



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA
CENTRO DE INVESTIGACIONES Y ESTUDIOS DE LA SALUD
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE NICARAGUA



Maestría en Salud Pública

2014-2016

Informe final de Tesis

Para optar al título de Máster en Salud Pública

**CARACTERIZACIÓN DE INFECCIONES EN PACIENTES DE
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL ROBERTO
CALDERÓN GUTIÉRREZ. MANAGUA, NICARAGUA. ENERO -
AGOSTO 2015**

Autora:

Marcia García Rener

Licenciada en Bioanálisis Clínico

Tutor:

Francisco José Mayorga Marín

Máster en Epidemiología

Docente e Investigador

Managua, Nicaragua, julio 2016

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	2
III.	JUSTIFICACIÓN	3
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
V.	OBJETIVOS	5
VI.	MARCO TEÓRICO	6
VII.	DISEÑO METODOLÓGICO	14
VIII.	RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	18
IX.	CONCLUSIONES	28
X.	RECOMENDACIONES	29
XI.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	30

ANEXOS

i. Resumen

Objetivo. Caracterizar las infecciones de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, Managua, Nicaragua enero - agosto 2015.

Diseño. El presente estudio es observacional descriptivo de corte transversal, el área de estudio fue la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, 408 pacientes ingresados, de estos se les tomó cultivo a 290 pacientes, y las muestras fueron analizadas en el Laboratorio de Bacteriología del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia.

Resultados. Los hallazgos más importantes fueron el crecimiento bacteriano en 175 muestras de 290. El tipo de muestra predominante fueron las secreciones, infecciones del sitio quirúrgico (81%). Los agentes etiológicos más aislados fueron en primer lugar *Acinetobacter* spp. (33%), en segundo lugar *Pseudomonas aeruginosa* (15%), el tercer lugar lo ocupa *Klebsiella pneumoniae* (13%), el cuarto lugar es para *de Escherichia coli* (11%), y en menor cantidad otra variedad de bacterias. Entre los mecanismos de resistencia adquiridos predominan las BLEE para las Enterobacterias 37% en *Escherichia coli*, 33% en *Klebsiella pneumoniae*. Para los bacilos gramnegativos no fermentadores, las carbapenemasas fue el mecanismo más frecuente, predominando las de tipo oxacilinasas (62%), luego las Metalobetalactamasas (36%), y en mínima cantidad las serin Carbapenemasa (2%).

Palabras claves: Bacterias, resistencia, infecciones, BLEE, Carbapenemasas

ii. DEDICATORIA

A Dios Padre Omnipotente, por brindarme la Sabiduría y Fortaleza necesarias para emprender todos los caminos y conquistar todas las batallas.

A mis padres, fuente de inspiración, quienes me han brindado todo su amor y apoyo en cada paso de mi vida.

A mis familiares y amigos por acompañarme en los buenos y malos momentos, y darme ánimos en cada reto.

iii. AGRADECIMIENTOS

A mi tutor MSc. Francisco Mayorga, por todo el apoyo brindado, el tiempo dedicado a este trabajo, y los consejos entregados.

A mis compañeros de grupo del CIES, por el apoyo brindado en cada trabajo realizado, su entrega, compañerismo y dedicación.

A mis compañeras de trabajo del CNDR, sin cuyo trabajo técnico realizado en el Laboratorio, hubiera sido imposible obtener estos datos.

I. INTRODUCCIÓN

El origen de las infecciones hospitalarias (IH) se remonta al comienzo mismo de los hospitales en el año 325 de la presente era, cuando fueron creados como expresión de caridad para los enfermos, por lo que esto no constituye un fenómeno nuevo (Alvarez Aliaga A, 2006)

Las infecciones de origen hospitalario representan actualmente uno de los mayores problemas sanitarios que enfrentan las instituciones prestadoras de salud tanto del sistema privado como público y aquejan de igual manera a países desarrollados como a países en vías de desarrollo. (Alvarez Aliaga A, 2006)

Este tipo de infecciones se definen como un proceso localizado o sistémico resultado de una reacción adversa, resultado de un agente infeccioso o sus toxinas, que no estaba presente ni incubándose al ingreso de una institución, y que cumple con una serie de criterios específicos. (Leal Aura Lucia, 2006)

Existen características diversas en cuanto al tipo de microorganismo y sus patrones de resistencia. Esto puede variar además de acuerdo con el tipo de hospital. (Rodriguez Llerena Belkys, 2006)

Las unidades de cuidados intensivos (UCIs) representan una parte importante en el contexto de las Infecciones en general y condicionan un incremento en la mortalidad y los costos. (Alvarez Aliaga A, 2006)

Las complicaciones infecciosas entrañan sobrecostos ligados a la prolongación de la estadía hospitalaria están asociadas también con los antibióticos costosos, las re intervenciones quirúrgicas, sin contar con los costos sociales dados por pérdidas de salarios, de producción, etc.

En Nicaragua, a pesar que aún los estudios son escasos, la magnitud del problema es ya perceptible, es por ello que el presente estudio pretende caracterizar las infecciones en pacientes de unidad de cuidados intensivos del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, uno de los Hospitales de mayor referencia en Nicaragua.

II. ANTECEDENTES

Se realizó un estudio observacional retrospectivo utilizando datos de la Oficina de Epidemiología y Salud Ambiental durante los años 2010 al 2012, en unidades de cuidados intensivos (UCI) del Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima, Perú. Los principales agentes infecciosos aislados fueron *Pseudomona* sp. (32,3%) en la *Staphylococcus coagulasa* negativo (36%) y *Cándida* sp (69,2%) (Chincha Omayra, 2013)

En Nicaragua en el 2012, Ávila Julissa realizó un estudio llamado "Caracterización genotípica y Fenotípica de Enterobacterias productoras de Carbapenemasas tipo KPC, en 8 Hospitales de Managua, durante el periodo del 2009 al 2012"; encontrando dos cepas *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, con las mismas características fenotípicas y genotípicas, respectivamente, circulando en dos de los 8 hospitales.

En Colombia Martínez Buitrago, Hernández y col. realizaron un estudio descriptivo en la estrategia de vigilancia epidemiológica de la resistencia bacteriana entre el año 2010 al 2012 en 13 instituciones de alta complejidad. Se recolectaron archivos mensualmente en formato WHONET; donde el 65% de los aislamientos son bacterias de la familia enterobacteriaceae y el 11,4% corresponden a *Staphylococcus* spp. (Martinez Buitrago Ernesto, 2014)

También en Colombia Hernández-Gómez, Víctor M. Blanco y col. llevaron a cabo un estudio en 23 Hospitales, titulado Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia, el cual reflejó que *Escherichia coli* fue el microorganismo más frecuente; la frecuencia de aislamientos de *K. pneumoniae* aumentó de 11 % en 2009 a 15 % en 2012 ($p < 0,001$). La tendencia de los perfiles de multirresistencia aumentó en todas las especies estudiadas. De los aislamientos de *K. pneumoniae* evaluados, 68,4 % fue positivo para KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase), mientras que la VIM (Verona Integron-encoded Metallo-betalactamase) en *P. aeruginosa* se observó en 46,5 %. (Hernandez Gomez Victor, 2014)

III. JUSTIFICACIÓN

La emergencia y la diseminación de la resistencia bacteriana, es considerada actualmente como un fenómeno creciente alrededor del mundo de gran complejidad. Es por esto que la Organización Mundial de la Salud (OMS), mediante resolución de 1998 la declaró como problema de Salud pública, y por tanto ha venido trabajando en la creación de una estrategia global, cuyos objetivos fundamentales, mediante la creación de una serie de prevenciones, son, estimular la prevención y control de infecciones, retardar la emergencia de resistencia y reducir la diseminación de microorganismos resistentes.

En Nicaragua al igual que el resto de Latinoamérica, no se encuentra fuera de esta problemática, las Infecciones son también un problema que afecta día a día los establecimientos de salud, pero hasta la fecha existe un gran desconocimiento del tema respecto a la vigilancia y prevención de las mismas.

Este estudio pretende dar a conocer parte de la problemática de las infecciones, la cual está siendo diseminada principalmente en las Unidades de Cuidados Intensivos, y la resistencia a los antimicrobianos que las bacterias hospitalarias han adquirido en un hospital de alta complejidad en la ciudad de Managua, como es el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez.

Es de gran importancia la caracterización de las infecciones, lo cual involucra conocer los agentes involucrados y sus mecanismos de resistencia en las UCI, de este hospital de referencia nacional, ayudará a la mejor toma de decisiones en caso de brotes, elaboración de protocolos y normativas que ayuden a una mejor conformación y estructuración de los comités de infecciones intrahospitalarios, brindando al personal de salud mejores herramientas para la atención de la población Nicaragüense.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones que presentan los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivo causadas por microorganismos multirresistentes se asocian con estancias hospitalarias prolongadas, mayores tasas de fracaso terapéutico, que amenaza la sostenibilidad de cualquier sistema de salud. Es de vital importancia conocer la etiología de estas infecciones, así como los diferentes mecanismos de resistencia que se estén diseminando por el Hospital, y los patrones de susceptibilidad antimicrobiana a la que responden dichos agentes etiológicos, para que el clínico pueda optar por la mejor terapia hacia los pacientes. En Nicaragua realmente se carece de datos sobre esta temática, por eso de vital importancia abordar este problema, dando respuesta a las siguientes preguntas:

¿Cómo se caracterizan las infecciones de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, Managua, Nicaragua Enero - Agosto 2015?

Algunas interrogantes específicas para responder este planteamiento son:

1. ¿Qué tipo de muestras son más frecuentemente procesadas en el Laboratorio de Bacteriología del CNDR?
2. ¿Cuáles son los agentes etiológicos más frecuentemente aislados en las muestras de estos pacientes?
3. ¿Cómo son los perfiles de resistencia y susceptibilidad antimicrobiana de las bacterias aisladas?
4. ¿Cuáles son los principales mecanismos de resistencia adquiridos de los agentes etiológicos involucrados?

