



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

POSTGRADO 2016 - 2018

Informe Final de Tesis

Para optar a título de especialista en Pediatría

PATRONES DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN BACTERIAS AISLADAS EN PACIENTES DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL ALEMÁN NICARAGÜENSE, PERIODO ENERO - DICIEMBRE 2018

Autor:

Dr. Eryln Alemán Rodríguez
Residente de III año Pediatría

Tutor:

Dra. Brigitte Lola Carrasco
Especialista en Pediatría

Marzo 2019

i. RESUMEN

La Sepsis Neonatal y las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud son problemas creciente a nivel mundial, la etiología de éstas varían con el tiempo y lugar. Las estadías prolongadas y el contacto constante con el personal y el material de cuidado aumentan el riesgo en el paciente neonato de adquirir una infección hospitalaria. Por lo tanto, es fundamental la vigilancia epidemiológica para identificar nuevos agentes, reconocer epidemias y tendencias.

Objetivos: Conocer agentes etiológicos, resistencia antimicrobiana y principales mecanismos de resistencia adquiridos en cepas aisladas de hemocultivos.

Método: Estudio descriptivo de corte transversal con muestras de hemocultivos recibidas en el laboratorio de bacteriología, procedentes de pacientes del área de Neonatología del Hospital Alemán Nicaragüense.

Resultados: Se analizaron un total de 80 hemocultivos positivos. Del total de aislamientos, las familias bacterianas más frecuentes fueron Staphylococos Coagulasa Negativa (40%), Bacilos Gram negativos (30%) y Enterobacterias (30%), ésta última con alta resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, a ampicilina y Amikacina. En cuanto a Gram negativos se obtuvo una alta resistencia a cefalosporinas, carbapenems, aminoglucósidos y quinolonas. El 33% de las enterobacterias fueron productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido y 21% de éstas portaban una enzima carbapenemasa.

Conclusiones: Los principales agentes etiológicos aislados fueron Staphylococos Coagulasa Negativo, Acinetobacter Baumannii y *Klebsiella pneumoniae*. Se encontró altos niveles de resistencia a familias de cefalosporinas, Carbapenems y quinolonas. Los principales mecanismos de resistencias encontrados dentro de estos agentes fueron las Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) y las carbapenemasas.

ii. **DEDICATORIA**

*A **mis padres**, Hipólito Alemán y Sorayda Rodríguez, que con esfuerzos y sacrificios me han brindado su apoyo incondicional.*

*A **Steven Assael y Ángel Santiago**, regalos e inspiración que Dios me dio para seguir adelante.*

iii. AGRADecIMIENTOS

*A **Dios**, que siempre ilumina y guía mi vida, ayudándome a comprender que el éxito de todo ser humano está en alcanzar sus ideales y dentro de ellos, un trabajo digno al servicio de los demás.*

*A los **pacientitos** que gentilmente contribuyen día a día en mi formación profesional.*

Al Departamento de Bacteriología del HAN por el apoyo brindado durante la realización del estudio.

*A mi tutor **Dra. Brigitte Lola**, por sus conocimientos, paciencia y valiosos aportes.*

*A **mis docentes del Hospital Alemán Nicaragüense**, por el conocimiento transmitido, con los que disfruté cada etapa de este viaje de conocimiento, amigos todos.*

OPINIÓN DEL TUTOR

La muerte neonatal constituye en nuestro país la mayor parte de la mortalidad en el niño menor de 1 año, siendo uno de los indicadores para medir el impacto en las políticas de salud.

La Sepsis Neonatal se encuentra entre las primeras tres causas de defunción neonatal.

Antes del descubrimiento y la utilización de los antimicrobianos, las enfermedades infecciosas eran la principal causa de muerte del ser humano, y lo siguen siendo en gran parte del mundo en desarrollo sin acceso a medicamentos de buena calidad. Las infecciones por microorganismos resistentes relacionadas con la atención sanitaria son una importante causa de muerte en todos los países.

Por tanto, estudios como este forman parte de la vigilancia de la resistencia antimicrobiana que es fundamental para advertir sobre los mecanismos de resistencia emergentes y proveer información para guiar los tratamientos antimicrobianos, mejorar la atención en salud y la calidad de vida de los pacientes.

Dra. Brigitte Lola Carrasco
Especialista en Pediatría

ÍNDICE

Resumen	<i>i</i>
Dedicatoria	<i>ii</i>
Agradecimiento	<i>iii</i>
Opinión del Tutor	<i>iiii</i>

Página	Capítulo
I.	Introducción01
II.	Antecedentes02
III.	Justificación.....04
IV.	Planteamiento del Problema05
V.	Objetivos.....06
VI.	Marco Teórico07
VII.	Diseño Metodológico.....19
VIII.	Análisis de los Resultados.....21
IX.	Conclusiones.....26
X.	Recomendaciones.....27
XI.	Referencias Bibliográficas.....29
XII.	Anexos.....31

I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) representan un desafío creciente en las Unidades de Neonatología. Éste es un problema siempre presente que, lejos de ser solucionado, ha aumentado y se ha hecho más complejo. Por un lado, se atiende a neonatos cada vez más inmaduros que son especialmente vulnerables a los gérmenes, y por el otro se utilizan procedimientos tecnológicos avanzados que son nuevas fuentes de entrada para las infecciones.

Las IAAS son infecciones contraídas durante una estadía en el hospital, las cuales no se habían manifestado, ni estaban en período de incubación en el momento de ser internado el paciente (Corrales, 2010). La supervivencia actual de los neonatos muy prematuros prolonga la duración de las hospitalizaciones y aumenta el riesgo de infección asociada a los cuidados de la salud. El contacto desde los primeros días de la vida con los elementos de cuidado los expone al riesgo intrahospitalaria (Useche, 2012).

Los microorganismos causantes de las infecciones neonatales varían con el tiempo, por lo tanto la vigilancia microbiológica es fundamental para guiar el tratamiento empírico, identificar nuevos agentes, reconocer epidemias y vigilar tendencias (Mendoza, 2010).

El objetivo de este trabajo es identificar los agentes implicados en las IAAS, en pacientes del Servicio de Neonatología del Hospital Alemán Nicaragüense, atendidos durante el periodo de enero a diciembre del 2018, conocer el perfil y mecanismo de resistencia a los antibióticos, para potencialmente proponer una revisión y actualización del esquema antibiótico empírico en el tratamiento de las infecciones adquiridas dentro de la institución.

II. ANTECEDENTES

En Cuba se realizó un estudio de sinergismo y mecanismos de resistencia en cepas aisladas en neonatos sépticos, detectando la elevada resistencia de los microorganismos aislados y su tendencia ascendente (Espino, 2008).

En Colombia se evaluó la etiología y patrones de sensibilidad en una unidad de cuidados intensivos neonatales, en la cual se encontró que los principales microorganismos causantes de sepsis neonatal fueron Gram negativos con variados perfiles de resistencia (Mendoza, 2010).

En Venezuela se analizaron 101 aislamientos procedentes de infecciones neonatales en el cual predominaron bacterias Gram negativas con 54.4%, seguido por bacterias Gram positivas con 37.6% (Useche, 2012).

En Argentina, sobre etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en una unidad de terapia intensiva neonatal encontró que de 235 cultivos positivos, las enterobacterias fueron los agentes predominantes con 51.5% seguido de Gram positivos como *Streptococcus* y *Staphylococcus*. Dentro de las enterobacterias aisladas, el mecanismo de resistencia predominante fueron las BLEE (Betalactamasas de Espectro Extendido) (Lona, 2015).

Un estudio transversal realizado en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, Jalisco, "Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal". Se determinó la resistencia antimicrobiana de los gérmenes aislados en sangre o líquido cefalorraquídeo. Se aislaron bacterias o levaduras en 235 cultivos. Del total de aislamientos, las bacterias más frecuentes fueron enterobacterias (51,5%), seguidas de *Streptococcus spp.* en Sepsis Neonatal Temprana y *Staphylococcus spp.* en Sepsis Neonatal Tardía. En cuanto a las enterobacterias de adquisición nosocomial, el 40% fueron productoras de Betalactamasas de espectro extendido. En especies de *Staphylococcus*, la resistencia a oxacilina se registró en el 65,5%. En las enterobacterias (n: 121), la frecuencia de resistencia a Amikacina,

Piperacilina-tazobactam y Meropenem fue menor del 3%. Las bacterias identificadas con mayor frecuencia en Sepsis Temprana fueron enterobacterias (67,6%) y *Streptococcus spp.* (17,6%), mientras que, en Sepsis Tardía fueron enterobacterias (44,9%) y *Staphylococcus spp.* (34,7%). El 40% de las enterobacterias de adquisición nosocomial fueron productoras de Betalactamasas de espectro extendido y el 65,5% de *Staphylococcus spp.* mostraron resistencia a oxacilina (Lona y col. 2015).

En Nicaragua, un estudio de fenotipo y genotipo en enterobacterias resistentes a carbapenems encontró que 33 de las cepas aisladas eran resistentes a carbapenems portando el gen bla_{KPC} (Ávila, 2012).

Otro estudio sobre caracterización fenotípica de bacilos gram negativos resistentes a carbapenems procedentes de la Red Nicaragüense para la Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos con datos del CNDR, concluyó que en el caso de las enterobacterias, el microorganismo que predominó fue *Klebsiella pneumoniae* con 45 aislamientos. Las enterobacterias presentaron una resistencia del 100% a casi todos los betalactámicos, a excepción de 6 cepas que presentaron sensibilidad a Aztreonam, *Pseudomona aeruginosa* tuvo un alto nivel de resistencia a casi todos los antibióticos testados, a excepción de aztreonam, ya que solo 31 cepas fueron resistentes; además, las 62 cepas estudiadas fueron sensibles a colistín. *Acinetobacter Baumannii* fue resistente prácticamente todos los antibióticos probados, exceptuando Minociclina, para el cual 62 cepas presentaron sensibilidad (Caldera y Robles 2017).

III. JUSTIFICACIÓN

A pesar de los avances en la atención perinatal, las infecciones bacterianas siguen siendo una de las causas más importantes de enfermedad y muerte en la etapa neonatal. Éstas constituyen la principal causa de morbimortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de todo el mundo. Un número elevado de estas infecciones son de origen nosocomial. (Espino., 2008)

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública condicionado por las prácticas asistenciales, en particular por el uso excesivo de los antimicrobianos en trastornos en los que no aportan beneficios. Por consiguiente, las estrategias de contención deben adaptarse a las necesidades de los programas de control y tratamiento de enfermedades específicas.

El tratamiento antimicrobiano empírico se sustenta en información epidemiológica y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. La etiología y la susceptibilidad antimicrobiana cambian con el tiempo, por lo que un estudio periódico de éstas es necesario para un manejo racional y efectivo de las infecciones (Mendoza, 2010).

El presente trabajo se basa en la necesidad de identificar la resistencia bacteriana que afecta el área de Neonatología del Hospital Alemán Nicaragüense, describiendo la variedad de los agentes etiológicos causantes de infecciones intrahospitalarias en la sala de neonato y las variaciones en los perfiles de resistencia, con el fin de crear una base institucional y nacional, que permita introducir y adaptar métodos de prevención y actualización del tratamiento empírico, proporcionando las pautas de políticas para el uso y control de los antimicrobianos así como el manejo y contención de brotes intrahospitalarios.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La vigilancia epidemiológica nacional de las IAAS y en especial la realizada por los Comités de Infecciones permiten caracterizar clínica y epidemiológicamente las mismas y realizar intervenciones que logren romper la cadena epidemiológica y disminuir su prevalencia. Cada servicio de neonatología tiene su propia flora microbiana y perfil de susceptibilidad. Por lo tanto es esencial reconocer que la flora hospitalaria varía de un hospital a otro. Los casos de IAAS han aumentado con el tiempo, presentándose nuevos patrones de resistencia, con esquemas de tratamientos empíricos desactualizados y una escasa disponibilidad de los antibióticos necesarios para atender esta emergencia.

