



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
CENTRO DE INVESTIGACIONES Y ESTUDIOS DE LA SALUD
MAESTRIA EN SALUD PÚBLICA**



**2014-2016
MANAGUA**

**Informe final de Tesis
Para optar a título de Master en Salud Pública**

**PATRONES DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN BACTERIAS
AISLADAS EN PACIENTES DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL
ALEMAN NICARAGÜENSE, PERIODO ENERO-DICIEMBRE 2014**

Autor:

Fania Kadiria Pérez Mendoza
Bioanalísta Clínico

Tutor:

MSc. Francisco Mayorga
Docente e Investigador
CIES UNAN

Agosto 2016

i. RESUMEN

Las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud son un problema 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 aumenta el riesgo en el paciente neonato de adquirir una infección hospitalaria; Por lo tanto, es fundamental una vigilancia epidemiológica prospectiva para identificar nuevos agentes, reconocer epidemias y vigilar tendencias.

Objetivos: El objetivo del estudio fue describir los agentes etiológicos, sensibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia adquiridos en cepas aisladas de hemocultivos de neonatos atendidos de una unidad de cuidados intensivos.

Métodos. Estudio descriptivo de corte transversal con muestras de hemocultivos recibidas en el laboratorio de bacteriología del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia, procedentes de pacientes del área de neonatología del Hospital Alemán Nicaragüense. Se identificaron los agentes etiológicos más comunes, se determinaron los perfiles de resistencia antimicrobiana de los gérmenes aislados y se categorizaron los mecanismos de resistencia más relevantes.

Resultados. Se analizaron un total de 138 hemocultivos positivos. Del total de aislamientos, las bacterias más frecuentes fueron enterobacterias (64%), Bacilos Gram negativos no fermentadores (18%) y cocos Gram positivos (17%). En cuanto a Gram negativos se obtuvo una alta resistencia a cefalosporinas, aminoglucósidos y quinolonas. Dentro de los cocos Gram positivos se encontró una elevada resistencia a los betalactámicos. El 32% de las enterobacterias fueron productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido y 40% de éstas portaban una enzima carbapenemasa. Al menos el 45% de los *Staphylococcus* poseían MRSA/ORSA

Conclusiones: Los principales agentes etiológicos aislados fueron las enterobacterias, siendo la más frecuente *Klebsiella pneumoniae*. Se encontró altos niveles de resistencia a familias de cefalosporinas, penicilinas, aminoglucósidos y quinolonas. Los principales mecanismos de resistencias encontrados dentro de estos agentes fueron las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas. **Palabras clave:** resistencia, antibióticos, bacterias, neonato.

ii. DEDICATORIA

A mis padres, por soñar conmigo, por su apoyo incondicional y siempre creer en mis capacidades y proyectos. ¡Gracias!

A mi hermanan por siempre escucharme y estar a mi lado.

Mis familiares que me apoyaron con muestras de confianza y amor.

iii. AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ángel Balmaseda por su amistad, sus siempre acertados consejos e impulsarme en mi formación como profesional de la salud.

A mis colegas del Dpto. de Bacteriología del CNDR por su disposición a la docencia, pasión por la bacteriología y su compañerismo.

A mi tutor MSc. Francisco Mayorga, por sus conocimientos, paciencia y valiosos aportes para la realización de este estudio.

A mis docentes del CIES-UNAN Managua, por el conocimiento transmitido.

Mis compañeros de maestría con los que disfruté cada etapa en este viaje del conocimiento, amigos todos.

Al Dr. Jorge Huete y colegas del Centro de Biología Molecular por sus consejos y contribuciones en mi formación académica y profesional.

ÍNDICE

No	Contenido	Página
	Resumen	i.
	Dedicatoria	ii.
	Agradecimientos	iii.
I.	Introducción	3
II.	Antecedentes	4
III.	Justificación	5
IV.	Planteamiento del Problema	6
V.	Objetivos	7
VI.	Marco Teórico	8
VII.	Diseño Metodológico	21
VIII.	Resultados y Análisis de Resultado	25
IX.	Conclusiones	37
X.	Recomendaciones	38
XI.	Bibliografía	39
XII.	Anexos	43