V. OBJETIVOS

Objetivo General:

Caracterizar las infecciones de Pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, Managua, Nicaragua enero - agosto 2015

Objetivos específicos:

1. Reportar la frecuencia del tipo de muestra recibida en el Laboratorio de Bacteriología del CNDR.
2. Indicar los agentes etiológicos más frecuentemente aislados en las muestras de los pacientes.
3. Conocer los perfiles de resistencia y susceptibilidad antimicrobiana de las principales bacterias aisladas.
4. Categorizar los principales mecanismos de resistencia adquiridos de los agentes etiológicos involucrados.

VI. MARCO TEÓRICO

Las infecciones asociadas a la Atención a la Salud (IAAS) anteriormente llamadas nosocomiales o intrahospitalarias son aquellas infecciones que el paciente adquiere mientras recibe tratamiento para alguna condición médica o quirúrgica y en quien la infección no se había manifestado ni estaba en período de incubación en el momento del ingreso a la institución, se asocian con varias causas incluyendo pero no limitándose al uso de dispositivos médicos, complicaciones postquirúrgicas, transmisión entre pacientes y trabajadores de la salud o como resultado de un consumo frecuente de antibióticos. Son causadas por una variedad de agentes infecciosos, incluyendo bacterias, hongos y virus. (Rosenthal V.D, 2003)

Las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) son un problema de salud pública importante debido a la frecuencia con que se producen, la morbilidad y mortalidad que provocan y la carga que imponen a los pacientes, al personal sanitario y a los sistemas de salud; existen tres grupos de factores de riesgo para IAAS son: huésped, agente y factores ambientales. (Alarcon Libreros, 2013)

Agentes etiológicos presentes en las IAAS

Hay 2 tipos principales de bacterias que causan IAAS: cocos Gram-positivos (Por ej. *Staphylococcus* y *Streptococcus*) y bacilos Gram-negativos (Por ejemplo, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Klebsiella*).

Las bacterias son microorganismos con una célula única (unicelulares) seres simples. Dado que su material genético no está encerrado por una membrana nuclear especial, las células bacterianas se denominan procariontes, de las palabras griegas que significan pre núcleo. Las células bacterianas suelen presentar una de diversas formas. La forma de bastón de los bacilos, la esférica u oval de los cocos; y la de buzón o curva de los espirilos, es la más común. Las bacterias individuales pueden formar pares, cadenas, racimos u otros agrupamientos, estas formaciones suelen ser características de un género o especie particular. La mayoría de ellas miden de 0.2 a 2 μm de diámetro y de 2 a 8 μm de largo. (Gabriel, 2013)

Las infecciones nosocomiales (IN) son uno de los problemas más importantes que ocurren en las unidades de cuidados intensivos, por lo que es necesario conocer la epidemiología y el impacto que estas infecciones tienen en el paciente crítico. La etiología de estas infecciones puede ser muy diversa, lo cual va a estar en dependencia del país o región. En la región de las Américas, a diferencia de los países desarrollados, las bacterias Gramnegativas han tomado mayor relevancia en los procesos infecciosos intrahospitalarios. (Unahalekhaka, 2011)

La Infección Nosocomial que con más frecuencia se detecta es la Infección de sitio Quirúrgico, seguida por la neumonía, de piel y tejidos blandos, la infección cardiovascular y la de vía urinaria. (Maria, 2002)

Se ha estimado que al menos un 70% de las bacterias que causan una IAAS son resistentes a uno o más antimicrobianos utilizados habitualmente para su tratamiento. Entre éstas, las que presentan mayor relevancia, tanto por su frecuencia como por su patogenicidad, se encuentran:

- 1) *Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina (ERV)
- 2) *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina (SAMR)
- 3) Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE+) y en el último tiempo también productoras de carbapenemasas.
- 4) Bacilos Gram negativos no fermentadores (*Acinetobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, etc.), multirresistentes. (Beatrice, 2014)

La familia de las Enterobacterias incluye múltiples géneros y especies de bacilos gramnegativos, algunos de los cuales son patógenos para los humanos. El principal mecanismo de transmisión de estos microorganismos se produce a través de las manos del personal sanitario, que se coloniza cuando entra en contacto con pacientes. (Cabrero Cristi (Cabrero Cristina Eugenia, 2013)

Entre las bacterias de esta familia el género más estudiado es *Escherichia coli*, seguido de *Klebsiella pneumoniae*. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son las Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) más prevalentes. Ambas

representan dos comportamientos epidemiológicos bien diferenciados en los pacientes hospitalizados. *K. pneumoniae* productora de BLEE se disemina de forma epidémica, en áreas de riesgo, habitualmente es clonal y los factores de riesgo están muy relacionados con la comorbilidad del paciente, las manipulaciones diagnósticas o terapéuticas y el uso de antibióticos. Por el contrario, *E. coli* productora de BLEE se distribuye en forma de casos esporádicos, suele ser policlonal, y la comorbilidad de los pacientes, la presencia de catéter urinario y los antibióticos previos, específicamente oximino-betalactámicos y fluoroquinolonas, son los factores relacionados con la adquisición de esas cepas. (Peña C, 2007)

Klebsiella pneumoniae y *Escherichia coli* son patógenos asociados a infecciones hospitalarias, especialmente en pacientes de la unidad de cuidados intensivos. En estas bacterias, las BLEE son las responsables de la resistencia al aztreonam y a las cefalosporinas de tercera generación, como la Cefotaxima, la Ceftriaxona y el Ceftazidima. (Sanchez Liliana, 2008)

En *K. pneumoniae* la presencia de betalactamasas sumada a la pérdida o modificación de porinas, lleva a la disminución de la permeabilidad de la membrana externa bacteriana. Esto explica porque *K. pneumoniae* presente alta resistencia a los antibióticos betalactámicos, lo cual es de gran importancia porque estos antibióticos son los más prescritos en todo el mundo, son bactericidas potentes. (Echeverri Torre Lina Maria, 2010)

La resistencia bacteriana a los antibióticos β -lactámicos e inhibidores de β -lactamasas constituye un problema clínico creciente en todo el mundo. En los bacilos gramnegativos el mecanismo más importante de resistencia es la inactivación por las β -lactamasas, las cuales hidrolizan el anillo β -lactámico de las penicilinas y cefalosporinas, inhibiendo así su actividad terapéutica. (Torres Luis, 2006)

Las BLEE son enzimas mediadas por plásmidos, producidas por los bacilos Gram negativos, Pertenecen al grupo 2be de la clasificación de Bush y Jacoby, son capaces de inactivar a las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación, además tienen efecto sobre los Monobactams (aztreonam), es decir, son resistentes a todos los antibióticos betalactámicos con la excepción de los carbapenemes, las Cefamicinas y las combinaciones de betalactámicos con inhibidores 2,3 de betalactamasas, como el tazobactam y el sulbactam. (Escalante Montoya Juan Carlos, 2010)

Estas enzimas son producidas constitutivamente y transmitidas por plásmidos que pueden ser transferidos de un germen a otro. Los plásmidos que transportan BLEE son megaplásmidos (>100 KDa), que frecuentemente codifican resistencia a otros antimicrobianos, tales como aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas y Trimetoprim/Sulfametoxazol. La susceptibilidad a las fluoroquinolonas es muy variable, de acuerdo con la cepa aislada y las tendencias de resistencia. El tratamiento de estos organismos multirresistentes es un verdadero reto terapéutico. (Torres Luis, 2006)

Los bacilos gram-negativos no fermentadores se encuentran ampliamente distribuidos en el medio ambiente. Son capaces de sobrevivir en el ambiente hospitalario: infusiones, agua destilada, soluciones salinas, tubuladuras, superficies húmedas, floreros, humidificadores, incubadoras, nebulizadores, catéteres y aún en soluciones desinfectantes. (MN, 2005)

Las 3 especies de bacilos gramnegativos no fermentadores más relevantes clínicamente, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia* son, frecuentemente, multirresistentes. (Jordi, 2010)

Pseudomonas aeruginosa es un importante patógeno nosocomial, especialmente en infecciones respiratorias bajas asociadas a ventilación mecánica, infecciones asociadas a catéter urinario, infecciones de sitio quirúrgico e infecciones del torrente sanguíneo. Posee características fisiológicas que le permiten ser un patógeno oportunista efectivo: mínimos requerimientos nutricionales, tolerancia a condiciones físicas extremas y la capacidad de desarrollar rápidamente resistencia a los antimicrobianos. (Patricia, 2003)

Pseudomonas aeruginosa es resistente, tanto de manera natural como adquirida, a un gran número de antibióticos, como cefalosporinas de primera y segunda generación, tetraciclinas, cloranfenicol y Macrólidos. Esto se debe a las características de su membrana celular que tiene propiedades excepcionales de impermeabilidad. Por ejemplo, Ceftazidima, una cefalosporina de tercera generación con actividad antipseudomonas, tiene el más bajo riesgo de inducir resistencia en bacterias previamente sensibles a Ceftazidima; en contraste, imipenem presenta la más alta tasa de emergencia de resistencia después del tratamiento. (Gomez Alvarez Carlos Andres, 2005)

La resistencia de *P. aeruginosa* a los betalactámicos depende de la producción de betalactamasa cromosómica, betalactamasas plasmídica, El principal mecanismo de resistencia a carbapenémicos es la adquisición de carbapenemasas.