Debido a esta situación es de vital importancia el planteamiento de la tesis a investigar:

¿Cuáles son los patrones de resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas en pacientes de Neonatología del Hospital Alemán Nicaragüense. Período enero- diciembre 2018?

V. OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer los patrones de resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas en pacientes del Servicio de Neonatología del Hospital Alemán Nicaragüense. Período enero-diciembre 2018.

Objetivos Específicos

1. Determinar agentes etiológicos causantes de infecciones neonatales durante el período de estudio.
2. Describir los perfiles de resistencia antimicrobiana en las cepas aisladas durante el estudio.
3. Categorizar los principales mecanismos de resistencia adquiridos en los agentes etiológicos aislados *in vitro*.

VI. MARCO TEORICO

A. Etiología de las Sepsis Neonatales.

La etiología es fundamentalmente bacteriana, pues las sepsis por hongos y virus suponen menos del 1% de los casos. Dentro de las bacterias, las más frecuentemente implicadas son *Streptococcus Agalactiae* o estreptococo del grupo B (EGB) y *Escherichia coli* (*E. coli*).

Otros gérmenes implicados en las sepsis verticales, aunque más infrecuentes, son *Enterococcus faecalis*, otros *Streptococcus* y *Listeria monocytogenes*, dentro de los Gram positivos y *H. Influenzae* y *Enterobacter spp.* dentro de los Gram negativos.

Al igual que la incidencia, la etiología también ha sufrido variaciones en estos últimos años, de manera que si en los años 80 y 90 las bacterias Gram positivas eran causantes de más del 75% de las infecciones verticales, actualmente su implicación etiológica ha descendido a casi el 50%.

i. ***Staphylococos Coagulasa Negativa (SCN):***

Estos microorganismos se consideran patógenos emergentes en las UCIN debido a causas multifactoriales y entre ellas se encuentran: el incremento de los procedimientos invasivos, la nutrición parenteral y el abuso de la terapia antimicrobiana.

Como bacteria comensal de la piel y otros sitios anatómicos, el SCN es el contaminante más común de la sangre y del líquido cefalorraquídeo, complicando la diferenciación entre las posibles contaminaciones y las verdaderas infecciones. Sin embargo, su avance de forma silente, así como la ausencia de localizaciones focales que alerten al médico de su presencia, pero sobre todo, su amplio patrón de resistencia antimicrobiana, complica extremadamente a los pacientes infectados con este microorganismo. La mayor parte de las cepas son multidrogasresistentes (MDR) y su habilidad para producir biopelícula se considera

un factor de virulencia (Espino, 2008).

Los ácidos lipoteicoicos son también factores de virulencia de SCN, éstos actúan como reguladores de las enzimas autolíticas asociadas con la pared celular de las bacterias Gram positivas. Juegan un papel significativo en la infección y las secuelas de post-infección, por unión no específica a fosfolípidos de la membrana, específicamente al CD14 y receptores similares en el hospedero, para activar la cascada del complemento e inducir la liberación de neutrófilos, macrófagos, factores de crecimiento hematopoyéticos y citoquinas, que pueden actuar sinérgicamente, amplificando el daño celular en el paciente (Espino, 2008).

ii. ***Staphylococo Aureus:***

Se considera la segunda causa de sepsis tardía en el RN de bajo peso. La colonización de la piel por este microorganismo ocurre entre las 24 a 48 horas después del nacimiento, por el contacto con la piel de los adultos y el ambiente. En los neonatos, la bacteriemia por *S. aureus* se asocia históricamente con el shock séptico, es habitualmente fatal y la mortalidad sobrepasa el 20%.

Este agente elabora una amplia variedad de toxinas extracelulares y enzimas responsables de la virulencia, entre ellas se encuentran las siguientes: alfa, beta y delta hemolisinas, coagulasa, leucocidinas, hialuronidasa, estafiloquinasa, bacteriocinas, toxinas epidermolíticas, toxina tipo 1 causante del shock tóxico (TSST-1) y las enterotoxinas. La TSST-1 induce los principales cambios fisiológicos y actúa como un superantígeno.

La resistencia alcanzada por estas cepas frente a la meticilina y otros antimicrobianos se suma a la larga lista de mecanismos de patogenicidad. Se observa también su incremento como agente etiológico de sepsis en el RN con edad gestacional y pesos extremos.

Además, su facilidad para crear reservorios entre los pacientes hospitalizados y sus acompañantes, permiten su propagación a la comunidad, emergiendo como cepas genéticamente diferentes a las que se asocia altos índices de morbimortalidad en las infecciones neonatales.

iii. **Enterobacterias:**

Dentro de esta familia, los principales microorganismos involucrados en la sepsis del recién nacido son: *E. coli*, *Klebsiella spp.* y *Enterobacter spp.*

E. Coli es uno de los principales agentes etiológicos de las infecciones adquiridas en la comunidad y en el ambiente hospitalario; al igual que *Klebsiella spp.* posee importantes factores de virulencia, como su cápsula. Ambas bacterias producen sepsis en los pacientes críticos y en el recién nacido.

En los últimos años, estos microorganismos se convierten en un problema emergente debido a la producción de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), enzimas capaces de inactivar a las cefalosporinas de amplio espectro.

En las UCIN, *Enterobacter spp.* y *Klebsiella spp.* se asocian fundamentalmente con las neumonías asociada a los cuidados de la salud de los pacientes que reciben ventilación asistida.

iv. **Bacilos gramnegativos:**

Dentro de los más frecuentes se destacan: *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter Baumannii*, *Stenotrophoma maltophilia* y *Burkholderia cepacia*, agentes que causan infecciones oportunistas en los enfermos críticos o inmunocomprometidos. Estos bacilos muestran una gran resistencia intrínseca frente a diversos agentes antimicrobianos, comportamiento que ha ido incrementándose de manera significativa en los últimos años, debido al desarrollo de múltiples mecanismos de resistencia que coexisten en el mismo.

B. Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria.

Las Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria, conocidas como IAAS, también denominadas hospitalarias, son infecciones contraídas por un paciente durante su tratamiento en un hospital u otro centro sanitario y que dicho paciente no tenía ni estaba incubando en el momento de su ingreso.

Las IAAS pueden afectar a pacientes en cualquier tipo de entorno en el que reciban atención sanitaria, y pueden aparecer también después de que el

paciente reciba el alta. Asimismo incluyen las infecciones ocupacionales contraídas por el personal sanitario. Las IAAS son el evento adverso más frecuente durante la prestación de atención sanitaria, y ninguna institución ni país puede afirmar que ha resuelto el problema. Según los datos de varios países, se calcula que cada año cientos de millones de pacientes de todo el mundo se ven afectados por IAAS. La carga de IAAS es varias veces superior en los países de ingresos bajos y medianos que en los países de ingresos altos (OMS 2016).

En febrero 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de «patógenos prioritarios» resistentes a los antibióticos, en la que se incluyeron las familias de bacterias más peligrosas para la salud humana.

La lista de la OMS se divide en tres categorías con arreglo a la urgencia en que se necesitan los nuevos antibióticos: prioridad crítica, alta o media.

El grupo de prioridad crítica incluye las bacterias multirresistentes que son especialmente peligrosas en hospitales y entre los pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos como ventiladores y catéteres intravenosos. Entre tales bacterias se incluyen las siguientes: *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y varias enterobacterias como *Klebsiella*, *E. Coli*, *Serratia*, y *Proteus*. Son bacterias que pueden provocar infecciones graves y a menudo letales, como sepsis y neumonías.

Estas bacterias han adquirido resistencia a un elevado número de antibióticos, como los carbapenémicos y las cefalosporinas de tercera generación (los mejores antibióticos disponibles para tratar las bacterias multirresistentes).

Los niveles segundo y tercero de la lista - las categorías de prioridad alta y media - contienen otras bacterias que exhiben una farmacorresistencia creciente y provocan enfermedades comunes como la gonorrea o intoxicaciones alimentarias por *Salmonella*.

Prioridad 1: CRÍTICA

- *Acinetobacter Baumannii*, resistente a los carbapenémicos.
- *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos.
- Enterobacterias, resistentes a los carbapenémicos, productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE).

Prioridad 2: ELEVADA

- *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina.
- *Staphylococcus Aureus*, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a Vancomicina.
- *Helicobacter pylori*, resistente a la Claritromicina.
- *Campylobacter* spp., resistente a las fluoroquinolonas.
- *Salmonella*, resistentes a las fluoroquinolonas.
- *Neisseria Gonorrhoeae*, resistente a cefalosporinas, resistente a fluoroquinolonas.

Prioridad 3: MEDIA

- *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina.
- *Haemophilus Influenzae*, resistente a la ampicilina
- *Shigella* spp., resistente a las fluoroquinolonas.

La Asamblea Mundial de la Salud aprobó en mayo de 2015 un plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, incluida la resistencia a los antibióticos. Su finalidad es asegurar que se pueda seguir previniendo y tratando enfermedades infecciosas por medio de fármacos eficaces y seguros.

El plan de acción contiene cinco objetivos estratégicos:

- Mejorar la sensibilización y los conocimientos en materia de resistencia a los antimicrobianos.
- Reforzar la vigilancia y la investigación.
- Reducir la incidencia de las infecciones.
- Optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos.
- Asegurar que se realicen inversiones sostenibles en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos.

C. Resistencia Bacteriana

En 2013, a nivel global se produjeron 700.000 muertes atribuibles a la resistencia antibiótica, según la Revisión sobre la Resistencia Antimicrobiana. “Para 2050, se esperan 10 millones de muertes atribuibles a la resistencia a antibióticos. Será la principal causa de muerte. Morirá una persona cada tres segundos por resistencia a antibióticos” (F. Pasteran, Argentina 2015).

La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente caracterizado por una refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de éstos y no sólo por la presión evolutiva que se ejerce en el uso terapéutico.

Desde el inicio mismo de la era antibiótica (aparición de la penicilina) se ha descrito el fenómeno de la resistencia, se destaca en los años sesenta la aparición de la resistencia a la meticilina y posteriormente diversos mecanismos de resistencia a los betalactámicos (Betalactamasas de Espectro Extendido, neumococo resistente a la penicilina) y a vancomicina (Enterococcus vancomicino resistente, Staphylococcus Aureus con sensibilidad disminuida a la vancomicina) y la descripción de los diversos mecanismos de resistencia a las quinolonas dentro de los que se destacan los mecanismos de eflujo.

i. **Betalactámicos:**

Son potentes agentes bactericidas de absorción lenta, baja toxicidad y actúan inhibiendo o dañando la pared celular bacteriana por su unión con las proteínas fijadoras de las penicilinas (PBP por sus siglas en inglés), estructuras que constituyen el blanco de estos fármacos. Las PBP son transpeptidasas que catalizan la unión entre los tetrapéptidos que conforman el enrejado característico del peptidoglucano.

El principal mecanismo de resistencia para los antimicrobianos de este grupo radica en la producción de enzimas Betalactamasas, presentes en las bacterias Gram positivas y Gram negativas. Ellas catalizan la hidrólisis de la unión amida del anillo betalactámico, impidiendo así la combinación del antimicrobiano con la transpeptidasa bacteriana.