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 haber sido 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) (Espino., 2008) La supervivencia actual más frecuente de los neonatos muy prematuros prolonga la duración de las hospitalizaciones y aumenta el riesgo de infección nosocomial. El contacto desde los primeros días de la vida con los elementos de cuidado los expone al riesgo nosocomial. (Useche, 2012) (Mendoza, 2010)

Los microorganismos causantes de las infecciones neonatales varían con el tiempo, por lo tanto la vigilancia microbiológica prospectiva es fundamental para guiar el tratamiento empírico, identificar nuevos agentes, reconocer epidemias y vigilar tendencias. (Useche, 2012) (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 2014, conocer el perfil de sensibilidad a los antibióticos y mecanismos de resistencia adquiridos en las bacterias aisladas, 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; La variedad de patrones de susceptibilidad identificados, corrobora la emergencia de esta problemática en la Institución de referencia estudiada (Espino, 2008). Posteriormente, 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). Mientras un estudio 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).

En Nicaragua, un estudio realizado en una sala de neonato de Hospital Monte España reflejó que el 29.4% de las patologías más predominantes era la sepsis neonatal temprana (Pichardo, 2011). Paralelamente, un estudio de fenotipo y genotipo en enterobacterias resistentes a carbapenemes en 8 hospitales de Nicaragua encontró que 33 de las cepas aisladas eran resistentes a carbapenemes portando el gen bla_{KPC} (Ávila, 2012)

Estos datos comprueban que la variedad de patrones identificados es una problemática importante para las instituciones de salud. Hasta el momento no se han encontrado más publicaciones sobre estudios Epidemiológicos, de etiología y resistencia en pacientes de neonato en Hospitales de Nicaragua.

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. En este momento, 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 (Lahera, 2005) (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 susceptibilidad, con el fin de crear una base institucional y nacional, que permita introducir y adaptar métodos de prevención y actualización del tratamiento empírico, sentando 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 plantearnos la siguiente incógnita:

¿Cuáles son los patrones de resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas en pacientes de Neonatología del Hospital Alemán Nicaragüense. Período enero-diciembre 2014?

De esta pregunta, se derivan las siguientes interrogantes:

1. ¿Cuál es la etiología de las infecciones intrahospitalarias en la sala de neonato durante el período de estudio?
2. ¿Cuáles son los perfiles de resistencia en las cepas aisladas durante la investigación?
3. ¿Cuáles son los principales mecanismos de resistencia adquiridos en los agentes etiológicos aislados por medio de sinergismo *in vitro*?

V. OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer los patrones de resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas en pacientes de Neonato del Hospital Alemán Nicaragüense. Período enero-diciembre 2014

Objetivos Específicos

1. Caracterizar la etiología de la Infecciones Asociadas a Atención Sanitaria 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 por medio de sinergismo *in vitro*

VI. MARCO TEORICO

A. Infecciones asociadas a la Atención Sanitaria.

Las Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria, conocidas como IAAS, también denominadas infecciones «nosocomiales» u «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)

B. Etiología de IAAS

La etiología de la IAAS 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 *E. faecalis*, otros *Streptococcus* y *Listeria monocytogenes*, dentro de los Gram positivos y *Klebsiella*, *H. influenzae* y *Enterobacter spp.* dentro de los Gram negativos.

Al igual que la incidencia y en relación con la utilización de profilaxis frente a la infección perinatal por estreptococo del grupo B (EGB), 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. *Estafilococo 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, ECN 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 y larvada, 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 multidrogoresistentes (MDR) y su habilidad para producir biopelícula se considera un factor de virulencia (Espino., 2008)

Los ácidos lipoteicoicos son también factores de virulencia de ECN, Estos actúan como reguladores de las enzimas auto líticas asociadas con la pared celular de las bacterias Gram positivas. Juegan un papel significativo en la infección y las secuelas de postinfección, 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 citosinas, que pueden actuar sinérgicamente, amplificando el daño celular en el paciente. (Espino., 2008)

ii. ***S. 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 Û 48 h. 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. (Espino., 2008)

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 morbilidad en las infecciones neonatales.

iii. **Enterobacteriaceae:**

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

E. coli es en estos momentos, uno de los principales agentes etiológicos de las infecciones adquiridas en la comunidad y en el ambiente hospitalario (Oteo et al., 2005); al igual que *Klebsiella spp.* Posee importantes factores de virulencia, como la cápsula. Ambas bacterias producen sepsis en los pacientes críticos y en el RN.

