherichia coli*, no obstante, la elevada resistencia observada para ceftriaxona hace pensar en la posible presencia de tales enzimas. Ciertamente, este mecanismo de resistencia debe ser confirmado, sin embargo, según Livermore y cols.⁴¹ hay antibióticos, como las cefalosporinas de tercera generación, que pueden ser utilizados como marcadores a la hora de realizar la lectura interpretada del antibiograma. Reportes recientes confirman la presencia de *Escherichia coli* portadoras de BLEE en las Américas.⁴²⁻⁴⁵

La *Pseudomonas aeruginosa* constituye un patógeno típicamente nosocomial, aunque en este estudio su frecuencia de aislamiento resultó similar en las muestras provenientes de pacientes hospitalizados y en las de pacientes atendidos en la consulta externa hospitalaria (Tabla 1).

La resistencia intrínseca a varios antibióticos de las familias de los β -lactámicos y de las quinolonas, además de las tetraciclinas y el cloramfenicol, le confiere a *Pseudomonas aeruginosa* desde hace varias décadas gran importancia clínica. En este estudio mostró susceptibilidad *in vitro* a algunos medicamentos (Tabla 5), diferenciándose significativamente solo para gentamicina ($p = 0,04$), con una resistencia superior en las muestras intrahospitalarias. Es bien conocido que los carbapenemos como el imipenem constituyen prácticamente en la actualidad, la única opción para tratar las infecciones graves por esta bacteria y otros bacilos del grupo de los no fermentadores.^{46,47}

Para determinados antibióticos, las tasas de resistencias están correlacionadas con variables como edad, tipo de infección, región, etc. Por ello, para recomendar o instaurar tratamientos empíricos el conocimiento de estos elementos es fundamental.

Se recomienda considerar en estudios futuros, las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, con y sin inhibidores de las β -lactamasas, lo cual permitirá identificar otros mecanismos de resistencia, incluida la presencia de BLEE, presentes en las cepas estudiadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hellinger WC. Confronting the problem of increasing antibiotic resistance. *South Med J.* 2000; 93:842-8.
- Livermore DM and Brown DFJ. Detection of β -lactamase-mediated resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001;48:59-64.
- Brown DFJ. Detection of methicillin/oxacillin resistance in staphylococci. *J Antimicrob Chemother.*, 2001;48:65-70.
- Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM and Goossens H. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteriemia: implications of production of extended-spectrum β -lactamasas. *Clin Infect Dis.* 2004;39:31-37.
- Livermore DM. Multiple mechanisms of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst Nightmare? *Clin Infect Dis.*, 2002;34:634-640.
- Zgurskaya HI and Nikaido H. Multidrug resistance mechanisms: drug efflux across two membranes. *Mol Microbiol.* 2000;37:219-25.
- Organización Mundial de la Salud. Boletín de Medicamentos Esenciales. Resistencia a los antimicrobianos: los hechos. Boletín OMS 2000;28-29:7-9.
- Neinstein RD. Controlling antimicrobial resistance in hospitals: Infection control and use of antibiotics. *Emerging Infect Dis.* 2000;17:188-192.
- McGowan JE Jr. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerging Infect Dis.* 2001;7:286-292.
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R and Elseviers M. Out-patient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.*, 365, 579-87, 2005.