Las Carbapenemasas se han clasificado en 3 grupos, el primero que posee residuo de Serina en su sitio activo, razón por la cual se han denominado Carbapenemasas tipo Serina, el segundo grupo clase B (metalo- β -lactamasas), son enzimas que en su sitio activo requieren de cationes divalentes, usualmente zinc, como cofactor para su actividad enzimática; y el tercer grupo Las Carbapenemasas tipo Serina de la clase D (Oxacilinasas) se han caracterizado principalmente en *Acinetobacter* spp. (Trucco Olivia, 2002)

En las cepas resistentes a aminoglucósidos, la principal causa es la producción de enzimas inactivantes; también está implicada la bomba de expulsión MexXY-OprM. La resistencia a quinolonas en *P. aeruginosa* se relaciona con alteraciones de las topoisomerasas, alteraciones de las porinas y bombas de expulsión activa. (Jordi, 2010)

Algunos autores definen las cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes cuando son resistentes a 2 clases de antibióticos antipseudomonas, para otros se requiere resistencia a 4 principales antipseudomónicos incluyendo penicilinas antipseudomonas. Cepas multirresistentes son encontradas en todas partes alrededor del mundo. La resistencia de cepas de *P. aeruginosa* a varios antibióticos se ha incrementado. (Salinas Martinez Carmina, 2010)

Ante el surgimiento de aislamientos multirresistentes a veces es necesario acudir a antibióticos que se consideraban fuera de uso por su alta toxicidad como las polimixinas. (Gomez Alvarez Carlos Andres, 2005)

El Colistín (Polimixina E) es un péptido catiónico con actividad bactericida contra *P. aeruginosa* y muchas otras especies de Gram negativos, ha mostrado alta eficacia contra *P. aeruginosa* Multidrogorresistente y *Acinetobacter* sp. Tiene una excelente actividad in vitro en contra de aerobios Gram negativos y puede ser sensible contra Multidrogorresistente. (Salinas Martinez Carmina, 2010). *Acinetobacter* spp. puede causar una multitud de infecciones incluyendo neumonía, bacteriemia, meningitis, infecciones del tracto urinario, peritonitis e infecciones de piel y tejidos blandos. (Diomedí, 2005)

Entre los bacilos no fermentadores, *Acinetobacter* spp. permanece como un agente patógeno problemático para tratar por su elevada resistencia, fenómeno que ha ido creciendo al igual que la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*. (Trucco Olivia, 2002)

La multiresistencia de *Acinetobacter* spp. normalmente se asocia a la adquisición de islas de resistencia que poseen genes que confieren resistencia a diversas clases de agentes antibacterianos y la presencia de carbapenemasas de clase D (oxacilinasas), La resistencia a aminoglucósidos se ha relacionado con enzimas modificantes y la sobreexpresión de sistemas de expulsión activa (AdeABC) y la resistencia a quinolonas con alteraciones de las dianas conjuntamente con la sobreexpresión de sistemas de expulsión activa. (Jordi, 2010)

Las Fluorquinolonas tienen una buena actividad sobre *Acinetobacter* spp. pero la resistencia está aumentando. Los mecanismos de resistencia se relacionan con mutaciones de la ADN girasa y la topo-isomerasa IV, blancos específicos de tales antibacterianos. La resistencia en *Acinetobacter* spp. está mediada por mutaciones en los genes *gyr A* y *par C*. (Diomedi, 2005)

S. maltophilia presenta resistencia natural a carbapenémicos y otros betalactámicos por producción de dos betalactamasas También en esta especie se han descrito enzimas modificantes de aminoglucósidos. A diferencia de lo observado en otros muchos organismos, la resistencia de *S. maltophilia* a quinolonas se relaciona más con bombas de expulsión que con alteraciones de la diana. (Jordi, 2010)

En el siglo XX el descubrimiento de los antibióticos se convirtió en la solución a las múltiples enfermedades producidas por agentes infecciosos. Los antibióticos son sustancias químicas producidas por diferentes especies de microorganismos o sintetizados por métodos de laboratorio, suprimen el crecimiento de otros micro-organismos y pueden eventualmente destruirlos. Estos compuestos difieren marcadamente en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, así como en su mecanismo de acción y espectro antimicrobiano.

Clasificación según sus estructuras químicas

Esta clasificación es la más utilizada en la literatura científica. Se fundamenta en la similitud química de algunos antibióticos, según los núcleos base de sus estructuras, los cuales les confieren cierta semejanza en sus propiedades físico-químicas y farmacológicas.

TABLA DE CLASIFICACION DE LOS ANTIBIOTICOS				
Penicilinas		Carbapenémicos	OXAZOLIDINONAS	
Penicilinas Naturales	Penicilina Benzatínica (PEN)	Imipenem (IMP) Meropenem (MEM)	Linezolid (LZD)	
Aminopenicilinas	Amoxicilina (AMX) Ampicilina (AMP)	Monobactámicos	Rifampicinas	
Penicilinas Isoxazólicas	Oxacilina (OXA)	Aztreonam (ATM)	Rifampicina (RIF)	
Carboxipenicilinas	Carbenicilina Ticarcilina	Anfenicoles	Polipéptidos	
Ureidopenicilinas	Piperacilina (PIP)	Cloranfenicol (CHL)	Bacitracina Polimixina B y E Colistina Sulfato	
Inhibidores de Betalactamasas		Tetraciclinas	Quinolonas	
Ácido Clavulánico (AMC) Ampicilina Sulbactam (SAM) Piperacilina Tazobactam (TZP)		Minociclina	Primera Generación	Ácido Nalidixico (NAL)
Cefalosporinas		Macrólidos	Segunda Generación	Ciprofloxacina (CIP) Levofloxacina (LEV)
Cefalosporinas de 1 generación	Cefalotina (CEP)	Eritromicina (ERY)	Sulfonamidas	
Cefalosporinas de 2 generación	Cefaclor (CEC) Cefuroxima (CXM)	Aminoglucósidos	Trimetoprim Sulfametoxazole (STX)	
Cefalosporinas de 3 generación	Ceftazidima (CAZ) Cefotaxima (CTX) Ceftriaxona (CRO)	Amikacina (AMK) Gentamicina (GEN) Estreptomina	Nitrofuranos	
Cefalosporinas de 4 generación	Cefepime (FEP)	Glicopéptidos	Nitrofurantoína (NIT)	
Cefamicinas	Cefoxitina (FOX)	Vancomicina (VAN)		

(Nuñez Freile Byron, 2010)

La clasificación de los antibióticos Según el efecto que ejerzan sobre la bacteria:

a) Bacteriostáticos: aquéllos que inhiben la multiplicación bacteriana, la cual se reanuda una vez que se suspende el tratamiento.²

b) Bactericidas: poseen la propiedad de destruir la bacteria, su acción es terapéutica irreversible.

Mecanismos de acción de los antibióticos:

1. Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular: Las bacterias son microorganismos hiperosmolares con respecto a los tejidos y al líquido intersticial de los mamíferos, por tanto necesitan una pared celular rígida. La inhibición de la síntesis de la pared bacteriana tiene habitualmente un efecto bactericida. La estructura de la pared celular es un polímero denominado péptidoglicano, cuya síntesis se divide en 3 etapas principales.

2. Antibióticos que ejercen su acción a través de la membrana celular y afectan su permeabilidad: La membrana citoplasmática es fundamental para la regulación del medio intracelular de la bacteria. Esta membrana tiene estructura diferente para las bacterias y los hongos y puede lesionarse por algunos productos, de esta forma se obtiene una actividad antimicrobiana selectiva; antibióticos como Polimixina, Pristanamicina y Anfotericín B poseen esta acción.

3. Fármacos que inhiben la síntesis proteica (es decir, inhibición de la traducción y transcripción del material genético): Algunos antibióticos (Cloranfenicol, Lincomicina, Aminoglucósidos y las tetraciclinas) son capaces de inhibir la síntesis de las proteínas en las bacterias. El ribosoma bacteriano más pequeño que el de los mamíferos, consta de 2 subunidades denominadas 50s y 30s; el antibiótico se une a los ribosomas bacterianos y bloquean la acción del RNA mensajero.

4. Inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos: Las Fluorquinolonas, Sulfonamidas, Rifampicina, Novobiocín y los Nitroimidazoles actúan por este mecanismo al inhibir de forma selectiva, la enzima RNA polimerasa dependiente del DNA, lo cual cataliza la transcripción de la información genética contenida en el RNA mensajero y se convierte así en un potente bactericida. (Cordies Jackson Lilliam, 1998)

VII. DISEÑO METODOLÓGICO

a) Tipo de Estudio:

Descriptivo de corte transversal

b) Área de estudio

El área de estudio fue la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez. Managua, Nicaragua.

c) Universo:

El universo del estudio estuvo constituido por todos los pacientes (408), con infección ingresados en la Unidad de Cuidados intensivos del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, enero-agosto 2015

d) Muestra

La constituyeron todos los pacientes (290), que se les tomaron muestras biológicas, y las cuales fueron enviadas al Laboratorio de Bacteriología del CNDR, en el periodo comprendido de enero – agosto del 2015.

e) Unidad de Análisis

Base de datos WHONET, del Laboratorio de Bacteriología del CNDR

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión

- Muestras recibidas provenientes de pacientes ingresados en UCI del Hospital Roberto Calderón.
- Muestras debidamente recolectadas y transportadas hacia el CNDR

Criterios de exclusión

- Muestras recibidas no provenientes de pacientes ingresados en UCI del Hospital Roberto Calderón.
- Muestras indebidamente recolectadas y transportadas hacia el CNDR

f) Variables de Estudio

Para el Objetivo 1: Reportar la frecuencia del tipo de muestra recibida en el Laboratorio de Bacteriología del CNDR.

1. Crecimiento significativo bacteriano
2. Tipo de muestra recibida

Para el objetivo 2:

Indicar cuales son los agentes etiológicos más frecuentes en muestras analizadas.

1. Taxonomía bacteriana

Para el objetivo 3:

Conocer los perfiles de resistencia y susceptibilidad antimicrobiana de las principales bacterias aisladas.

1. Sensibilidad antimicrobiana por bacteria
2. Resistencia antimicrobiana por bacteria
3. Multirresistencia a más de 3 antibióticos

Para el objetivo 4:

Categorizar los principales mecanismos de resistencia adquiridos de los agentes etiológicos involucrados.

1. Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE)
2. Carbapenemasas

g) Fuente de Información

La fuente fue secundaria, ya que se obtuvo a través de la base de datos WHONET del Laboratorio de Bacteriología del CNDR.

h) Técnica de Recolección de Información

La técnica utilizada consistió en la revisión de la base de datos WHONET del Laboratorio de Bacteriología del CNDR, en el período comprendido de enero – agosto 2015, esta actividad fue realizada por la misma investigadora.

i) Instrumento de recolección de Información

El instrumento de recolección utilizado fue la hoja de reporte de análisis o resultado que reflejan los datos de interés del estudio.

El reporte consta de los siguientes datos:

- I. Tipo de muestra
- II. Agente etiológico
- III. Perfil de susceptibilidad antimicrobiana
- IV. Clasificación de mecanismo de resistencia adquirido

j) Procesamiento de la Información

Para el procesamiento de datos se utilizó el programa WHONET versión 5.6, para presentar una distribución de frecuencia expresada en cifras absolutas y porcentajes.

Los resultados y las tablas de salida para las diferentes variables, así como el cruce necesario de las mismas fueron analizados por la investigadora para proceder a la elaboración del informe final.

k) Consideraciones Éticas

La información fue manejada confidencialmente y solo para efecto del estudio. Se obtuvo autorización para la realización de este estudio por partes de las autoridades correspondientes del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia del Ministerio de Salud.

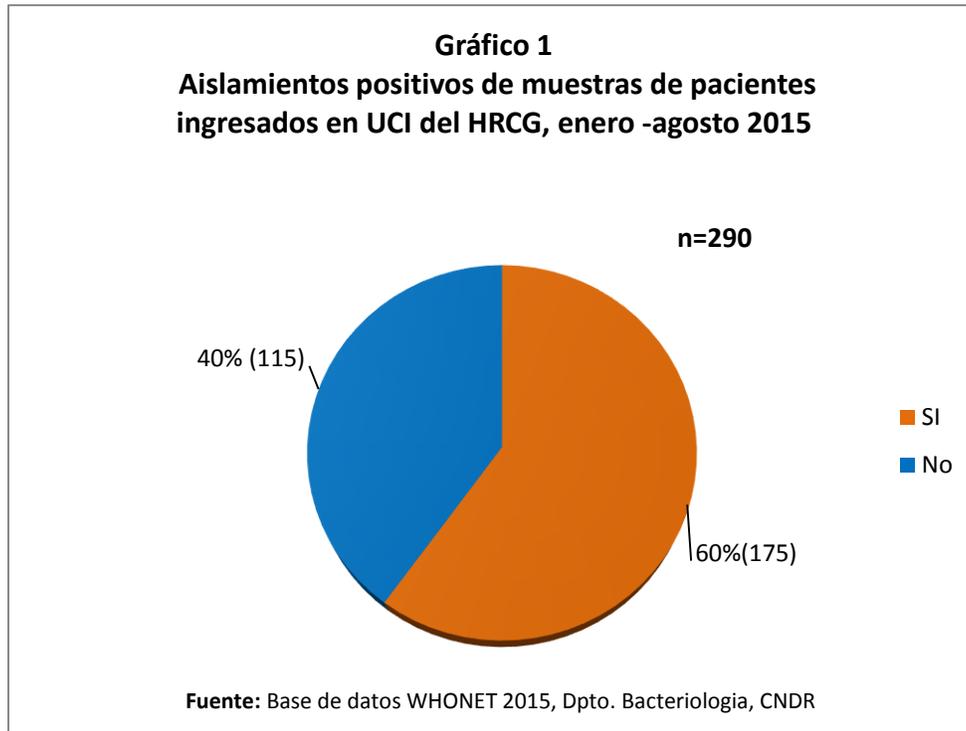
I) Trabajo de Campo

Para realizar el presente estudio, se solicitó permiso al Departamento de Bacteriología, del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia del Ministerio de Salud, donde fueron analizadas las muestras, y a donde pertenece la base de datos de los resultados de los pacientes con infecciones, ingresados en la UCI del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, cual autorizó la revisión de la base de datos WHONET, obteniendo la información a través de fuente secundaria.

VIII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

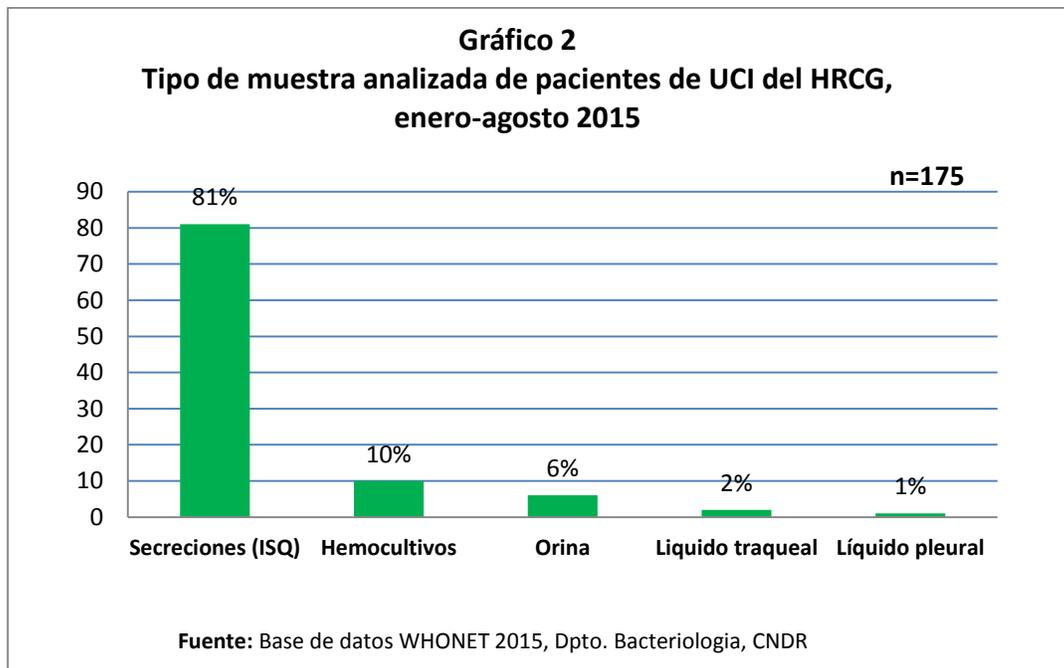
Objetivo 1:

Reportar la frecuencia del tipo de muestra recibida en el Laboratorio de Bacteriología del CNDR.



La distribución porcentual de aislamientos positivos en cultivos de pacientes ingresados en la UCI del HRCG, fue de 60% (175), y 40% (115) cultivos negativos.

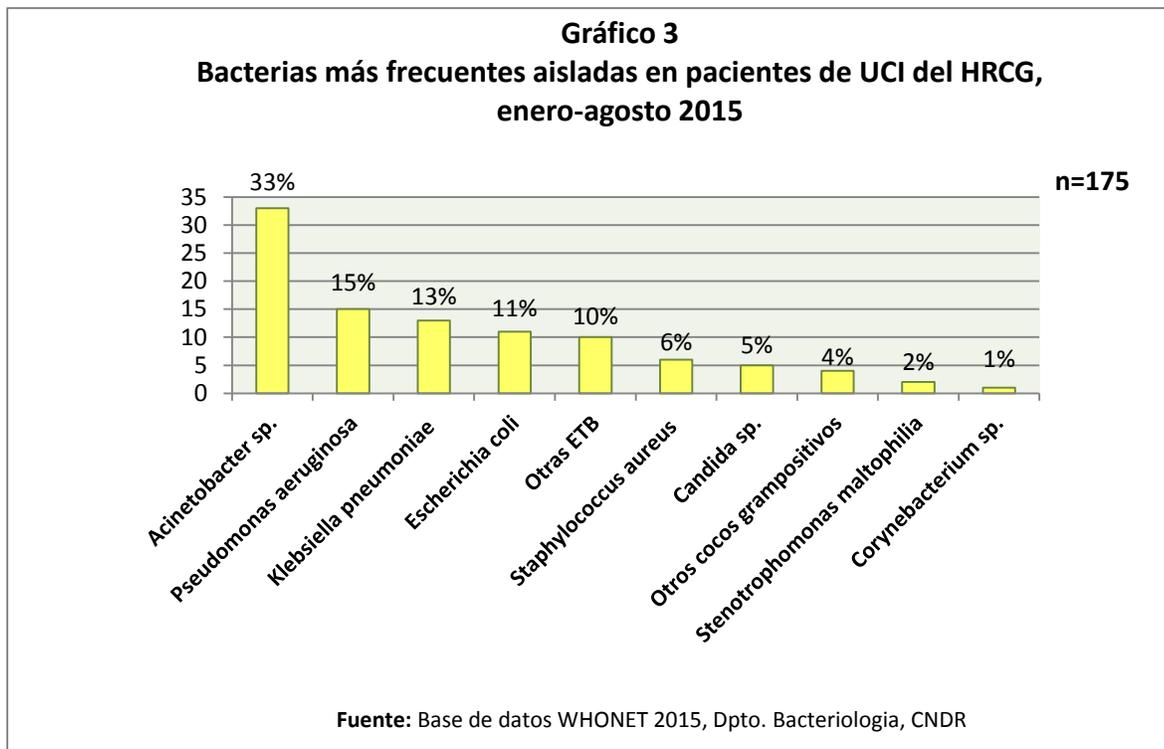
De 408 pacientes ingresados en la UCI del HRCG durante el periodo enero – agosto del 2015, 290 muestras fueron enviadas al Laboratorio de Bacteriología del CNDR, obteniendo crecimiento en más de la mitad de las muestras. Correspondiendo esto a lo descrito de que los pacientes de las UCI son más susceptibles a adquirir infecciones por varias causas como complicaciones postquirúrgicas, uso de dispositivos médicos, entre otros, causadas principalmente por bacterias. (18)



El tipo de muestra más frecuentemente analizada fueron las secreciones, infecciones del sitio quirúrgico, correspondiendo al 81% (142), seguida de los hemocultivos con un 10% (18), el tercer lugar lo ocupan las muestras de orina con un 6% (10) y en menor porcentaje las muestras de líquidos Endotraqueales y pleurales, para un 2 y 1% respectivamente (4 y 1).