Otro de los mecanismos de resistencia consiste en producción de una PBP modificada (PBP2a o PBP2í), codificada cromosomalmente por el gen mec A. Este mecanismo surge fundamentalmente en las bacterias Gram positivas, como una respuesta al ataque de las penicilinas resistentes a las penicilinasas (metecilina, nafcilina y oxacilina) (Lona, 2015).

Existen también las BLEE, actualmente se conocen más de 200 variantes de enzimas BLEE, capaces de inactivar a las cefalosporinas de tercera generación y al aztreonam. Sin embargo, se inactivan generalmente por los inhibidores de las Betalactamasas, cefamicinas y carbapenems. La mayoría están codificadas en los plásmidos y se encuentran con frecuencia en cepas de *Klebsiella* y *E. coli*.

La producción de enzimas AmpC en estas bacterias está sometida a una regulación molecular muy estricta. En cepas de *Enterobacter spp.* y *Citrobacter freundii*, es común la derrepresión, actividad que implica el cambio de enzima inducible (se produce en pequeñas cantidades y cuando el antimicrobiano está presente) a enzima constitutiva o fenotipo constitutivo (se produce en grandes cantidades y todo el tiempo). Este proceso conlleva al fracaso terapéutico (20 - 30%) de los pacientes que usan antimicrobianos como las aminopenicilinas y

cefalosporinas de segunda y tercera generación (Lona, 2015).

Las metalo Betalactamasas (MBL), enzimas que contienen hierro en su sitio activo, son frecuentes en *Pseudomona aeruginosa* y algunas cepas de *Acinetobacter*; actúan hidrolizando todos los Betalactámicos, incluyendo los carbapenems, con excepción del aztreonam.

ii. **Aminoglucósidos:**

De los mecanismos de resistencia desarrollados por las bacterias, uno de los más variables y complejos son los dirigidos contra los aminoglucósidos. La clave fundamental se encuentra en las diferencias y complejidades estructurales de estos fármacos. Los aminoglucósidos llegan al citoplasma bacteriano por un proceso de transporte activo dependiente de la energía, evento que ocurre posterior a una fase inicial de unión única superficial no dependiente de la energía y en la que intervienen residuos de la molécula del aminoglucósido cargadas positivamente.

Paralelamente, ocurre la penetración masiva del compuesto, por un mecanismo no esclarecido y que podría estar relacionado con la presencia de canales inespecíficos en la membrana citoplasmática producidos por péptidos aberrantes. Una vez dentro del citoplasma bacteriano, se unen por uno o más sitios al ribosoma, alterando la síntesis de proteínas. Como resultado de este ataque, tanto en Gram positivos como en Gram negativos, la resistencia puede darse por tres eventos básicos:

- 1) Mutación cromosomal, que produce alteraciones en los sitios de unión al ribosoma.
- 2) Transporte inefectivo dentro de la célula bacteriana, que produce bajos niveles de resistencia cruzada para la mayoría de los aminoglucósidos.
- 3) La transformación del compuesto por las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos (EMA).

Este último, es uno de los mecanismos de mayor trascendencia clínica y puede ocasionar las siguientes modificaciones:

- Acetilación de los grupos amino por la enzima aminoglucósido - acetiltransferasas (AAC)
- Adenilación de los grupos hidroxilos por aminoglucósido - adeniltransferasas (AAD)
- Nucleotidiltransferasas. - Fosforilación de los grupos hidroxilos por aminoglucósido - fosfotransferasas (APH).

Existen varias enzimas acetilantes como la AAC (3)-II, también denominada AAC (3)-V, capaces de inactivar la Gentamicina, pero no a la Amikacina y el tipo AAC (6í)-I, que inactiva a la Amikacina, pero no a la Gentamicina. Estas enzimas pueden ser bifuncionales, pueden comportarse como isoenzimas, son más eficientes y determinan cepas con un elevado nivel de resistencia para los aminoglucósidos.

En la mayoría de los casos, especialmente en los bacilos gramnegativos, la resistencia a los aminoglucósidos está determinada por una o varias de estas enzimas. Cualquiera de los mecanismos señalados puede estar codificado sobre un plásmido, lo que complica y facilita el proceso de extensión de la resistencia a estos compuestos.

Los *Enterococcus spp.* poseen resistencia natural o intrínseca a los aminoglucósidos. No obstante, con el transcurso del tiempo han adquirido determinantes genéticos que establecen una resistencia de alto nivel para los mismos. (Lona, 2015)

iii. **Glicopéptidos:**

La vancomicina muestra una gran actividad bactericida sobre los estafilococos y otros microorganismos Gram positivos, tiene una excelente absorción parenteral y una buena difusión en los líquidos corporales. Sin embargo, ocasiona muchos efectos adversos, situación que limita su aplicación, aunque en estos momentos, constituye la terapia de elección para las infecciones por SARM (*Staphylococcus*

Aureus Resistente a la Meticilina).

Actúa sobre los diferentes niveles estructurales de la célula: pared celular, membrana citoplasmática e inhibe selectivamente la síntesis de los ácidos ribonucleicos (ARN).

En 1988, describen por primera vez la resistencia adquirida a la vancomicina en el género *Enterococcus*. Las especies *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*, muestran dos patrones principales de resistencia diferentes:

- 1) Las cepas clase A, portadoras del genotipo vanA, transferible por conjugación y resistentes a la teicoplanina.
- 2) Las cepas clase B, portadoras del genotipo vanB, también transferible pero susceptibles a la teicoplanina.
- 3) Un genotipo identificado como vanC, relacionado con resistencia intrínseca, es infrecuente y casi exclusivo de las especies *E. casseliflavus* y *E. gallinarum*.

En 1997, Japón describe la primera cepa de SARM con susceptibilidad disminuida a la vancomicina. El mecanismo de resistencia a los glicopéptidos no está totalmente esclarecido; no obstante, el peptidoglucano de estas cepas muestra un dipéptido alterado.

D. Políticas de tratamiento antimicrobiano en las UCIN

Por la agresividad de los gérmenes y las características del paciente, las infecciones en el periodo neonatal determinan que el tratamiento se inicie con rapidez y de forma empírica, siguiendo y cumpliendo las líneas establecidas.

Las más comunes se basan en las combinaciones de los Betalactámicos con los aminoglucósidos, buscando a través del efecto sinérgico, incrementar la acción bactericida de los fármacos. Hasta hace pocos años, la mayoría de los esquemas terapéuticos se iniciaban con una combinación de Ampicilina y Gentamicina. No obstante, a punto de partida del incremento significativo de la resistencia observada en *E. Coli* y otras bacterias Gram negativas, muchos lo sustituyeron

por una cefalosporina de tercera generación (Cefotaxime), en combinación con Gentamicina o Amikacina. (Espino., 2008)

Debido a la amplia diseminación de las enzimas BLEE entre estas cepas, es poco probable que ese esquema sea más eficaz que el anterior. Sin embargo, la combinación Amoxicilina/sulbactam más Gentamicina podría ser más efectiva, considerando la acción benéfica del Sulbactam en estos casos, incluso en las infecciones por *estafilococos*, *Acinetobacter spp.* y otros Bacilos Gram Negativos no fermentadores (Espino., 2008).

Algunos estudios refieren como actividad más importante, el monitoreo permanente de los agentes causales de sepsis y el diseño de estrategias terapéuticas específicas bajo rigurosos criterios de racionalidad, según las características individuales de cada UCIN. Además, se enfatiza en la necesidad de reintroducir en la práctica clínica a los antimicrobianos de espectro reducido como la Penicilina, el Trimetoprim/sulfametoxazol y la Gentamicina, junto con las prácticas específicas para el control de la infección.

Dada la poca disponibilidad de tratamientos alternativos en los países en vías de desarrollo, se necesitan estudios longitudinales que describan la variedad de agentes etiológicos de la sepsis neonatal y las variaciones en los perfiles de susceptibilidad con el fin de crear una plataforma que permita introducir nuevos métodos de prevención.

E. Vigilancia Epidemiológica Nacional.

En Nicaragua existe una Red de laboratorios para la Vigilancia de Resistencia Bacteriana la cual se rige por los estándares de la Red Latinoamericana de Vigilancia a la Resistencia los Antimicrobianos (ReLAVRA). La red nacional está constituida por 21 laboratorios de hospitales nacionales y el Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia.

El Hospital Alemán Nicaragüense pertenece a la red Nacional de Vigilancia, algunas de las ventajas de pertenecer a la red son:

- Métodos estandarizados por manuales de bacteriología.
- Capacitación y actualización continua.
- Inclusión en los talleres de control de infecciones institucionales.
- Centralización de insumos por el CNDR, lo que garantiza que todos los laboratorios trabajen dentro de los mismos estándares de calidad.
- Informes mensuales y anuales de cada laboratorio de la red, los cuales son unificados en una base de datos nacional en el CNDR. Los cuales son una fuente importante de información sobre el comportamiento de la resistencia bacteriana.

Los laboratorios incluidos en la red son responsables y capaces de identificar e informar patrones y comportamientos, los cuales son útiles para el control de brotes y revisión de la situación epidemiológica de cada institución.

Considerando nuestra realidad, el hacinamiento de las salas neonatales, prácticas antisépticas inadecuadas consecuentes de la falta de insumos, aumentan los niveles de morbimortalidad, estadía y costo hospitalarios. Por lo que una comunicación continua y directa entre comités intrahospitalarios y laboratorios de la vigilancia y el departamento de vigilancia epidemiológica nacional sería de gran provecho para enfrentar la situación actual.

VII. DISEÑO METODOLÓGICO

a) Tipo de Estudio:

Descriptivo, retrospectivo, de corte transversal.

b) Área de Estudio:

Servicio de Neonatología, Hospital Alemán Nicaragüense, Managua.

c) Universo:

Todos los hemocultivos provenientes de recién nacidos hospitalizados en el servicio de Neonatología desde enero a diciembre de 2018. En total 1060.

d) Muestra:

El tipo de muestreo no probabilístico por conveniencia. Fueron todos los hemocultivos con resultados positivos del servicio de Neonatología en el periodo de estudio, en total 80 (7.5%).

e) Unidad de Análisis:

Todas las bacterias aisladas, identificadas y reportadas en el período de enero a diciembre del 2018.

f) Criterios de Selección

- **Criterios de Inclusión:**

Todos los hemocultivos con crecimiento positivo, procedentes del servicio de Neonatología del Hospital Alemán Nicaragüense durante el periodo de estudio.

- **Criterios de Exclusión:**

Los casos que no sean neonato y/o posean resultados de cultivos negativos.

g) Fuente de Información:

Secundaria a través de la revisión de la base de datos Whonet y cuadernos de registro de Hemocultivos del Departamento de Bacteriología del Hospital Alemán Nicaragüense.

h) Técnica de Recolección de la Información:

La técnica utilizada fue la revisión de la base de datos Whonet y libros de registro de Hemocultivos en el Departamento de Bacteriología del HAN, de todas las muestras de hemocultivo recibidas durante el periodo de enero a diciembre del 2018.

i) Instrumento de Recolección de la Información:

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

j) Procesamiento de la Información:

Para el procesamiento de datos se utilizó el programa Whonet versión 5.6. En el análisis se determinó los perfiles de resistencias basados en la prueba de difusión por disco o susceptibilidad antimicrobiana (Método Kirby Bauer). Para la presentación de los datos obtenidos se realizaron tablas y gráficos en Excel 2013.

k) Consideraciones Éticas:

La información fue manejada confidencialmente y solo para efecto del estudio. Se solicitó autorización para la realización de este estudio por parte de la Dirección del Hospital Alemán Nicaragüense y Jefe del Departamento de Bacteriología Médica.

VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Objetivo 1: Determinar agentes etiológicos causantes de infecciones neonatales durante el período de estudio.

De todos los hemocultivos recibidos en el Laboratorio de Bacteriología, procedentes de la sala de neonatología del hospital Alemán-Nicaragüense, durante el periodo de enero a diciembre del año 2018, se seleccionaron las 80 muestras que resultaron con cultivos positivos y se ajustaban con los criterios de inclusión y exclusión, los cuales representan la muestra analizada.

Según la distribución de las bacterias de acuerdo a la familia que pertenecen, se encontró que 32 (40%) aislamientos pertenecían a la familia de los Cocos Gram Positivos, 24 (30%) a Enterobacterias, 24 (30%) a Bacilos Gram Negativos.

Estos resultados mantienen la tendencia de estudios citados en el Capítulo de Antecedentes en los que se encontró que las principales familias bacterianas fueron Enterobacterias y Cocos Gram Positivos (*Lona 2015*), sin embargo el porcentaje de hemocultivos de Gram Positivos es ligeramente superior al de las bacterias Gram Negativas y Enterobacterias.

La distribución de género y especie de acuerdo a la frecuencia fue: *Staphylococcus coagulasa negativa* 31 (38.75%), *Acinetobacter Baumanii* 14 (17.5%), *Klebsiella pneumoniae* 12 (15%), *Pseudomona aeruginosa* 7 (8.75%), *Serratia marcescens* 4 (5%), *Enterobacter cloacae* 3 (3.75%) y 9 (11.25%) otras bacterias de menor prevalencia.

Los resultados obtenidos difieren con los estudios citados, en el de Useche y col. la bacteria más común aislada fue *Klebsiella pneumoniae* con 32% y en la investigación realizada por Lahera y col. el porcentaje de aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* fue de 32.2% seguido de *Escherichia coli* y *Staphylococcus spp*, como las más frecuentes.

En el estudio realizado en Nicaragua por Caldera y Robles en el 2017 con datos del CNDR el microorganismo que predominó fue *Klebsiella pneumoniae* con 45

aislamientos. Mientras que en el presente estudio los *Staphylococcus* coagulasa negativa constituye las bacterias más frecuentes.

En los últimos años se ha dado mayor importancia a *Staphylococcus* coagulasa negativa, porque aunque históricamente habían estado clasificados como no patógenos, los estudios recientes han demostrado que bajo circunstancias apropiadas pueden ser causantes de infecciones, por ejemplo en pacientes clínicamente comprometidos u asociado a cateterismo intravenoso, y muestran un alto porcentaje de resistencia a los antibióticos, la mayor parte de las cepas son multidrogosresistentes, constituyen un grupo de por lo menos once especies entre ellos *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus saprophyticus*.

El antibiograma puede ser usado para determinar el significado clínico de la especie aislada, ya que se puede obtener diferencias epidemiológicas entre las especies de esta manera los resistentes serán presumiblemente de origen intrahospitalario y las sensibles de origen comunitario.

Objetivo 2: Describir los perfiles de resistencia antimicrobianos en las cepas aisladas durante el estudio.

A los 31 hemocultivos con crecimiento positivo para *Staphylococcus* coagulasa negativa durante el periodo de estudio, no se les realizó perfil de resistencia antimicrobiana, considerando que suelen ser bacterias de la flora normal de la piel, la técnica de toma de muestra no siempre es la adecuada y que el diagnostico no suele correlacionarse con la clínica, reportándose como contaminantes.

Para *Acinetobacter Baumannii* encontramos 100% resistencia a Ceftazidima, Cefotaxime, Ciprofloxacino y Trimetropim Sulfametoxazol, 87.5 % a Cefepime Imipenem y Meropenem, 87.5 a Levofloxacino, 83.3% a Amikacina, 57.1% a Ampicilina /Sulbactam y 33.3 % a Piperacilina/Tazobactam.

Para *Klebsiella pneumoniae* 100% fue resistente a Ampicilina, 90% a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación como Ceftazidima, Ceftriaxona y

Cefepime, 75 % a Gentamicina, 72.7 % Amikacina, 66.7% a Cloranfenicol y del 8 a 9% a los carbapenems (Imipenem y Meropenem).

Klebsiella pneumoniae produce de manera natural niveles bajos de una enzima Betalactamasa de Espectro Ampliado (BLEA) que le confiere resistencia a Ampicilina, Ticarcilina y Amoxicilina lo cual explica los altos niveles de Resistencia encontrados para ampicilina.

El perfil de resistencia de *Pseudomona aeruginosa* refleja 90%% de resistencia para Piperacilina, Ceftazidima, Cefepime, Imipenem, Meropenem, Gentamicina, Ciprofloxacino y Levofloxacino, 83.3 % a Amikacina.

Para *Serratia marcescens* 100% de resistencia a Ampicilina, Cefazolina y Cefuroxima, 75 % a Amoxicilina más Acido Clavulanico, 50% a Amikacina, Ceftriaxone, Cefotaxime y Cefoxitina.

Serratia spp. produce una Betalactamasa cromosómica que les confiere resistencia natural característica, AMP-C se expresa al ser inducida por un betalactámico, por lo tanto se comportarán como resistentes a cefalosporinas de primera y segunda generación, además de presentar resistencia intrínseca propia a polimixinas como Colistín.

La resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación se debe a mecanismos de resistencias adquiridos por la enzima de Betalactamasa de Espectro Extendido, que le confiere resistencia a penicilinas, Cefalosporinas de 3ra y 4ta generación y monobactames. Dejando como opción terapéutica el uso de carbapenems como Imipenem y Meropenem.

Mendoza y col. reportaron en su estudio altos niveles de resistencia a ampicilina para las enterobacterias, 23% de resistencia a Gentamicina, solamente el 33% fueron sensibles a cefalosporinas de tercera y cuarta generación y 80% de las *Klebsiella* aisladas expresaron sensibilidad a los carbapenems.

Estos 4 agentes etiológicos presentó resistencia a 2 o más antibióticos, a esto se le conoce como multirresistencia.

Objetivo 3: Categorizar las principales mecanismos de resistencia de los agentes etiológicos aislados in vitro.

Del total de enterobacterias analizadas, 8 (33%) de estas presentaron positividad para BLEE.

Dentro de estas el 62.5% (5) fueron *Klebsiella pneumoniae*. Estos resultados son cercanos a los obtenidos por Lona y col. en el que el 40% de las enterobacterias portaban BLEE. La disminución de la detección de este mecanismo se debe probablemente a la adquisición de enzimas de espectro más amplio, como las carbapenemasas que abarcan número de antibióticos y pueden enmascarar el sinergismo de triple disco para la detección de BLEE.

La presencia de BLEE en las enterobacterias puede determinar falla de tratamiento en infecciones severas que sean tratadas con los antibióticos mencionados, a pesar de presentar un halo de sensibilidad en el antibiograma (Fernández, 2008).

9 (37.5%) cepas dentro de las enterobacterias aisladas y 3 (21%) de *Acinetobacter Baumannii* presentaron positividad in vitro para la presencia de la enzima carbapenemasa. Estas enzimas son capaces de hidrolizar los carbapenems y la mayoría o todos los antibióticos Betalactámicos existentes. La detección de carbapenemasas tiene implicaciones clínicas relevantes, porque en los pacientes infectados por cepas productoras de esta enzima, se observa un aumento de letalidad y estadía en el centro hospitalario. Los mecanismos productores de carbapenemasas suelen presentar un perfil Multirresistente que incluye los aminoglucósidos, fluoroquinolonas, circunstancia que restringe las posibilidades terapéuticas (Fernández, 2008).

El estudio realizado por Espino y col. afirma que la presión selectiva ejercida sobre las poblaciones microbianas con el empleo de estos medicamentos origina un incremento de colonización por bacterias que se vuelven paulatinamente resistentes a la terapia antimicrobiana habitual. En las UCIN el desarrollo de esta situación se favorece por un aumento en el uso de antibióticos de amplio

espectro, hecho que facilita y condiciona la diseminación por transmisión cruzada de las cepas resistentes a través del personal y el ambiente hospitalario. (Corrales, 2010)

El estudio de Ávila concluyó que la mayoría de las cepas aisladas eran resistentes a Betalactámicos que son los antibióticos más utilizados en las infecciones hospitalarias graves, por lo cual estos antibióticos dejan de ser una alternativa eficaz; El mayor número de las cepas portadoras de multirresistencia provenían de UCI. (Galas, 2011)

IX. CONCLUSIONES

1. Los agentes etiológicos bacterianos aislados en los hemocultivos procesados en el departamento de bacteriología, fueron mayormente bacterias Gram Positivas. La bacterias más frecuente fueron: *Staphylococos Coagulasa Negativa* y en segundo lugar *Acinetobacter spp.* Otras bacterias encontradas con frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona Aeruginosa*.
2. Al analizar los patrones de resistencia, las enterobacterias presentan resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, ampicilina y Amikacina. En *Pseudomona Aeruginosa* y *Acinetobacter Baumannii*, se encontraron altos niveles de resistencia a carbapenems. *Acinetobacter Baumannii* expresó altos niveles de resistencia a betalactámicos y aminoglucósidos, la principal opción terapéutica en este caso fue minociclina en las cuales se encontraron altos niveles de sensibilidad. No se realizó perfil de resistencia de los *Staphylococos Coagulasa Negativa*, gérmenes con mayor frecuencia en los aislamientos.
3. Dentro de las principales bacterias aisladas, el mecanismo de resistencia predominante fue la producción de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) el cual fue detectado en *Klebsiella pneumoniae*. La producción de enzimas carbapenemasas fue detectada en un tercio de las enterobacterias aisladas y en *Acinetobacter spp.*

X. RECOMENDACIONES

Al Ministerio de Salud

1. Incluir y capacitar más laboratorios en la Red de Vigilancia a la Resistencia de los Antimicrobianos sobre todo en las regiones más alejadas con el objetivo de monitorear la resistencia y evitar su diseminación.
2. Garantizar y proveer los insumos adecuados para la prevención, identificación, control y tratamiento de estas infecciones.
3. Promover y hacer cumplir las normativas de la ley 292 de Medicamentos y Farmacias. Sobretudo el capítulo XIII sobre el Uso Racional de Medicamentos con el objetivo de:
 - a) Promover entre todos los prescriptores de su Unidad; por todos los medios a su alcance, el uso racional de los medicamentos.
 - b) Elaborar y Actualizar la lista básica nacional de Medicamentos.
 - c) Controlar el acceso a antibióticos de última línea para la prevención de la selección de cepas mutantes. Esto con apoyo de la Dirección de Insumos Médicos y Farmacias.

Al Departamento de Bacteriología Médica

1. Realizar perfil de Resistencia del 100% de Bacterias Aisladas

Al Comité de Infecciones Intrahospitalarias

1. Controlar y adaptar el uso de los antimicrobianos de acuerdo al perfil de resistencia identificado, evitando la adquisición de nuevos mecanismos de resistencia.
2. Identificar los posibles portadores asintomáticos de cepas con mecanismos de resistencia, realizando controles continuos al personal que trabaja en las salas de cuidados intensivos por medio de hisopados de mano y boca, antes y después de aplicar las técnicas antisépticas.
4. Implementar estrategias para el control y desinfección periódica de las incubadoras de la sala.