11. Gaspari RJ, Dickson E, Karlowsky J and Doern G. Antibiotic Resistance Trends in Paediatric Uropathogens, Int. J. Antimicrob. Agents. 2005;26:267-271.
12. Richet HM, Mohammed J, McDonald CL and Jarvis WR. Building communication networks: International Network for the study and prevention of emerging antimicrobial resistance. Emerging Infect Dis. 2001;7:319-322.
13. Hindler JF and Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: A new consensus guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. Clin Infect Dis. 2007;44:867-873.
14. Contreras OR, Roura G, Novo F, Hernández S, Ramírez N, Ramírez I, Travieso F, Zayas A and Romay C. No. 09/420.074, WO9847999A1: Equipment, kit and method for microbiological diagnosis. USA, 2003.
15. Álvarez E, Tillán G. Control automatizado de la resistencia a antibióticos. Mapas microbianos. Revista CENIC Ciencias Biológicas. 2003;34:59-65.
16. González I, Travieso F, González L, Álvarez E, Tillán G y Contreras R. Sistema DIRAMIC: Primer reporte multicéntrico de los resultados de los ensayos de susceptibilidad a antibióticos. Revista CENIC Ciencias Biológicas. 2006;37:49-53.
17. Álvarez E. y Contreras R. Segundo reporte sobre resistencia microbiana en hospitales de la red cubana de Laboratorios con el sistema DIRAMIC. Revista CENIC Ciencias Biológicas, 36, 37-42, 2005.
18. Álvarez E, Espino M, Contreras R y Álvarez AB. Evaluación de la resistencia a los antimicrobianos por el sistema DIRAMIC. Rev Panam Infectol., 2005;7:28-32.
19. Álvarez E, Espino M y Contreras R. Determinación de la susceptibilidad de *Escherichia coli* en aislamientos del tracto urinario por el sistema DIRAMIC. Rev Panam Infectol. 2006;8:10-15.
20. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC and Tenover RH. Manual of Clinical Microbiology. Sixth Edition, Washington DC: ASM Press: 1995;pp.249-520
21. Contreras OR, Roura G, Novo F, Hernández S, Ramírez N, Ramírez I, Travieso F, Zayas A and Romay C. WO9847999A1: Equipment, kit and method for microbiological diagnosis. 2003.
22. Oxoid Product List 2007, Oxoid Limited, Basingstoke, Hampshire, UK, 2007;pp.26-27
23. Wisplinghoff H., Sella H., Tallent S., Bischoff T., Wenzel R. and Edmond M. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:430-434.
24. Stamm WE and Norby SR. Urinary tract infections: Disease panorama and challenges. J Infect Dis. 2001;183:S1-S4.
25. Cires M, Freijoso E, Vergara E, Machado O, Alfonso I, Salas L, et al. Guía para la práctica clínica en infecciones del tracto urinario. Rev Cubana Med Gen Integr. 2002;18:155-160.
26. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, et al. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23:4-9.
27. Prado V, Trucco O., Duran C. et al. Perfil de resistencia a los antimicrobianos en agentes causantes de infección del tracto urinario en niños chilenos: Programa de vigilancia PRONARES. Rev Med Chile. 2001;129:877-885.
28. Espino M, Couto MJ, Fiol N y Rojas N. Resistencia a los antimicrobianos y evaluación del tratamiento combinado en la septicemia neonatal. Pan Am J Public Health. 2003;13:214-221.
29. Urrutia Mora O, Fernández Reverón F, Alonso González E, Francisco Pérez JC, Pérez Moure RF y López Hernández J. Comportamiento de la resistencia antibiótica en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Rev Cub Med Int Emerg. 2003;2:17-25.
30. Cordero DM, García AL, Barreal RT, Jiménez J y Rojas N. Comportamiento de la infección nosocomial en las unidades de terapia en un período de 5 años. Rev Cubana Hig Epidemiol. 2002;40:79-88.
31. Álvarez E, Espino M y Contreras R. Patrones de susceptibilidad de aislados de *staphylococcus aureus* procedentes de la comunidad. Revista CENIC Ciencias Biológicas. 2008;39:3.
32. Rybak MJ and LaPlante KL. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A Review. Pharmacotherapy. 2005;25:74-85.
33. Kaplan SL. Treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:457-458.
34. Martínez-Aguilar G, Hammerman WA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:593-598.
35. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB and Talan DA. Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. NEJM. 2006;355:666-674.
36. Adebayo O. and Johnson L. Antimicrobial susceptibility patterns and characterization of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in KwaZulu-Natal province, South Africa. BMC Infectious Diseases 2006;6:125.
37. Urbanek K, Kolar M, Stržil J, Koukalová D, Cekanová L and Hejnar P. Utilization of fluoroquinolones and *Escherichia coli* resistance in urinary tract infections: inpatients and outpatients. Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. 2005;14:741-5.
38. Mahamat A, Lavigne JP, Fabro-Peray P, Kinowsky JM, Daures JP and Sotto A. Evolution of fluoroquinolone resistance among *Escherichia coli* urinary tract isolates from a French university hospital: application of the dynamic regression model. Clin Microbiol Infect. 2005;11:301-6.
39. Arslan H, Azap OK, Ergonul O and Timurkaynak F. Risk Factor for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolates from community-acquired urinary tract infections in Turkey. J. Antimicrob Chemother. 2005;56:914-8.
40. Talon D, Lallemand De-Conto S, Thouverez M and Berthrand X. *E. coli*: resistance to quinolones and beta-lactams of clinical strains isolates in the Franche-Comté region of France. Pathol. Biol. 2004;52:76-81.
41. Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. Journal J Antimicrob Chemother. 2001;48:87-102.
42. Perozo-Mena A, Castellano-González M, Ginestre-Pérez M et al. Caracterización molecular y detección de Betalactamasas de espectro extendido en cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* aisladas en las unidades de cuidados intensivos de un hospital universitario. Kasmera. 2007;35:91-106.
43. Sánchez J, Feris-Iglesias J, Fernández J, Pérez-Then E, Ramírez S, Ortega G y Jiménez LM. Aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* productora de Beta-Lactamasa de Espectro Extendido (BLEE) en recién nacidos en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral de Santo Domingo, República Dominicana. Rev Panam Infectol. 2005;7, 15-20.
44. González L, Ramos A, Nadal L, Morffí J, Hernández E, Álvarez AB, et al. Identificación fenotípica y molecular de β -lactamasas de espectro extendido TEM y SHV producidas por *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. aislados clínicos de hospitales. Rev. Cubana Med. Trop., 59, 2007.
45. Sader HS. Resistencia antimicrobiana en Latinoamérica: ¿cómo estamos? Rev Chil Infectol. 2002;19:5-13.
46. Álvarez L, Gasulla M, Pueyo MJ y Tarragó E. Efectividad del aislamiento de contacto en el control de bacterias multirresistentes en un Servicio de Medicina Intensiva. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2002;20:57-63.
47. Marin M y Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. Enferm Infect Microbiol Clin. 2003;21:42-55.