De las 175 muestras positivas la mayoría fue de origen de sitio quirúrgico o secreciones; esto se corresponde a lo que demostró Flor de María Cáceres, que la infección nosocomial que más se detecta es la de sitio quirúrgico. Casi el 100% de las muestras procesadas pertenecen a esta clasificación. (4)

Objetivo 2: Indicar cuales son los agentes etiológicos más frecuentes en muestras analizadas.



La bacteria aislada con mayor frecuencia fue *Acinetobacter* spp. 33% (58), *Pseudomonas aeruginosa* 15% (27), *Klebsiella pneumoniae* 13% (22), *Escherichia coli* con un 11% (20), otras Enterobacterias 10% (17), *S. aureus* 6% (10), *Cándida* spp. 5% (9), otros cocos grampositivos 4% (7), *S. maltophilia* 2% (4) y *Corynebacterium* spp. 1% (1)

La etiología de las infecciones intrahospitalarias puede ser diversa, estas pueden variar según la región o país, y a diferencia de los países desarrollados las bacterias gramnegativas han tomado mayor relevancia en este tipo de infecciones. *Acinetobacter* spp. fue el agente etiológico más frecuentemente aislado, seguido de *P. aeruginosa*, esto se corresponde a lo que plantean otros estudios, que los bacilos gramnegativos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, y que son capaces de infectar todos los ambientes hospitalarios. Seguidamente se encuentran las Enterobacterias, que son microorganismos que se deseminan fácilmente a través de las manos el personal hospitalario. (1, 3,4)

Objetivo 3: Conocer los perfiles de resistencia y susceptibilidad antimicrobiana de las principales bacterias aisladas.

Tabla 1. Perfil de Resistencia y Sensibilidad antimicrobiana de *Acinetobacter spp.* de muestras analizadas de pacientes de UCI del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez.

Nombre del Antibiótico	Número	%R	%I	%S	IC 95% (%R)
Ampicilina/Sulbactam	92	48.9	29.3	21.7	38.4-59.5
Cefepima	92	94.6	0	5.4	87.2-98.0
Ceftazidima	92	89.1	5.4	5.4	80.5-94.4
Ciprofloxacina	91	95.6	0	4.4	88.5-98.6
Gentamicina	90	68.9	13.3	17.8	58.2-78.0
Imipenem	92	94.6	0	5.4	87.2-98.0
Levofloxacina	1	100	0	0	5.5-100
Meropenem	92	94.6	0	5.4	87.2-98.0
Minociclina	91	2.2	24.2	73.6	0.4-8.5
Piperacilina	92	94.6	2.2	3.3	87.2-98.0
Piperacilina/Tazobactam	89	94.4	0	5.6	86.8-97.9
Trimetoprim/Sulfametoxazol	88	96.6	3.4	0	89.7-99.1

Fuente: Base de datos WHONET 2015, Dpto. Bacteriología, CNDR

El perfil de resistencia de *Acinetobacter spp.* fue de 100% para Levofloxacina, Trimetoprim/Sulfametoxazole 96.6%, Ciprofloxacina 95.6%, Cefepima, Piperacilina Imipenem, y Meropenemen 94.6%, Piperacilina/Tazobactam 94.4, Amoxicilina/Acido clavulánico 93.8%, Ceftazidima 89.1%, y Gentamicina 68.9%. La sensibilidad fue 73.6% para Minociclina.

De acuerdo a los perfiles de resistencia y sensibilidad de *Acinetobacter spp.* Presentó mayor resistencia para Levofloxacina y Ciprofloxacina, de la familia de las Fluorquinolonas, a como describe Alexis Diomedi, la resistencia en *Acinetobacter spp.* está mediada por mutaciones en los genes gyr A y par C. La resistencia a los antibióticos Betalactámicos también fue muy importante, sobre todo los antibióticos de mayor espectro como los carbapenemes, y las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Esto se debe a la adquisición de carbapenemasas, como reporta Jordi en su estudio. El único antibiótico con un porcentaje de sensibilidad algo relevante fue Minociclina, no se ha encontrado ningún estudio que refleje datos de resistencia a este antibiótico. (7,25)

Tabla 2. Perfil de Resistencia y Sensibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* de muestras analizadas de pacientes de UCI del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez

Nombre del Antibiótico	Número	%R	%I	%S	IC 95% (%R)
Aztreonam	32	50	34.4	15.6	32.2-67.8
Cefepima	34	70.6	2.9	26.5	52.3-84.3
Ceftazidima	35	68.6	0	31.4	50.6-82.6
Ciprofloxacina	35	65.7	2.9	31.4	47.7-80.3
Colistín	33	0	0	100	0.0-13.0
Gentamicina	35	65.7	2.9	31.4	47.7-80.3
Imipenem	35	71.4	0	28.6	53.4-84.7
Meropenem	35	74.3	0	25.7	56.4-86.9
Piperacilina	34	70.6	0	29.4	52.3-84.3
Piperacilina/Tazobactam	34	47.1	5.9	47.1	30.2-64.6

Fuente: Base de datos WHONET 2015, Dpto. Bacteriología, CNDR

El perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* fue de 74.3% para Meropenem, 71.4% Imipenem, 70.6% Cefepima y Piperacilina, 68.6% Ceftazidima, 65.7% Ciprofloxacina y Gentamicina. La sensibilidad fue de 100% para Colistina.

La resistencia de *P. aeruginosa* es más marcada en los antibióticos betalactámicos, principalmente en los Carbapenemes, según Olivia Trucco depende de la producción de betalactamasa cromosómica, betalactamasas plasmídica, alteraciones de la permeabilidad. Según Carlos Andrés Gómez Álvarez, imipenem presenta la más alta tasa de emergencia de resistencia después del tratamiento.

En los aminoglucósidos, la principal causa es la producción de enzimas inactivantes; también está implicada la bomba de expulsión MexXY-OprM. Respecto a la sensibilidad, colistina es el único antibiótico que presenta un excelente porcentaje, y a como afirma Salinas Martínez, las polimixinas ha mostrado alta eficacia contra *P. aeruginosa* Multidrogorresistente. (11, 20,24)

Tabla 3. Perfil de Resistencia y Sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* en pacientes de UCI del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez

Nombre del Antibiótico	Número	%R	%I	%S	IC 95% (%R)
Amoxicilina/Ácido clavulánico	15	66.7	13.3	20	38.7-87.0
Cefaclor	30	66.7	0	33.3	47.2-82.1
Cefalotina	26	73.1	0	26.9	52.0-87.7
Cefepima	30	66.7	0	33.3	47.2-82.1
Ceftazidima	30	66.7	0	33.3	47.2-82.1
Ceftriaxona	28	64.3	0	35.7	44.1-80.7
Ciprofloxacina	30	70	6.7	23.3	50.4-84.6
Cloranfenicol	27	29.6	11.1	59.3	14.5-50.3
Gentamicina	30	46.7	0	53.3	28.8-65.4
Imipenem	29	20.7	3.4	75.9	8.7-40.3
Levofloxacina	16	75	0	25	47.4-91.7
Meropenem	30	20	3.3	76.7	8.4-39.1
Nitrofurantoína	1	0	0	100	0.0-94.5
Piperacilina/Tazobactam	27	25.9	7.4	66.7	11.9-46.6
Trimetoprim/Sulfametoxazol	28	85.7	10.7	3.6	66.4-95.3

Fuente: Base de datos WHONET 2015, Dpto. Bacteriología, CNDR

Klebsiella pneumoniae presentó un perfil de resistencia de 85.7% para Trimetoprim/Sulfametoxazol, 75% Levofloxacina, 70% Ciprofloxacina, 73.1% Cefalotina, 66.7% para Amoxicilina/Ácido clavulánico, Cefaclor, Cefepima y Ceftazidima, 64.3% Ceftriaxona.

La sensibilidad se presentó en un 100% para Nitrofurantoína, 76.7% meropenem, 75.9% imipenem, 66.7% Piperacilina/tazobactam, 59.3% cloranfenicol y 53.3% Gentamicina.

El perfil de resistencia para *Klebsiella pneumoniae* en este estudio difiere de otros donde la tendencia de resistencia más marcada es en los antibióticos betalactámicos, en el presente estudio esta resistencia sobrepasa poco más del 50%, pero como sugiere Luis Torres, la resistencia a las Fluorquinolonas puede ser muy variada, en este caso situándose en el primer lugar. (22)

Tabla 4. Perfil de Resistencia y Sensibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* en pacientes de UCI del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez

Nombre del Antibiótico	Número	%R	%I	%S	IC 95% (%R)
Amoxicilina/Ácido clavulánico	14	78.6	21.4	0	48.8-94.3
Ampicilina	29	93.1	6.9	0	75.8-98.8
Cefaclor	30	83.3	3.3	13.3	64.5-93.7
Cefalotina	28	96.4	3.6	0	79.7-99.8
Cefepima	29	82.8	0	17.2	63.6-93.5
Ceftazidima	30	83.3	0	16.7	64.5-93.7
Ceftriaxona	30	83.3	0	16.7	64.5-93.7
Ciprofloxacina	30	86.7	0	13.3	68.4-95.7
Cloranfenicol	23	13	8.7	78.3	3.4-34.6
Gentamicina	28	39.3	0	60.7	22.1-59.3
Imipenem	30	3.3	0	96.7	0.2-19.0
Levofloxacina	16	100	0	0	75.9-100
Meropenem	30	3.3	0	96.7	0.2-19.0
Nitrofurantoína	5	0	0	100	0.0-53.7
Piperacilina/Tazobactam	26	7.7	11.5	80.8	1.3-26.6
Trimetoprima/Sulfametoxazol	27	81.5	3.7	14.8	61.3-93.0

Fuente: Base de datos WHONET 2015, Dpto. Bacteriología, CNDR

El perfil de resistencia para *E. coli* fue de 100% para Levofloxacina, 96.4% Cefalotina, 93.1% ampicilina, 86.7% Ciprofloxacina, 83.3% Cefaclor, ceftazidima y ceftriaxona, 82.8% Cefepima, 81.5% Trimetoprim/Sulfametoxazol, 78.6% Amoxicilina/Acido clavulánico.