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 nosocomiales de los pacientes que reciben ventilación asistida

iv. **Bacilos gramnegativos no fermentadores:**

Dentro de los BNF más frecuentes se destacan: *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* y *B. 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

Acinetobacter spp. y *Pseudomonas spp.* Se informan con indicadores variables respecto a su participación en la sepsis neonatal. (Marra, 2006)

C. Resistencia Bacteriana

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 PBP2i), 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). En las bacterias Gram negativas los mecanismos de resistencia a los Betalactámicos (Lona, 2015) (Espino, 2008)

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 carbapenemes. 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 *C. 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. (Espino., 2008) (Lona, 2015)

Las metalo Betalactamasas (MBL), enzimas que contienen hierro en su sitio activo, son frecuentes en *P. aeruginosa* y algunas cepas de *Acinetobacter*; actúan hidrolizando todos los Betalactámicos, incluyendo los carbapenemes, 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 [ANT- (4í)]. - 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 (6i)-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 o un transposón, 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. (Espino., 2008) (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.

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 *E. faecium* y *E. 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 y en el año 2002. 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.

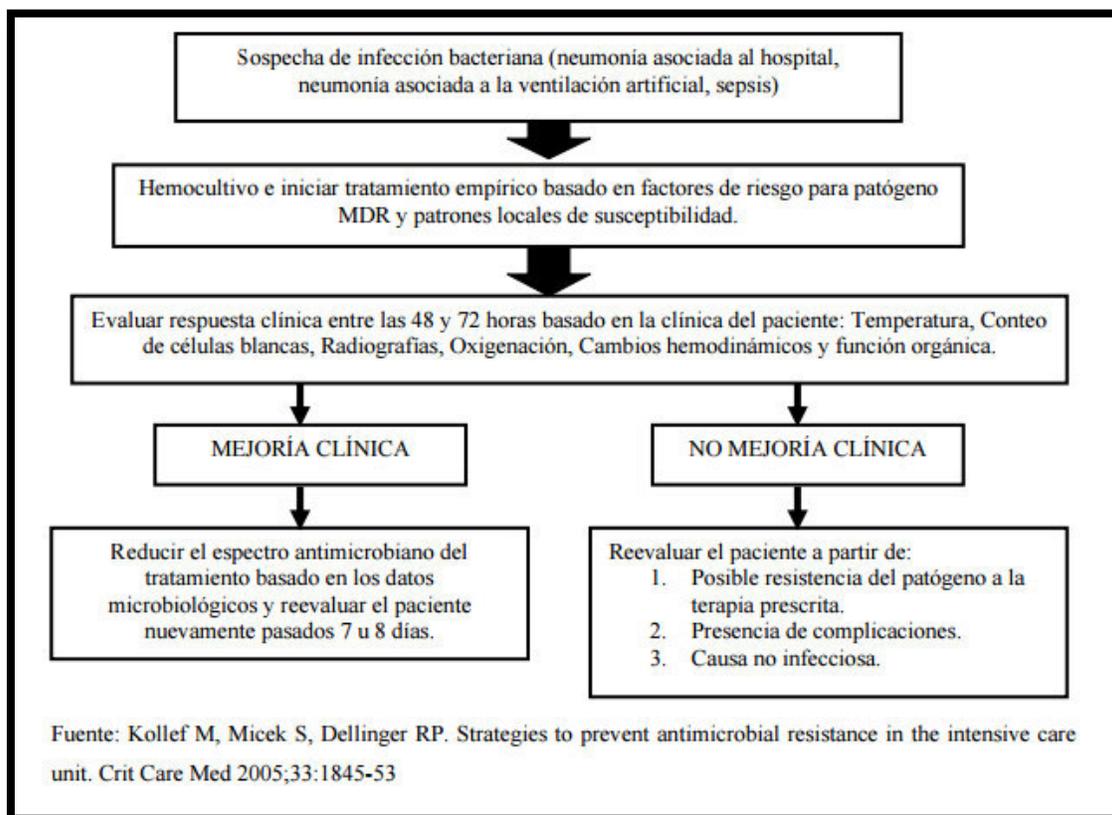
Las más comunes se basan en las combinaciones de los Betalactámicos con los aminoglucósidos, buscando a través del efecto sinérgico, incrementar la acción bactericida de los fármacos. Hasta hace pocos años, la mayoría de los esquemas terapéuticos se iniciaban con una combinación de ampicilina y gentamicina. 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 (cefotaxima), 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 BNF. (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.