Al departamento de docencia de los hospitales

1. Realizar talleres de devolución de la información con la información obtenida en este trabajo.
2. Educar al personal de salud sobre las técnicas de lavado de mano y toma adecuada de muestras.
3. Actualizar y adaptar los esquemas de tratamiento empírico promoviendo el uso de antibióticos de acuerdo a la epidemiología del hospital, evitando de este modo la selección de cepas mutantes y multirresistentes.
4. Fomentar la comunicación entre el médico y el laboratorio clínico para encontrar las mejores opciones terapéuticas de acuerdo al perfil bacteriano reportado.
5. Fomentar la investigación en esta línea de trabajo, promover la búsqueda biomolecular de nuevas técnicas de restricción de los mecanismos de resistencia e identificación de los mismos.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lona, Juan Carlos; Verdugo, Miguel Ángel. (2015). Etiología y Patrones de Resistencia Antimicrobiana en Sepsis Neonatal Temprana y tardía en una unidad de terapia intensiva Neonatal. *Archivo Argentino de Pediatría*, 317-323.
2. Coronel, W., Pérez, C., & Guerrero, C. (2009). Sepsis Neonatal. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 57-68.
3. Corrales, I. (2010). *Impacto de una intervención de precauciones de contacto sobre la infección intrahospitalaria en una unidad neonatal*. Universidad del Rosario, Fundación Cardioinfantil. Bogotá: Universidad del Rosario.
4. Espino., M. (2008). *Resistencia bacteriana: sinergismo in vitro y eficacia clínica del tratamiento antimicrobiano en neonatos sépticos*. Escuela Latinoamericana de Medicina, Departamento de Agentes Biológicos. La Habana: Escuela Latinoamericana de Medicina.
5. Fernández Colomer, B., & López Sastre, J. (2008). Sepsis del Recién Nacido. *Protocolos de Diagnostico Terapéutico de AEP- Neonato*, 189-206.
6. Galas, M. (2000). *Grupo KES*. instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS, Servicio Antimicrobianos, Buenos Aires.
7. Galas, M. (2011). *Mecanismos de Resistencia a los Antimicrobianos de Importancia Clínica en Enterobacterias*. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS, Servicio Antimicrobianos, Buenos Aires.
8. Julissa, A. (2012). *Caracterización Fenotípica y Genotípica de Enterobacterias en 8 hospitales de Nicaragua*. Managua.
9. Manet Lahera, L., & Poveda Marcheco, A. (2005). Nosocomial Infection in Newborns admitted in a Neonatal Intensive Care Service. *MEDISAN*, 1-7.
10. Marra, A. (2016). Bloodstream with metallo Bactamase producing P. aeruginosa:

Epidemiology, microbiology and clinical outcomes. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 388-390.

11. Mendoza, L. (2010). Susceptibilidad antimicrobiana en una unidad de cuidados intensivos neonatales: experiencia de 43 meses. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, XXIII (93), 13-24.
12. Pichardo, L. (2013). Comportamiento de muertes neonatales ocurridas en el Nuevo Hospital Monte España del 1 Enero al 31 Diciembre 2011. *Revista Universidad y Ciencia* , 49-55.
13. Shimabuku Roberto, V. P. (2004). Etiología y Susceptibilidad Antimicrobiana de Infecciones Neonatales. *Anales Facultad de Medicina*, 19-24.
14. Sussman, O. Resistencia Bacteriana. *Resistencia Bacteriana*. Hospital San Ignacio.
15. Useche, J. (2012). Agentes implicados en infección neonatal nosocomial y patrones de sensibilidad antimicrobianos. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud*, 16 (3), 33-39.

ANEXOS

ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Objetivo 1: Determinar agentes etiológicos causantes de infecciones neonatales durante el período de estudio.

Variable	Indicadores	Definición	Valor	Escala de Medición
Etiología de la Infección	Resultado de identificación por medio de tinción de Gram, cultivo y pruebas bioquímicas.	<p>Género y Especie de microorganismo aislado</p> <p>Género: es un grupo de microorganismos que pueden dividirse en varias especies.</p> <p>Especie: conjunto de organismos que comparten las mismas características en común y son capaces de relacionarse entre sí.</p>	<p>- Enterobacterias</p> <p>-Bacilos Gram negativos</p> <p>- Gram positivas</p> <p>Otros.</p>	Nominal

Objetivo 2: Describir los patrones de resistencia antimicrobiana en las cepas aisladas durante el estudio.

Variable	Indicadores	Definición	Valor	Escala de Medición
Perfil de Resistencia	Porcentaje de sensibilidad y/o resistencia a los antibióticos en estudio.	Mecanismos permanentes determinados genéticamente o adquiridos que se relacionan con el incremento de dosis del antibiótico.	% de resistencia	Cuantitativa Continua

Objetivo 3: Categorizar son los principales mecanismos de resistencia de los agentes etiológicos aislados *in vitro*.

Variable	Indicadores	Definición	Valor	Escala de Medición
Mecanismo de Resistencia	Pruebas de difusión con discos impregnados de antibiótico en medio Mueller Hinton.	Conjunto de caracteres visibles que un individuo presenta como resultado de la interacción entre su genotipo y el medio.	- BLEE - Carbapenemasas. - Meticilina Resistencia	Nominal

ANEXO 2: Tablas y Gráficos.

Tabla # 1. Hemocultivos Recibidos del Servicio de Neonatología, Año 2018

<i>Mes</i>	<i>Hemocultivos Recibidos</i>
<i>Enero</i>	93
<i>Febrero</i>	80
<i>Mazo</i>	72
<i>Abril</i>	176
<i>Mayo</i>	150
<i>Junio</i>	106
<i>Julio</i>	120
<i>Agosto</i>	130
<i>Septiembre</i>	43
<i>Octubre</i>	12
<i>Noviembre</i>	8
<i>Diciembre</i>	70
<i>Total</i>	1060

Fuente: Base de datos Whonet

Tabla # 2. Agentes Etiológicos por Género y Especie. (n 80)

Crecimiento Bacteriano	Hemocultivos Positivos
Staphylococcus, coagulase negative (SCN)	31
Acinetobacter Baumannii (ABA)	14
Klebsiella pneumoniae (KPN)	12
Pseudomona aeruginosa (PAE)	7
Serratia marcescens (SMA)	4
Enterobacter cloacae (ECL)	3
Enterococcus faecalis (EFM)	1
Stenotrophomas maltophilia (SMT)	1
Escherichia coli (ECO)	1
Pantoea spp (PAN)	1
Aeromona hydrophila (AEH)	1
Shigella spp (SHL)	1
Kluyvera cryocrescens (KCR)	1
Klebsiella oxytoca (KOX)	1
Pseudomonas stutzeri	1

Fuente: Base de datos Whonet

Tabla # 3. Agentes Etiológicos por Género y Especie

Crecimiento Bacteriano	Porcentaje
Staphylococcus, coagulase negative (SCN)	38.75%
Acinetobacter Baumannii (ABA)	17.50%
Klebsiella pneumoniae (KPN)	15%
Pseudomona aeruginosa (PAE)	8.75%
Serratia marcescens (SMA)	5%
Enterobacter cloacae (ECL)	3.75%
Otras Bacterias	11.25%
	100.00%

Fuente: Base de datos Whonet

Tabla # 4. Bacterias cocos gram positivos (40%)

Bacteria	Hemocultivos Positivos
Staphylococcus, coagulase negative (SCN)	31
Enterococcus faecalis (EFM)	1
Total	32

Fuente: Base de datos Whonet

Tabla # 5. Enterobacterias (30%)

Bacteria	Hemocultivos Positivos
Klebsiella pneumoniae (KPN)	12
Serratia marcescens (SMA)	4
Enterobacter cloacae (ECL)	3
Shigella spp (SHL)	1
Escherichia coli (ECO)	1
Pantoea spp (PAN)	1
Kluyvera cryocrescens (KCR)	1
Klebsiella oxytoca (KOX)	1
Total	24

Fuente: Base de datos Whonet

Tabla # 6. Bacterias Gram Negativo (30%)

Bacteria	Hemocultivos Positivos
Acinetobacter Baumannii (ABA)	14
Pseudomona aeruginosa (PAE)	7
Stenotrophomas maltophilia (SMT)	1
Aeromona hydrophila (AEH)	1
Pseudomonas stutzeri	1
Total	24

Fuente Base de datos Whonet

Tabla # 7. Resistencia Antimicrobiana Acinetobacter Baumannii

<i>Nombre del antibiótico</i>	<i>% Resistencia</i>
<i>Piperacilina</i>	76.5
<i>Ampicilina/Sulbactam</i>	57.1
<i>Piperacilina/Tazobactam</i>	33.3
<i>Ceftazidima</i>	100
<i>Cefotaxime</i>	100
<i>Cefepime</i>	87.5
<i>Imipenem</i>	87.5
<i>Meropenem</i>	87.5
<i>Amikacina</i>	83.3
<i>Gentamicina</i>	77.8
<i>Ciprofloxacino</i>	100
<i>Levofloxacino</i>	87.5
<i>Moxifloxacina</i>	88.2
<i>Trimetoprim/Sulfametoxazol</i>	100
<i>Minociclina</i>	0
<i>Tetraciclina</i>	7.1
<i>Tigeciclina</i>	6.7

Fuente: Base de datos Whonet

Tabla # 8. Resistencia Antimicrobiana Klebsiella Pneumoniae

<i>Nombre del antibiótico</i>	<i>% Resistencia</i>
<i>Ampicilina</i>	100
<i>Amoxicilina/Ácido Clavulánico</i>	16.7
<i>Piperacilina/Tazobactam</i>	16.7
<i>Cefazolina</i>	91.7
<i>Cefuroxima</i>	91.7
<i>Ceftazidima</i>	91.7
<i>Ceftriaxona</i>	90
<i>Cefotaxime</i>	91.7
<i>Cefepime</i>	90.9
<i>Cefoxitina</i>	90.9
<i>Ertapenem</i>	8.3
<i>Imipenem</i>	8.3
<i>Meropenem</i>	9.1
<i>Amikacina</i>	72.7
<i>Gentamicina</i>	75
<i>Tobramicina</i>	70
<i>Ácido nalidíxico</i>	0
<i>Ciprofloxacino</i>	0
<i>Levofloxacino</i>	0
<i>Moxifloxacina</i>	0
<i>Norfloxacina</i>	0
<i>Trimetoprim /Sulfametoxazol</i>	10
<i>Cloranfenicol</i>	66.7