El perfil de sensibilidad fue 100% para Nitrofurantoína, 96.7% meropenem e imipenem, 80.8% Piperacilina/Tazobactam, 78.3% cloranfenicol y 60.7% Gentamicina.

De la misma manera que *Klebsiella pneumoniae*, las Fluorquinolonas obtuvieron un alto porcentaje de resistencia, seguido de las cefalosporinas de primera a la tercera generación, presentando los carbapenemes gran sensibilidad, debido a la presencia de enzimas betalactámicas de espectro extendido. (BLEE), como afirma Luis Torres, estas enzimas son megaplásmidos lo cual confiere resistencia a demás familias antibióticas como aminoglucósidos y sulfas. (22)

Tabla 5. Multirresistencia expresada por bacteria

Microorganismo	No. de aislamientos	Multirresistencia (n)	(%)
<i>Acinetobacter sp.</i>	58	55	95
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27	22	81
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22	19	86
<i>Escherichia coli</i>	20	19	95
Otras ETB	17	12	70
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	7	70
Otros cocos grampositivos	7	4	58
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	1	25
TOTAL	165	139	84

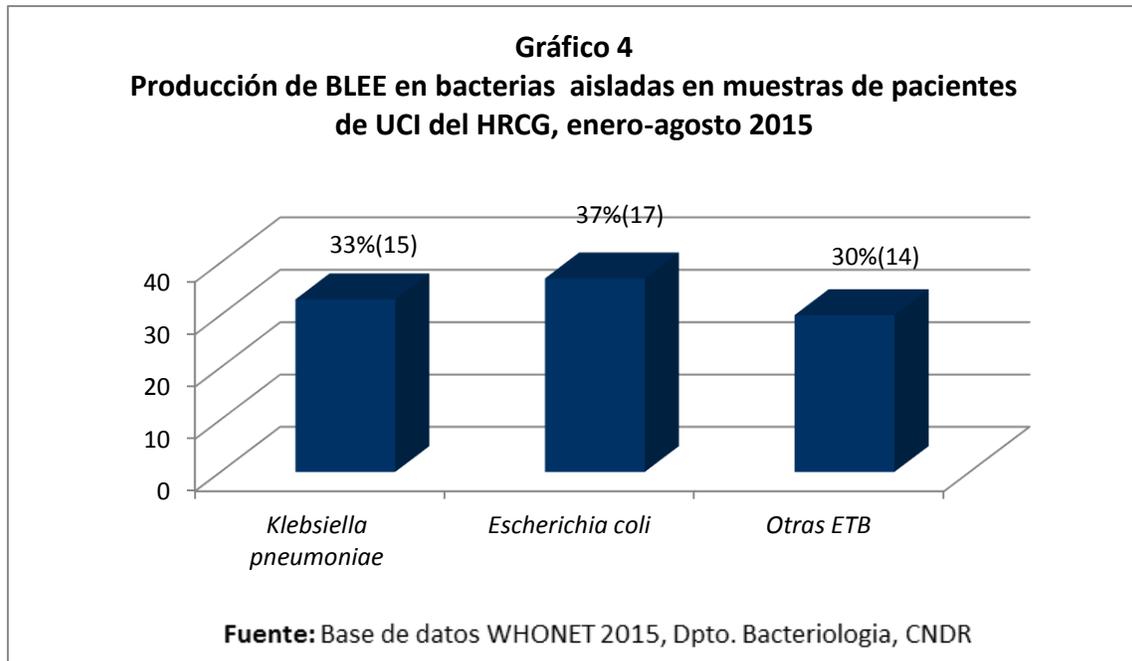
La multirresistencia se expresó en un 95% en *Acinetobacter sp.* y *Escherichia coli*, 86% *Klebsiella pneumoniae*, 81% *Pseudomonas aeruginosa*, 70% para el resto de las Enterobacterias y *Staphylococcus aureus*, 58% para el resto de los cocos grampositivos y 25% *Stenotrophomonas maltophilia*.

La multiresistencia en *Acinetobacter sp.* se relaciona con la presencia de carbapenemasas de clase D (oxacilinasas), y a la adquisición de genes que confieren resistencia a otra clases de antibióticos. Entre estos se encuentran las Fluorquinolonas, se presentan con mutaciones de la ADN girasa y la topo-isomerasa IV.

En el caso de las Enterobacterias, las enzimas que se producen, son producidas constitutivamente y transmitidas por plásmidos que pueden ser transferidos de un germen a otro. Generalmente son megaplásmidos, que afectan a otros antimicrobianos, como aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas y Trimetoprim/Sulfametoxazol.

La multirresistencia en *P. aeruginosa* es descrita por algunos investigadores, cuando existe resistencia a 2 clases de antibióticos, en cambio para otros se requiere resistencia a 4 principales antibióticos, en este estudio *P. aeruginosa* presenta resistencia a más de 4 antibióticos. (7, 20, 22,25)

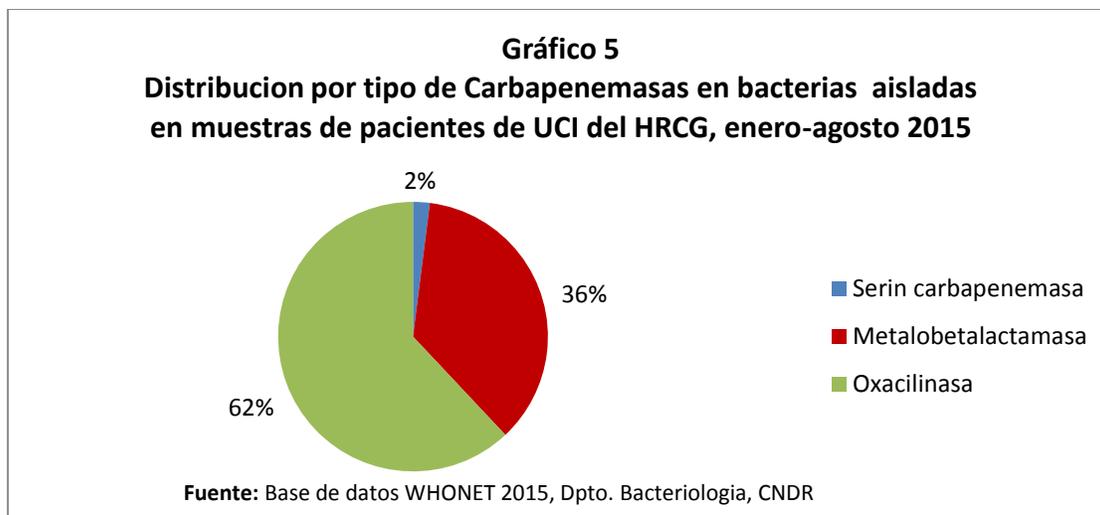
Objetivo 4: Categorizar los principales mecanismos de resistencia adquiridos de los agentes etiológicos involucrados.



La producción de BLEE se presentó en un 37% en *Escherichia coli*, 33% en *Klebsiella pneumoniae* y 30% en el resto de las Enterobacterias.

La presencia de BLEE fue muy marcada en la familia de las Enterobacterias, principalmente en *E. coli*, que fue la bacteria más aislada en infección de vías urinarias, a como afirma Peña C, esta bacteria productora de BLEE se distribuye en catéteres urinarios, mientras *K. pneumoniae* productora de BLEE está relacionada con las manipulaciones al paciente, ambas representan dos comportamientos epidemiológicos bien diferenciados en los pacientes hospitalizados, sobre todo los de Unidad de Cuidados Intensivos.

De acuerdo a la literatura consultada las BLEE constituye un problema clínico, porque confieren resistencia a todas las cefalosporinas, hidrolizando el anillo de las penicilinas y destruyendo su actividad terapéutica, con excepción de los carbapenemes. (Torres Luis, 2006). Estas enzimas pertenecen al grupo 2be de la clasificación de Bush y Jacoby, son enzimas mediadas por plásmidos. (9,17)



La distribución por tipo de Carbapenemasas fue de 62% para las Oxacilinasas, 36% las Metalobetalactamasas y 2% para las Serin carbapenemasas. (Ver Anexo 3, Gráfico 5)

Conforme a la literatura consultada, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* se encuentran entre las especies de bacilos gramnegativos no fermentadores más importantes son y frecuentemente multirresistentes debido a la presencia de carbapenemasas.