Para prevenir la resistencia antimicrobiana en las UCIN, algunas publicaciones proponen un algoritmo basado en el análisis del riesgo de infección por un microorganismo y los patrones de susceptibilidad locales; Esta propuesta se muestra en el siguiente esquema:



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 y CLSI.

- 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.

La disponibilidad y acceso a los antimicrobianos necesarios para enfrentar esta emergencia son limitados, ya que no se encuentran dentro de la lista básica de antibióticos, además de ser estos de última línea para el tratamiento de infecciones neonatales por sus efectos secundarios o probables secuelas a largo plazo. Dentro de estos se encuentran Colistin, minociclina y tigeciclina.

Esta realidad, sumado al 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 de corte transversal

b) Área de Estudio:

Área de cuidados intensivos neonatales, Hospital Alemán Nicaragüense, Managua.

c) Universo:

Todos los hemocultivos procesados de muestras de los recién nacidos hospitalizados en el servicio de neonatología desde enero a diciembre de 2014. En total 290.

d) Muestra:

El tipo de muestreo no probabilístico por conveniencia. Fueron todos los hemocultivos recibidos con resultados positivos, en total 138.

e) Unidad de Análisis:

Todas las bacterias aisladas, identificadas y reportadas en el período de enero a diciembre del 2014.

Criterios de Selección

• Criterios de Inclusión:

Todos los hemocultivos recibidos en el CNDR, de pacientes de neonato diagnosticados con infección nosocomial (IN). Definiéndose IN toda infección que se presenta después de 48 h de estancia, y que no fuera portador el paciente y que no se encontrara en periodo de incubación.

- **Criterios de Exclusión:**

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

- f) **Variables de Estudio:**

Para el Objetivo 1: Caracterizar la etiología de las Infecciones Asociadas a Atención en Salud neonatales durante el período de estudio.

- Etiología de las Infecciones

Para el objetivo 2: Describir los perfiles de resistencia antimicrobiana en las cepas aisladas durante el estudio.

- Perfil de Resistencia.

Para el Objetivo 3: Categorizar los mecanismos de resistencia adquiridos en los agentes etiológicos aislados por medio de sinergismo *in vitro*.

- Mecanismo de Resistencia.

- g) **Fuente de Información:**

Secundaria a través de la revisión de la base de datos Whonet y cuadernos de registro.

- h) **Técnica de Recolección de la Información:**

La técnica utilizada será la revisión de la base de datos Whonet y libros de registro en el Departamento de Bacteriología del CNDR, de todas las muestras de hemocultivo recibidas durante el periodo de enero a diciembre del 2014. Actividad se realizará por la misma investigadora.

i) Instrumento de Recolección de la Información:

Para la recolección de la información se utilizaron los datos recolectados dentro del laboratorio de bacteriología del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia CNDR. El instrumento utilizado fue la hoja de reporte de análisis o resultado que reflejan los datos de interés del estudio. (Ver anexo N° 4)

El reporte consta de los siguientes datos:

- A. Fecha de Recolección de Muestra
- B. Tipo de Muestra
- C. Agente etiológico.
- D. Mecanismo de Resistencia adquirido.
- E. Perfil de susceptibilidad.

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. Para la presentación de los datos obtenidos se realizaron tablas y gráficos en Excel 2013. Los resultados y las tablas de salida para las diferentes variables, así como el cruce necesario de las mismas serán 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 solicitó autorización para la realización de este estudio por parte del Jefe del Dpto. de Bacteriología del CNDR.