Fuente: Base de datos Whonet

Tabla # 9. Resistencia Antimicrobiana Pseudomona Aeruginosa

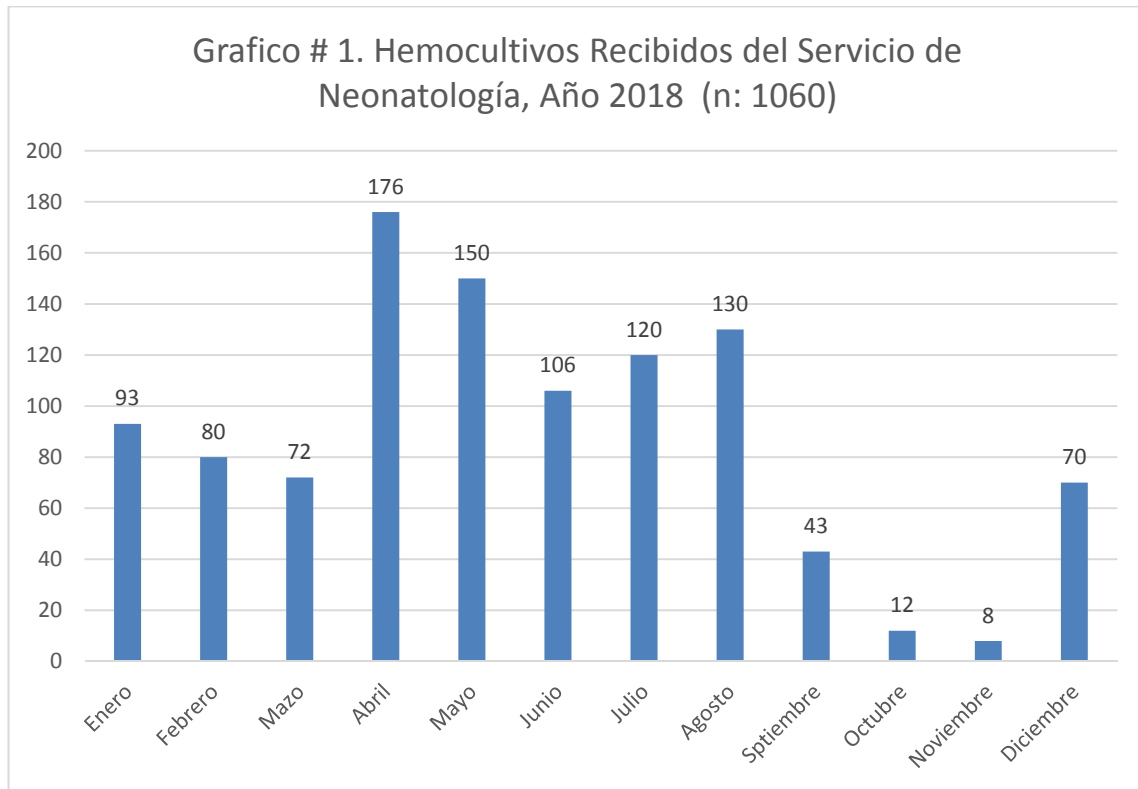
<i>Nombre del antibiótico</i>	<i>% Resistencia</i>
<i>Piperacilina</i>	88.9
<i>Piperacilina/Tazobactam</i>	12.5
<i>Ceftazidima</i>	88.9
<i>Cefepime</i>	90
<i>Aztreonam</i>	10
<i>Imipenem</i>	88.9
<i>Meropenem</i>	90
<i>Amikacina</i>	83.3
<i>Gentamicina</i>	88.9
<i>Ciprofloxacino</i>	88.9
<i>Levofloxacino</i>	90
<i>Moxifloxacina</i>	85.7

Fuente: Base de datos Whonet

Tabla # 10. Resistencia Antimicrobiana Serratia Marcescens

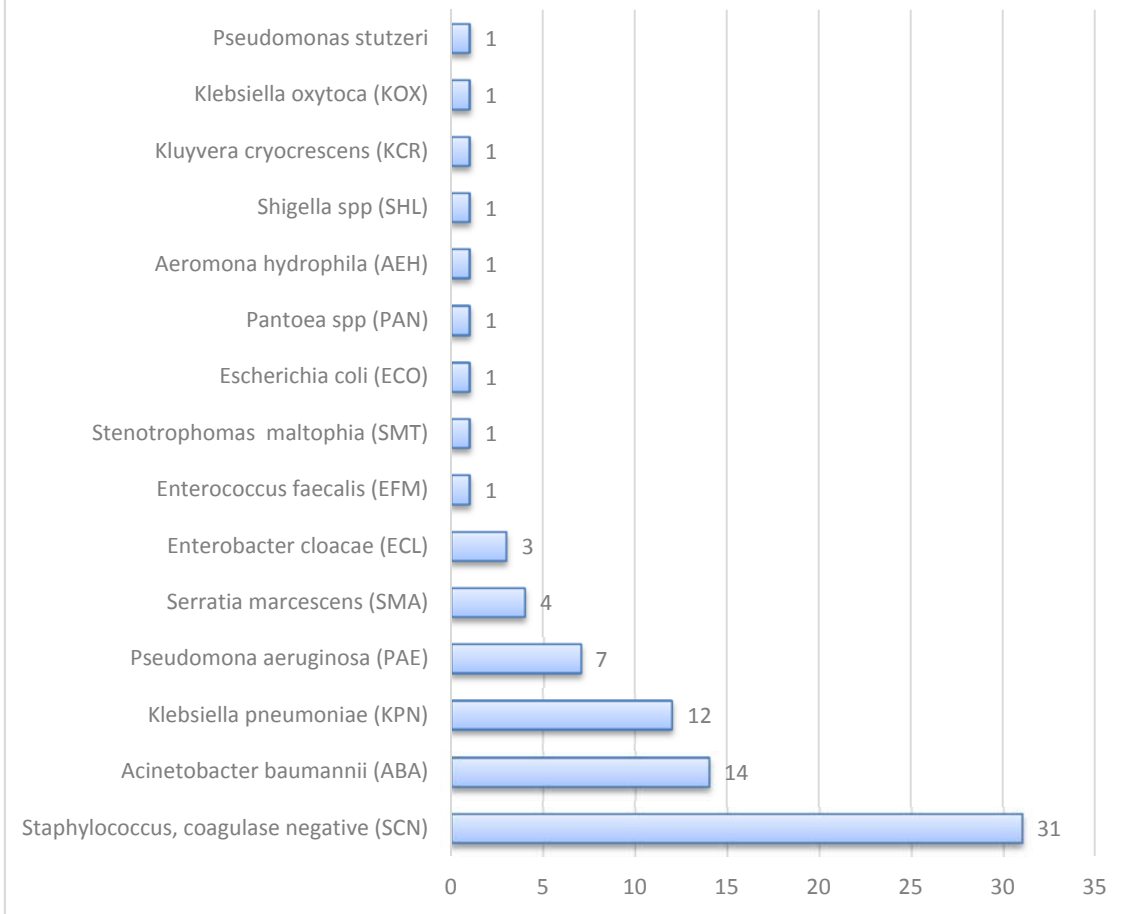
<i>Nombre del antibiótico</i>	<i>% Resistencia</i>
<i>Ampicilina</i>	100
<i>Amoxicilina/Ácido clavulánico</i>	75
<i>Piperacilina/Tazobactam</i>	0
<i>Cefazolina</i>	100
<i>Cefuroxima</i>	100
<i>Ceftazidima</i>	25
<i>Ceftriaxona</i>	50
<i>Cefotaxime</i>	50
<i>Cefepime</i>	25
<i>Cefoxitina</i>	75
<i>Ertapenem</i>	25
<i>Imipenem</i>	25
<i>Meropenem</i>	25
<i>Amikacina</i>	50
<i>Gentamicina</i>	75
<i>Tobramicina</i>	66.7
<i>Ácido nalidíxico</i>	25
<i>Ciprofloxacino</i>	0
<i>Levofloxacino</i>	0
<i>Moxifloxacina</i>	0
<i>Norfloxacina</i>	0
<i>Trimetoprim /Sulfametoxazol</i>	25
<i>Cloranfenicol</i>	0

Fuente: Base de datos Whonet



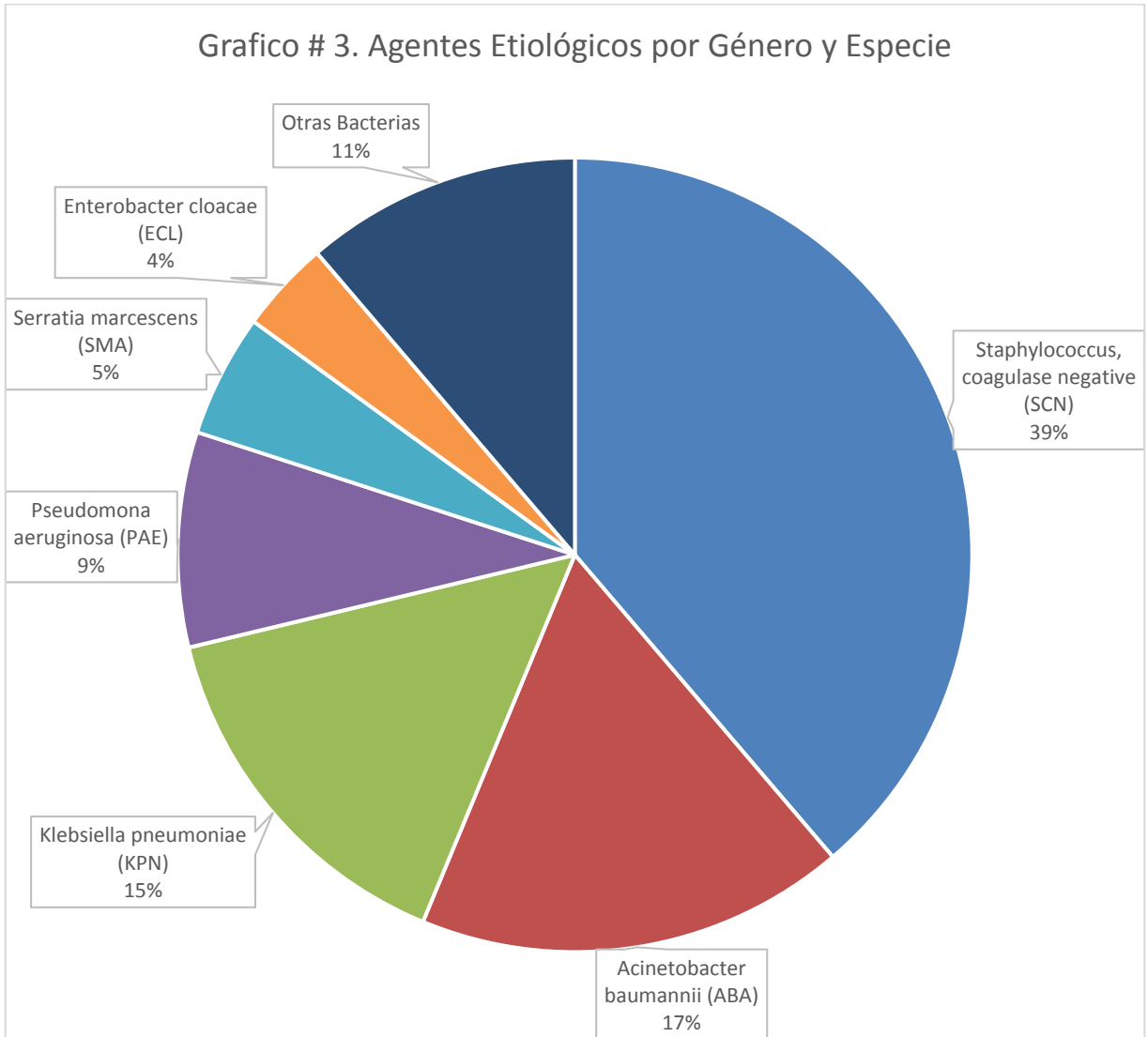
Fuente: Tabla # 1

Grafico # 2. Agentes Etiológicos por Género y Especie (n 80) Hemocultivos Positivos Neonato 2018