Dentro de la clasificación de estas enzimas las de tipo Serina de la clase D (Oxacilinasas) se han caracterizado principalmente en *Acinetobacter spp.* lo cual se corresponde con el hallazgo del presente estudio, ya que este patógeno fue también el más frecuentemente aislado: seguido de *Pseudomonas aeruginosa*, la cual se ve afectada por el segundo grupo de enzimas, de la clase B (metalo- β -lactamasas), son enzimas que en su sitio activo requieren de cationes divalentes, usualmente zinc, como cofactor para su actividad enzimática. (24, 25)

IX. CONCLUSIONES

1. El tipo de muestra con más frecuencia reciba y analizada en el Laboratorio de Bacteriología del CNDR, proveniente de pacientes de la UCI del HRCG, fueron las secreciones y las de infección del sitio quirúrgico.
2. Los agentes etiológicos más frecuentemente aislados fueron en el primer lugar *Acinetobacter* spp. en segundo lugar *Pseudomonas aeruginosa*, en tercer lugar *Klebsiella pneumoniae* y en cuarto lugar *Escherichia coli*.
3. *Acinetobacter* spp. y *P. aeruginosa* fueron resistentes principalmente a las Fluorquinolonas, seguido muy de cerca a los antibióticos betalactámicos (cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenemes, Ureidopenicilinas e inhibidores betalactámicos), en menor proporción los aminoglucósidos, siendo sensibles 3. *Acinetobacter* spp solamente a Minociclina, y *P. aeruginosa* en mayor porcentaje a Colistina. *Klebsiella pneumoniae* presentó mayor resistencia a las sulfas, seguidas de las cefalosporinas de la primera a la tercera generación. *E. coli* presentó resistencia total a Levofloxacin, y seguidamente a los betalactámicos, ambas *K. pneumoniae* y *E. coli* presentaron gran sensibilidad a los carbapenémicos.
4. Los principales mecanismos de resistencia involucrados se dividen en dos grandes categorías: BLEE, predominando en las Enterobacterias, y Carbapenemasas, predominando en los Bacilos gramnegativos no fermentadores. De estas carbapenemasas la más marcada fue las de tipo serina clase D (Oxacilinasas), seguida de las de clase B (metalo- β -lactamasas).

X. RECOMENDACIONES

Al Ministerio de Salud:

1. Utilizar los datos generados por los Laboratorios de Microbiología, para cambiar y mejorar los protocolos de antibióticos, según la epidemiología y perfiles de resistencia circulantes en el país.
2. Regulación sobre la venta libre de antibióticos en las farmacias.

Al Hospital Roberto Calderón Gutiérrez:

1. Monitorear los perfiles de resistencia de las bacterias aisladas y el tipo de muestra donde se presentan con más frecuencia.
2. Fortalecer el programa de uso racional de antibióticos.

Al personal de salud en general:

1. Tomar en cuenta la importancia del lavado de manos antes de la manipulación de todo paciente, para evitar la diseminación de gérmenes, en especial los multirresistentes.
2. Orientar siempre un cultivo, para conocer la etiología de las infecciones y sus perfiles de resistencia.
3. Mantener una vigilancia activa sobre los patógenos de mayor importancia relacionadas con las Infecciones asociadas a la atención en Salud.
4. Respetar los protocolos de antibioticoterapia.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alarcón L. Luz S. Principales agentes patógenos causantes de enfermedades nosocomiales en el Hospital Regional de Xalapa Dr. Luis F. Nachón de Agosto 2011-Agosto 2012. Repositorio Institucional de la Universidad Veracruzana, 2013
2. Álvarez Aliaga A, Arias Ortiz A, López Costa C, López Espinoza E. González Aguilera J, Rodríguez Blanco J. Infección nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos. Revista MAPFRE MEDICINA Vol 17, 2006.
3. Almuraza M.N. "Actividad in vitro" de diferentes antibacterianos sobre bacilos gramnegativos no fermentadores excluidos *Pseudomonas*. Revista Argentina de Microbiología 2005.
4. Cabrera C.E, Gómez R.F, Zúñiga A.E La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. Revista Médica de la Universidad del Valle, 2013
5. Cáceres Manrique F.M. Incidencia de infección nosocomial, ESE Hospital Universitario Ramón González Valencia, MEDUNAAB, 2002.
6. Chíncha O, Cornelio E, Valverde V, Acevedo M. Infecciones intrahospitalarias asociadas a dispositivos invasivos en Unidad de Cuidados Intensivos, de un hospital de Lima, Perú. Revista peruana de medicina experimental y Salud pública 2013.
7. Diomedi A. Infecciones por *Acinetobacter baumannii*. Revista chilena de infectología. 2005
8. Echeverri Torre L.M, Castaño Corre J.C. *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario. IATREIA / VOL 23/No. 3. 2010.
9. Escalante Montoya J.C, Sime Díaz A, Díaz Vélez C. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. Revista Peruana de Epidemiología, 2010.
10. García P. Resistencia Bacteriana en Chile. Revista chilena de Infectología, 2003
11. Gómez Álvarez C.A. MECANISMOS DE RESISTENCIA, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia Vol. 53 No. 1, 2005.

12. Hernández Gómez V, Blanco V, Motoa G. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos, Revista Biomédica, 2014.
13. Herve B. Los pacientes trasladados desde otro centro: fuente de infección de microorganismos multirresistentes. resultados de seis años de programa de vigilancia activa. Revista chilena de Infectología. 2014.
14. Leal A. L, Eslava Schmalbach J, Álvarez C, Buitrago G, Mendes M. Canales Endémicos y Marcadores de Resistencia Bacteriana, en Instituciones de Tercer Nivel de Bogotá, Colombia, Rev. Salud público. Sup. 8 (1): 59-70, 2006.
15. Martínez Buitrago E. Hernández C. Frecuencia de aislamientos microbiológicos y perfil de resistencia bacteriana en 13 clínicas y hospitales de alta complejidad en Santiago de Cali – Colombia. Revista Asociación Colombiana de Infectología, 2014.
16. Núñez Freile B. Realpe López G. Presencia de infecciones nosocomiales y uso de antibióticos en los pacientes internados en el hospital binacional de la ciudad de macará de la provincia de Loja durante el periodo septiembre-2005 a septiembre-2008. Repositorio de Material Educativo, 2010
17. Peña C. Pujol M. Epidemiología y control de los microorganismos productores de BLEE nosocomiales, Revista Medes Medicina en Español, 2007.
18. Rodríguez Llerena B, Irraola Ferrer M, Molina Díaz F, Pereira Valdés E. Infección hospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos Polivalente de un Hospital Universitario Cubano, Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, 2006.
19. Rosenthal V.D, Guzmán S, Migone O. Costo de la infección nosocomial en nueve países de Latinoamérica, Revista de la Organización Panamericana de la Salud. 2003.
20. Salinas Martínez C. Hernández Luna A. Colistín en el tratamiento de infección por Pseudomonas, Asociación Mexicana de la Medicina crítica y Terapia Intensiva Vol. XXIV, Núm. 4. 2010.
21. Sánchez L. Ríos R. Mattar S. Detección de beta-lactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados en una Unidad de Cuidados Intensivos, Revista Asociación Colombiana de Infectología, 2008.

22. Torres L. Gagliota V. Torres O. β -Lactamasas de Espectro Expandido en Enterobacterias aisladas en la Sala de Cuidados Intensivos de un Hospital de Venezuela, Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología, 2006.
23. Torres Paredes F.G. Identificación de bacterias en el ambiente del centro quirúrgico del hospital regional isidro ayora, como factor predisponente de infecciones nosocomiales. Revista Universidad Nacional de Loja, 2013
24. Truco O. Prado V. Red de vigilancia de resistencia antimicrobiana, Revista Chilena de Infectología, 2002.
25. Vila J. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores, Revista de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2010.

ANEXOS

Anexo 1

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Objetivo 1:

Precisar la frecuencia del tipo de muestra recibida en el Laboratorio de Bacteriología del CNDR.

VARIABLE	INDICADORES	DEFINICION OPERACIONAL	VALORES	ESCALA DE MEDICION
Tipo de muestra recibida	Porcentaje de acuerdo a distribución de tipo de muestra	Muestra biológica del paciente con infección en UCI y transportada al CNDR	Secreción Hemocultivo Orina Líquido endotraqueal Líquido pleural	Cualitativa nominal
Crecimiento significativo bacteriano	Porcentaje de acuerdo a distribución de crecimiento sig. bacteriano	Función biológica de un microorganismo correspondiente a crecimiento en un medio de cultivo adecuado para cada tipo de muestra	SI NO	Cualitativa nominal

Objetivo 2:

Indicar cuales son los agentes etiológicos más frecuentes en muestras analizadas.

VARIABLE	INDICADORES	DEFINICION OPERACIONAL	VALORES	ESCALA DE MEDICION
Taxonomía bacteriana	Frecuencia de agente etiológico en muestras analizadas	Nomenclatura taxonómica bacteriana, género y especie	<i>Acinetobacter spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Otras ETB</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Cándida sp.</i> <i>Otros cocos grampositivos</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Corynebacterium sp.</i>	Cualitativa nominal

Objetivo 3:

Conocer los perfiles de resistencia y susceptibilidad antimicrobiana de las principales bacterias aisladas.

VARIABLE	INDICADORES	DEFINICION OPERACIONAL	VALORES	ESCALA DE MEDICION
Sensibilidad antimicrobiana por bacteria	Porcentaje de antibióticos sensibles	Capacidad de un antibiótico de hidrolizar a una bacteria	Sensible	Cualitativo Nominal
Resistencia antimicrobiana por bacteria	Porcentaje de antibióticos resistentes	Capacidad de un antibiótico de ser hidrolizado por una bacteria.	Resistente	Cualitativo Nominal
Multirresistencia a más de 3 antibiótico	Porcentaje de bacterias resistentes a más de un antibiótico	Resistencia de varios antibióticos frente al poder hidrolítico de una bacteria	Resistente	Cualitativo Nominal

Objetivo 4:

Categorizar los principales mecanismos de resistencia adquiridos de los agentes etiológicos involucrados.