I) Trabajo de Campo:

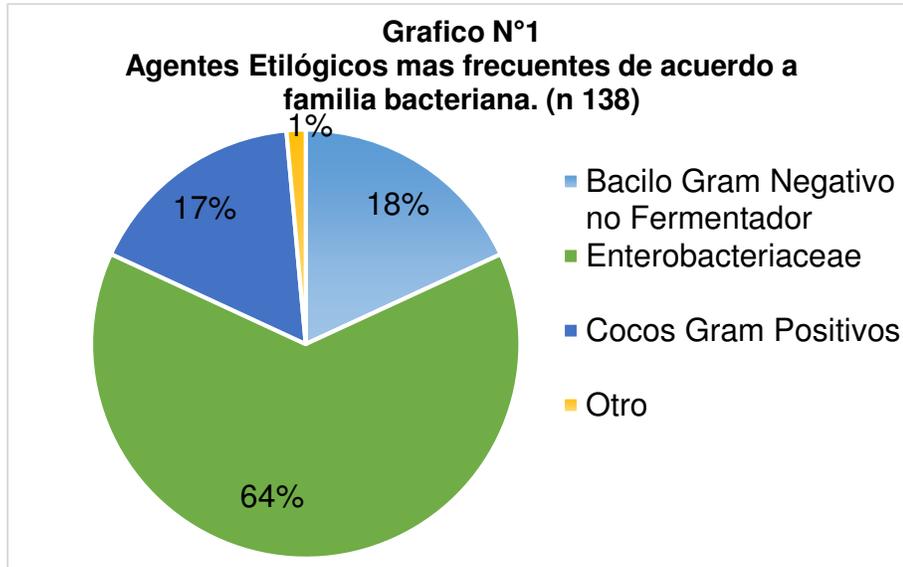
Para realizar el presente estudio, se solicitó permiso al jefe del departamento de Bacteriología del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia, en la cual se autorice la revisión de las bases de datos y libros de registro

La información fue recolectada en un periodo de 30 días, sin incluir los fines de semana, para lo cual se coordinará con el departamento quienes proporcionarán los libros de registro y acceso a base de datos Whonet. Estos datos fueron revisados por la investigadora. (Ver anexo N° 3)

Para la identificación y detección de mecanismos de resistencia se utilizaron las técnicas descritas en las normas CLSI 2013 y el manual de Bacteriología Médica 2004, difundido por Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia.

VIII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Objetivo 1: Caracterizar la etiología de las Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria neonatal durante el periodo de estudio.

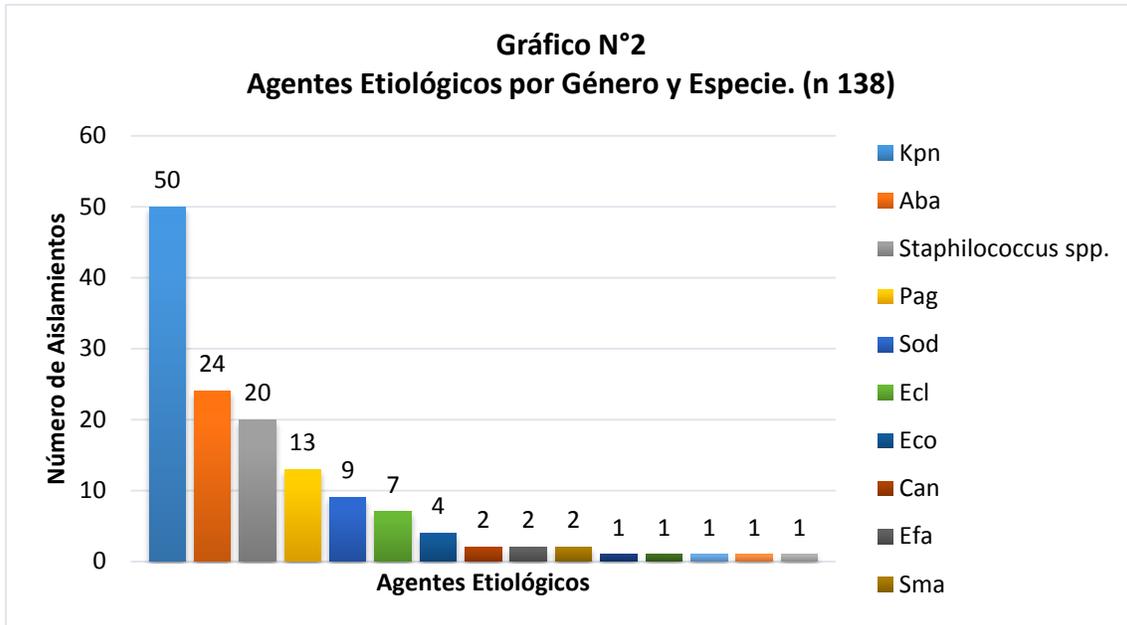


Fuente: Secundaria; Base de datos Whonet

De todos los hemocultivos recibidos en el Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia, procedentes de la sala de neonatología del hospital Alemán-Nicaragüense, durante el periodo de enero a diciembre del año 2014, se seleccionaron las 138 muestras que resultaron con cultivos positivo 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 88 (64%) aislamientos pertenecían a la familia de las Enterobacterias, 25 (18%) a bacilos Gram negativos no fermentadores y 23 (17%) cocos Gram positivos.