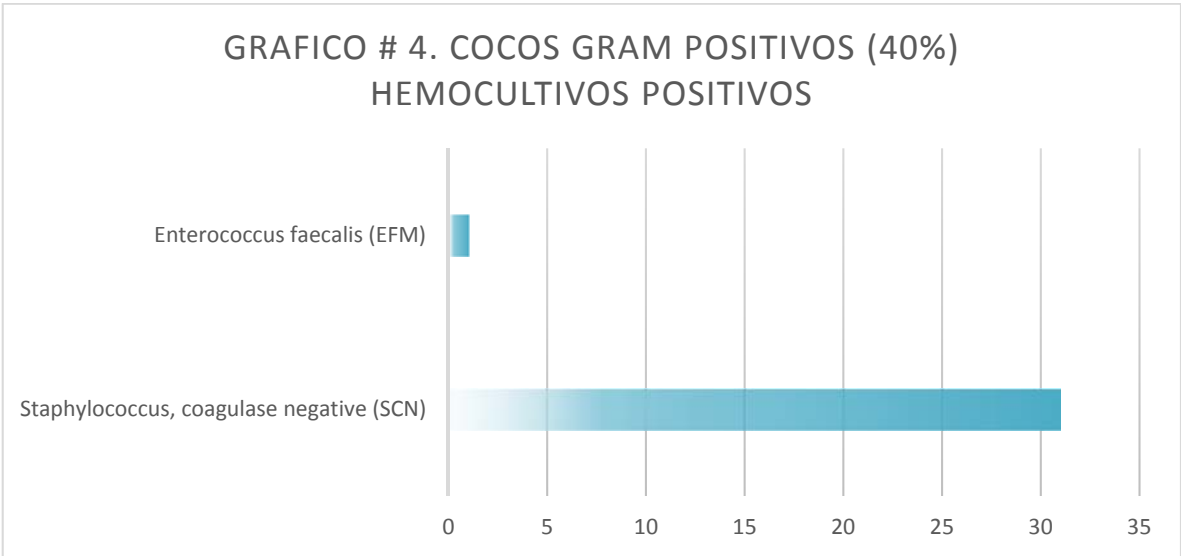


Fuente: Tabla # 2

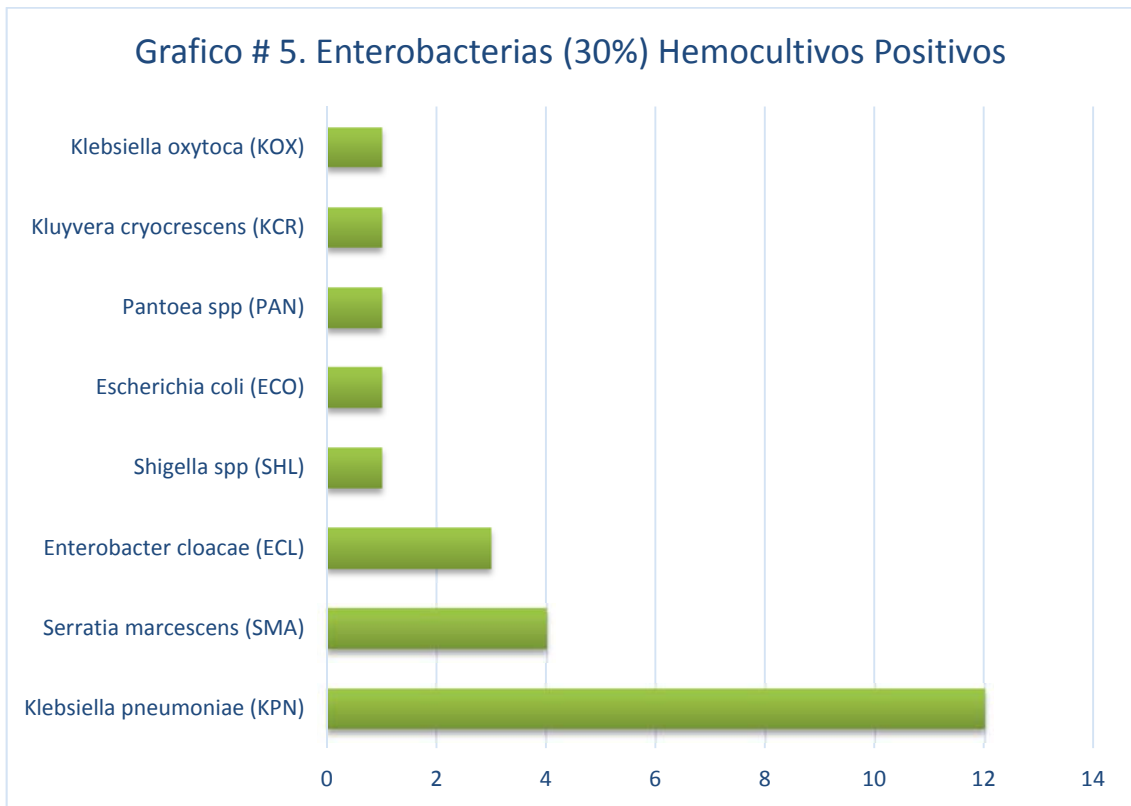
Grafico # 3. Agentes Etiológicos por Género y Especie