VARIABLE	INDICADORES	DEFINICION OPERACIONAL	VALORES	ESCALA DE MEDICION
Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)	% de bacterias productoras de BLEE	Presencia de enzimas capaces de hidrolizar a todos los antibióticos Betalactámicos, exceptuando a los carbapenemes	BLEE	Cualitativo Nominal
Carbapenemasas	% de bacterias productoras de Carbapenemasas	Presencia de enzimas capaces de hidrolizar a todos los antibióticos Betalactámicos,	Serin Carbapenemasa Metalobetalactamasas Oxacilinasas	Cualitativo Nominal

Anexo 2

Instrumentos de Recolección de la Información

Base de Datos WHONET, primera parte

Entrada de datos: C:\WHONETS\Data\W15NIC.HRC

Origen	<input type="text" value="Humano"/>		
Origen	<input type="text"/>	Sexo	<input type="text"/>
Número de	<input type="text"/>	Edad	<input type="text"/>
Nombre	<input type="text"/>		
Apellido	<input type="text"/>		

Localización	<input type="text"/>	Cama	<input type="text"/>
Localización	<input type="text"/>	Médico	<input type="text"/>
Sala	<input type="text"/>		

Muestra	<input type="text"/>	Tipo de muestra	<input type="text"/>
Número de muestra	<input type="text"/>	Sitio de la muestra	<input type="text"/>
Fecha de muestra	<input type="text"/>		

Microbiología	<input type="text"/>
Microorganismo	<input type="text"/>
Beta-lactamasa	<input type="text"/>
BLEE	<input type="text"/>
Serin Carbapenema	<input type="text"/>
Metalobetalactama	<input type="text"/>
Oxacilinas	<input type="text"/>
Panel de antibiótico	<input type="text" value="Todos los antibióticos"/>

Disco CIM Etest

AMF	<input type="text"/>	SXT	<input type="text"/>	AMK	<input type="text"/>	GEN	<input type="text"/>
CRC	<input type="text"/>	CAZ	<input type="text"/>	CTX	<input type="text"/>	CEC	<input type="text"/>
CEP	<input type="text"/>	FOX	<input type="text"/>	FEP	<input type="text"/>	CFP	<input type="text"/>
CXA	<input type="text"/>	CIP	<input type="text"/>	CHL	<input type="text"/>	NIT	<input type="text"/>

Guardar aislamiento

Revisar base de datos

Resumen de BacTrack

Imprimir

Salir

Calibre Borrar

Número de expediente

X_NEX

Máximo: 10 caracteres

Base de Datos WHONET, segunda parte

MEM	<input type="checkbox"/>	IPM	<input type="checkbox"/>	PIP	<input type="checkbox"/>	TZP	<input type="checkbox"/>
COL	<input type="checkbox"/>	NAL	<input type="checkbox"/>	ATM	<input type="checkbox"/>	SAM	<input type="checkbox"/>
AMC	<input type="checkbox"/>	VAN	<input type="checkbox"/>	LVX	<input type="checkbox"/>	ERY	<input type="checkbox"/>
CLI	<input type="checkbox"/>	TCY	<input type="checkbox"/>	RIF	<input type="checkbox"/>	OXA	<input type="checkbox"/>
PEN	<input type="checkbox"/>	GEH	<input type="checkbox"/>	STH	<input type="checkbox"/>	TEC	<input type="checkbox"/>
MNC	<input type="checkbox"/>	POL	<input type="checkbox"/>	ETP	<input type="checkbox"/>	TGC	<input type="checkbox"/>

Otro

Resultado	<input type="text"/>
Analista	<input type="text"/>
Fecha de salida	<input type="text"/>
Orina, conteo de	<input type="text"/>
Comentario	<input type="text"/>
Frotis	<input type="text"/>
Sitio de infeccion	<input type="text"/>

NIT_ND300

Máximo: 2 caracteres

Nitrofurantoina

CLSI

300ug

15 - 16

TABLAS

Tabla 1. Frecuencia del tipo de muestra recibida en el Laboratorio de Bacteriología del CNDR.

Crecimiento bacteriano	%	Número
Positivo	60	175
Negativo	40	115
Total	100	290

Tabla 2. Tipos de muestras más frecuentemente analizadas en el Laboratorio de Bacteriología del CNDR.

Tipo de muestra	%	Número
Secreciones (ISQ)	81	142
Hemocultivos	10	18
Orina	6	10
Líquido Traqueal	2	4
Líquido Pleural	1	1
Total	100	175

Tabla 3. Agentes etiológico más frecuentes aislados en muestras analizadas en el Laboratorio de Bacteriología del CNDR.

Agente etiológico	%	Número
<i>Acinetobacter sp.</i>	33	58
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	27
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	22
<i>Escherichia coli</i>	11	20
Otras ETB	10	17
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	10
<i>Candida sp.</i>	5	9
Otros cocos grampositivos	4	7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	4
<i>Corynebacterium sp.</i>	1	1
Total	100	175

Tabla 4. Perfil de Resistencia y Sensibilidad antimicrobiana de *Acinetobacter* spp. de muestras analizadas de pacientes de UCI del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez.

Nombre del Antibiótico	Número	%R	%I	%S	IC 95% (%R)
Ampicilina/Sulbactam	92	48.9	29.3	21.7	38.4-59.5
Cefepima	92	94.6	0	5.4	87.2-98.0
Ceftazidima	92	89.1	5.4	5.4	80.5-94.4
Ciprofloxacina	91	95.6	0	4.4	88.5-98.6
Gentamicina	90	68.9	13.3	17.8	58.2-78.0
Imipenem	92	94.6	0	5.4	87.2-98.0
Levofloxacina	1	100	0	0	5.5-100
Meropenem	92	94.6	0	5.4	87.2-98.0
Minociclina	91	2.2	24.2	73.6	0.4-8.5
Piperacilina	92	94.6	2.2	3.3	87.2-98.0
Piperacilina/Tazobactam	89	94.4	0	5.6	86.8-97.9
Trimetoprim/Sulfametoxazol	88	96.6	3.4	0	89.7-99.1

Tabla 5. Perfil de Resistencia y Sensibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* de muestras analizadas de pacientes de UCI del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez.

Nombre del Antibiótico	Número	%R	%I	%S	IC 95% (%R)
Aztreonam	32	50	34.4	15.6	32.2-67.8
Cefepima	34	70.6	2.9	26.5	52.3-84.3
Ceftazidima	35	68.6	0	31.4	50.6-82.6
Ciprofloxacina	35	65.7	2.9	31.4	47.7-80.3
Colistín	33	0	0	100	0.0-13.0
Gentamicina	35	65.7	2.9	31.4	47.7-80.3
Imipenem	35	71.4	0	28.6	53.4-84.7
Meropenem	35	74.3	0	25.7	56.4-86.9
Piperacilina	34	70.6	0	29.4	52.3-84.3
Piperacilina/Tazobactam	34	47.1	5.9	47.1	30.2-64.6

Tabla 6. Perfil de Resistencia y Sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* de muestras analizadas de pacientes de UCI del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez.

Nombre del Antibiótico	Número	%R	%I	%S	IC 95% (%R)
Amoxicilina/Ácido clavulánico	15	66.7	13.3	20	38.7-87.0
Cefaclor	30	66.7	0	33.3	47.2-82.1
Cefalotina	26	73.1	0	26.9	52.0-87.7
Cefepima	30	66.7	0	33.3	47.2-82.1
Ceftazidima	30	66.7	0	33.3	47.2-82.1
Ceftriaxona	28	64.3	0	35.7	44.1-80.7
Ciprofloxacina	30	70	6.7	23.3	50.4-84.6
Cloranfenicol	27	29.6	11.1	59.3	14.5-50.3
Gentamicina	30	46.7	0	53.3	28.8-65.4
Imipenem	29	20.7	3.4	75.9	8.7-40.3
Levofloxacina	16	75	0	25	47.4-91.7
Meropenem	30	20	3.3	76.7	8.4-39.1
Nitrofurantoína	1	0	0	100	0.0-94.5
Piperacilina/Tazobactam	27	25.9	7.4	66.7	11.9-46.6
Trimetoprim/Sulfametoxazol	28	85.7	10.7	3.6	66.4-95.3

Tabla 7. Perfil de Resistencia y Sensibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* de muestras analizadas de pacientes de UCI del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez.

Nombre del antibiótico	Número	%R	%I	%S	IC 95% (%R)
Amoxicilina/Ácido clavulánico	14	78.6	21.4	0	48.8-94.3
Ampicilina	29	93.1	6.9	0	75.8-98.8
Cefaclor	30	83.3	3.3	13.3	64.5-93.7
Cefalotina	28	96.4	3.6	0	79.7-99.8
Cefepima	29	82.8	0	17.2	63.6-93.5
Ceftazidima	30	83.3	0	16.7	64.5-93.7
Ceftriaxona	30	83.3	0	16.7	64.5-93.7
Ciprofloxacina	30	86.7	0	13.3	68.4-95.7
Cloranfenicol	23	13	8.7	78.3	3.4-34.6
Gentamicina	28	39.3	0	60.7	22.1-59.3
Imipenem	30	3.3	0	96.7	0.2-19.0
Levofloxacina	16	100	0	0	75.9-100
Meropenem	30	3.3	0	96.7	0.2-19.0
Nitrofurantoína	5	0	0	100	0.0-53.7
Piperacilina/Tazobactam	26	7.7	11.5	80.8	1.3-26.6
Trimetoprima/Sulfametoxazol	27	81.5	3.7	14.8	61.3-93.0

Tabla 8. Multirresistencia expresada por bacterias de muestras analizadas de pacientes de UCI del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez.

Microorganismo	No. de aislamientos	Multirresistencia (n)	(%)
<i>Acinetobacter sp.</i>	58	55	95
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27	22	81
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22	19	86
<i>Escherichia coli</i>	20	19	95
Otras ETB	17	12	70
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	7	70
Otros cocos grampositivos	7	4	58
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	1	25
TOTAL	165	139	84

Tabla 9. Principales mecanismos de resistencia adquiridos de los agentes etiológicos involucrados.

Producción de BLEE	%	Número
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	37	17
<i>Escherichia coli</i>	33	15
<i>Otras Enterobacterias</i>	30	14
Total	100	85

Tabla 10. Clasificación según tipos de Carbapenemasas, aisladas de bacterias de pacientes de UCI del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez.

Clasificación de Carbapenemasas	%	Número
Oxacilinasas	62	53
Metalobetalactamasas	36	30
Serin Carbapenemasas	2	2
Total	100	85