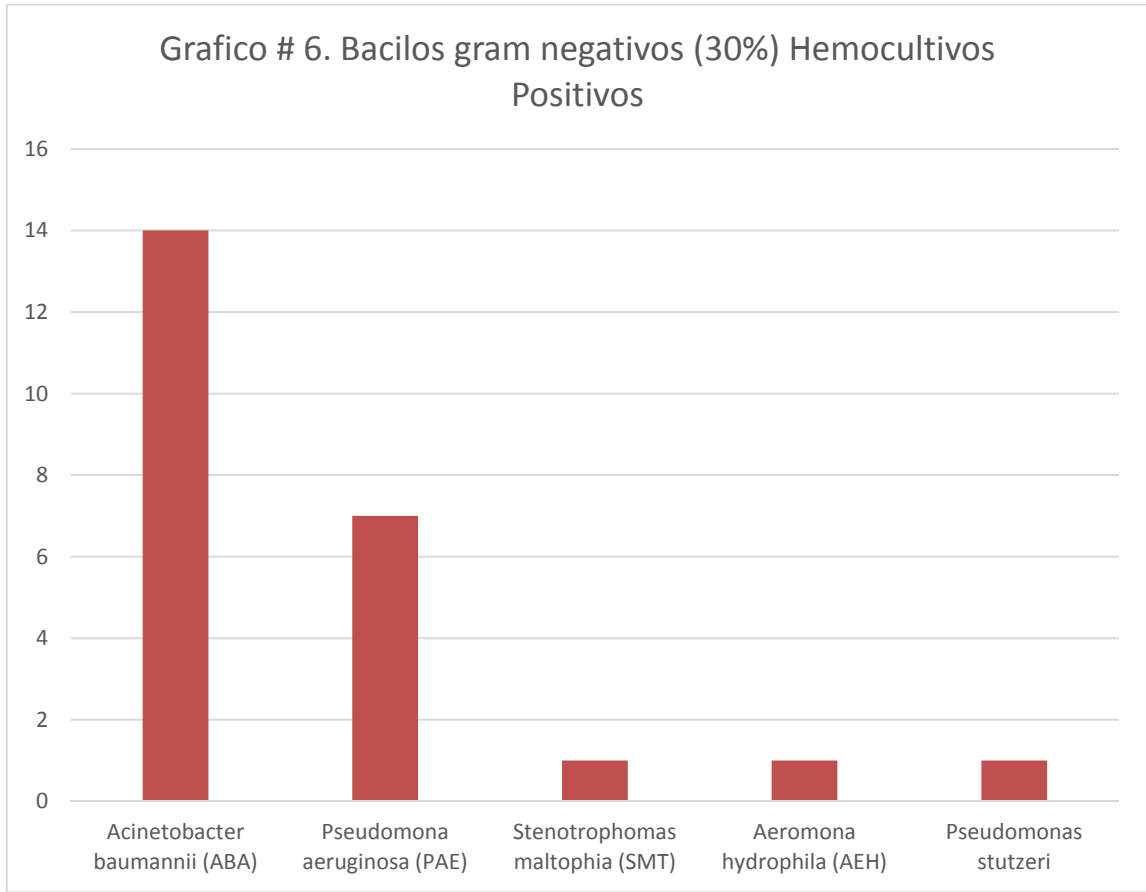
Fuente: Tabla # 3



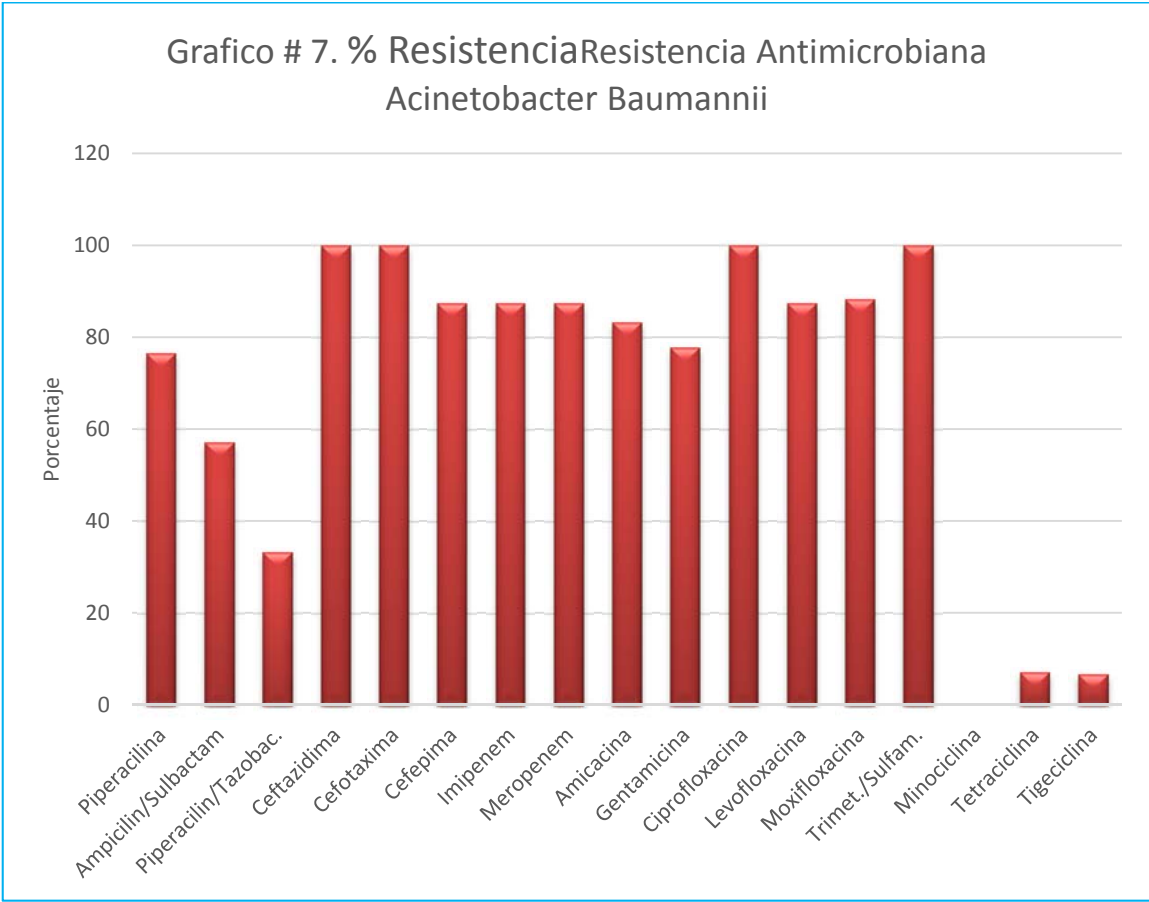
Fuente: Tabla # 4



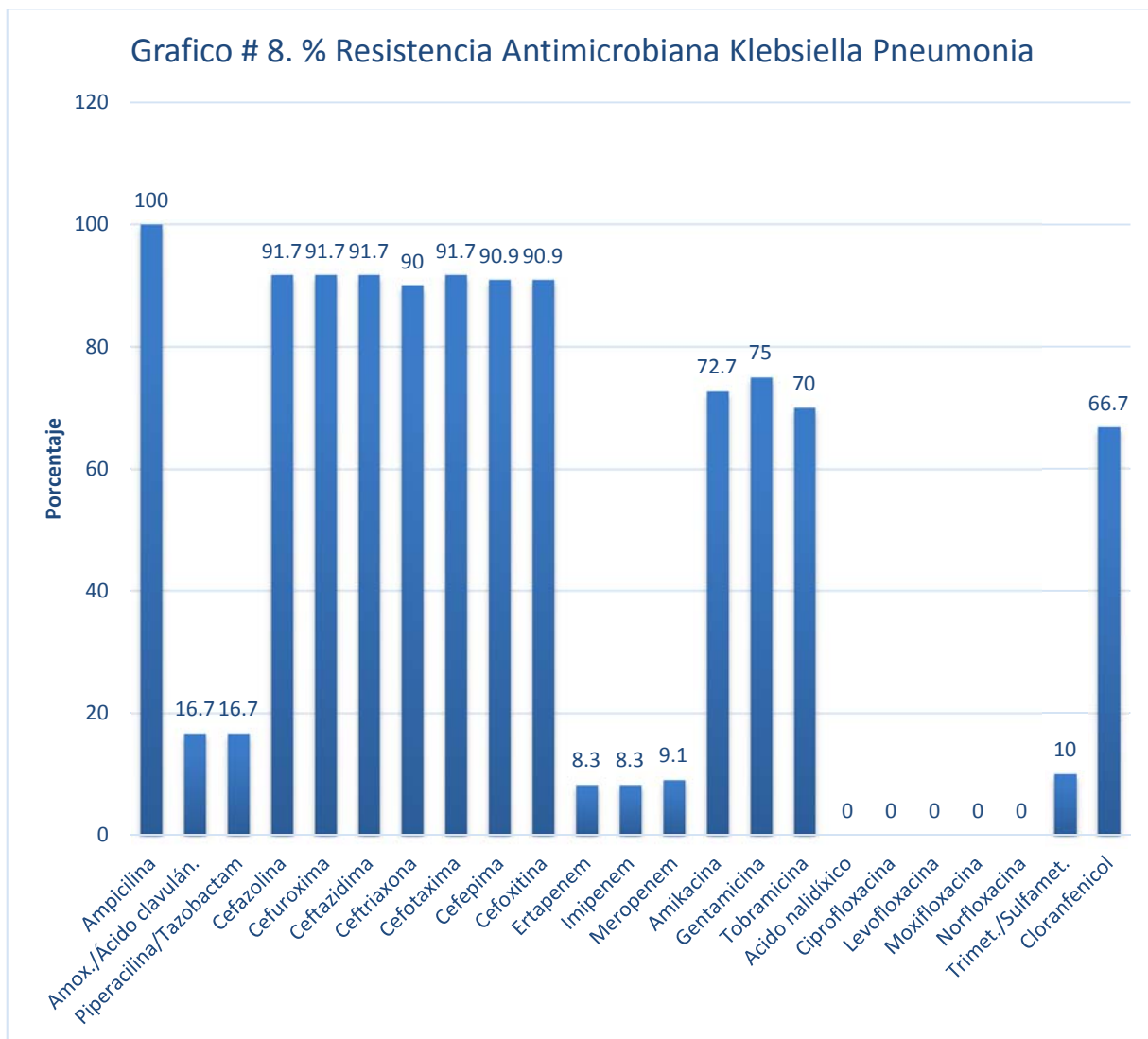
Fuente: Tabla # 5



Fuente: Tabla # 6

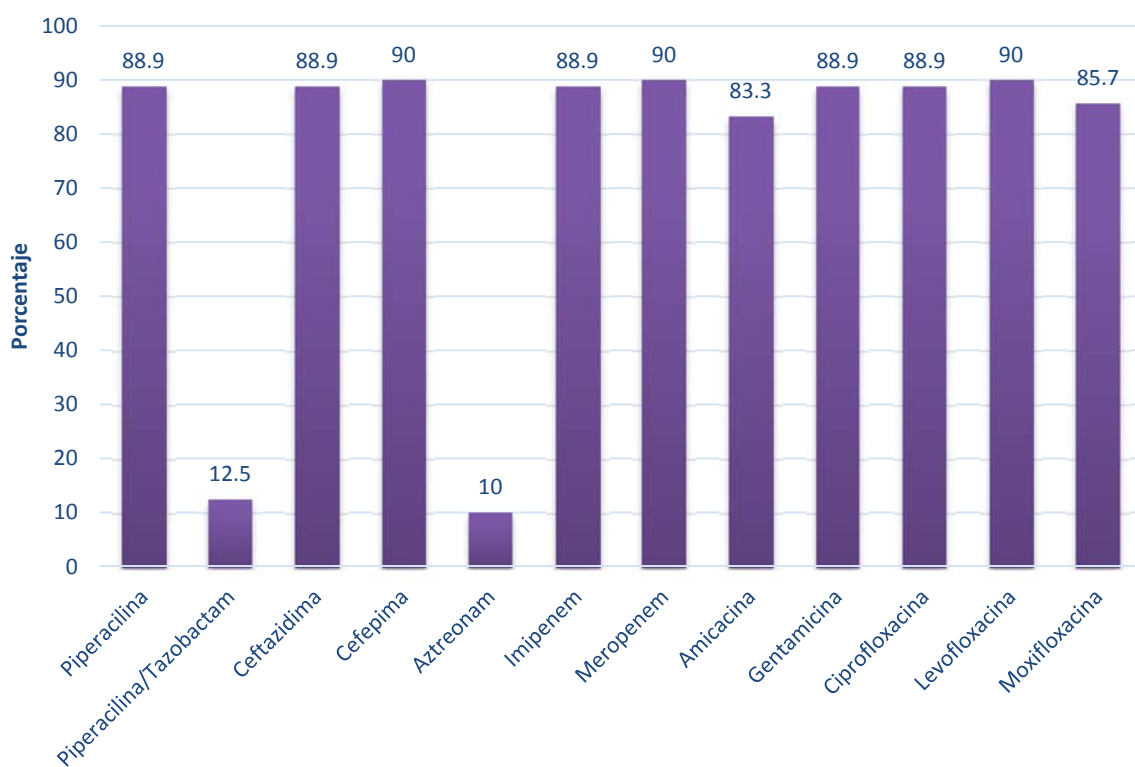


Fuente: Tabla # 7



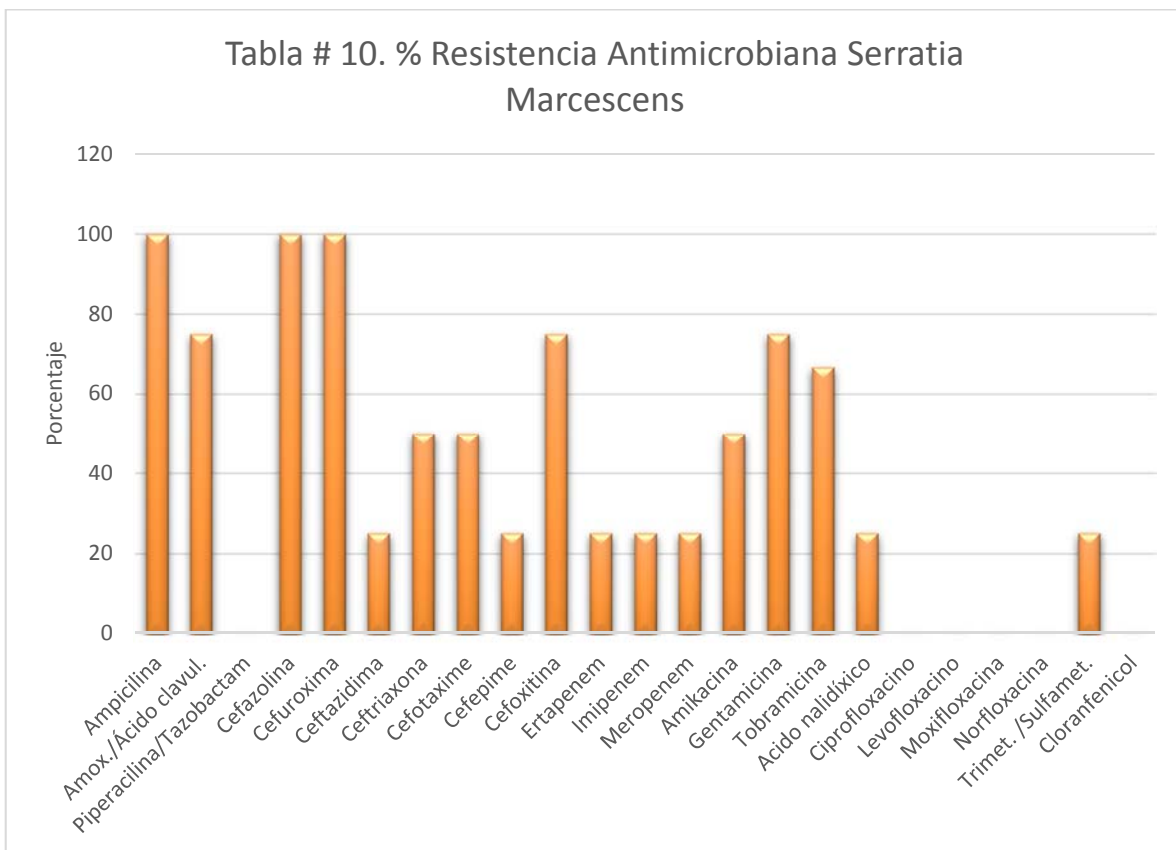
Fuente: Tabla # 8

Grafico # 9. % Resistencia Antimicrobiana Pseudomona
Aeuriginosa



Fuente: Tabla # 9

Tabla # 10. % Resistencia Antimicrobiana Serratia Marcescens



Fuente: Tabla # 10

Anexo 3: Programa de Recolección de datos Whonet 5.6

Data entry: C:\WHONET5\Data\W16NIC.TES

Origin

Origin

Identification number	<input type="text"/>	Date of birth	<input type="text"/>
Last name	<input type="text"/>	Age	<input type="text"/>
First name	<input type="text"/>	Age category	<input type="text"/>
Sex	<input type="text"/>		

Location

Location	<input type="text"/>	Department	<input type="text"/>
Institution	<input type="text"/>	Location type	<input type="text"/>

Specimen

Specimen number	<input type="text"/>	Specimen type	<input type="text"/>
Specimen date	<input type="text"/>	Reason	<input type="text"/>

Microbiology

Organism	<input type="text"/>
Serotype	<input type="text"/>
Beta-lactamase	<input type="text"/>
ESBL	<input type="text"/>
Carbapenemase	<input type="text"/>
MRSA screening test	<input type="text"/>
Inducible clindamycin	<input type="text"/>
Antibiotic panel	<input type="text" value="All antibiotics"/>

Disk MIC Etest

Other

Comment

Identification number

PATIENT_ID

Maximum: 12 characters