Estos resultados coinciden con los hallazgos de Useche y col. y Mendoza y col. En los que se encontró que las principales agentes predominantes fueron Bacterias Gram negativas como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, Del mismo modo los estudios de Lona y col. y Lahera y col. concluyeron que, de las muestras de hemocultivo analizadas, las bacterias más frecuentes fueron Enterobacterias y en segundo lugar los *Staphilococcus spp.*



Fuente: Secundaria; Base de datos Whonet

Una vez determinada la distribución por familias, se identificó el género y especie de cada una de las bacterias aisladas en los hemocultivos, la distribución de acuerdo a la frecuencia fue; 50 (36%) aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* 24 (17%), *Staphilococcus spp* 20 (14%) *Pantoea agglomerans* 13 (9%), *Serratia odorífera* 9 (7%), *Enterobacter cloacae* 7 (5%) y 4 (3%) aislamientos de *Escherichia coli*.

Los resultados obtenidos son consistentes con los estudios de Useche y col en que 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 *Escherihia coli* y *Staphilococcus spp*. Como las más frecuentes; Corrales y col. afirma en su estudio que la frecuencia de infección por bacilos Gram negativos en muestras analizadas es de 55% en las IAAS.

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

Tabla N°1					
Perfil de Resistencia de <i>Klebsiella pneumoniae</i>					
Antibiótico	Cepas testadas	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Ampicilina	49	100	0	0	90.9-100
Amikacina	40	87.5	0	12.5	72.4-95.3
Ceftazidime	50	84	0	16	70.3-92.4
Ceftriaxone	50	84	0	16	70.3-92.4
Cefepime	50	84	0	16	70.3-92.4
Gentamicina	48	83.3	0	16.7	69.2-92.0
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	42	83.3	2.4	14.3	68.0-92.5
Amoxicilina Acido Clavulanico	45	75.6	6.7	17.8	60.2-86.6
Chloramphenicol	48	66.7	0	33.3	51.5-79.2
Piperacilina/Tazobactam	50	50	14	36	35.7-64.3
Imipenem	50	48	0	52	33.9-62.4
Meropenem	50	48	0	52	33.9-62.4
Levofloxacin	43	18.6	2.3	79.1	8.9-33.9
Ciprofloxacina	50	16	4	80	7.6-29.7
Colistin	47	0	0	100	0.0-9.4

Fuente: Secundaria; Base de datos Whonet

Al analizar el perfil de resistencia de las 6 principales bacterias aisladas en los hemocultivos se encontró que para *Klebsiella pneumoniae* 100% fue resistente a Ampicilina, 87.% a Amikacina y 84% a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación como Ceftazidime (CAZ), Ceftriaxona (CRO) y Cefepime (FEP), 83% fueron resistentes a Amoxicilina con Ácido Clavulanico (AMC), 66% a Cloranfenicol (CHL) y 48% a los carbapenemes Imipenem y Meropenem (IMI y MEM), 100% sensible a Colistin (COL).

Tabla N°2					
Perfil de Resistencia de <i>Acinetobacter baumannii</i>					
Antibiótico	Cepas Testadas	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Ceftazidime	24	33.3	0	66.7	16.4-55.3
Amoxicillin/Clavulanic acid	13	30.8	15.4	53.8	10.4-61.1
Ciprofloxacin	23	30.4	0	69.6	14.0-53.0
Cefepime	24	29.2	0	70.8	13.5-51.3
Gentamicin	23	26.1	0	73.9	11.1-48.7
Piperacillin/Tazobactam	24	25	4.2	70.8	10.6-47.1
Amikacin	19	21.1	0	78.9	7.0-46.1
Imipenem	24	16.7	0	83.3	5.5-38.2
Meropenem	24	16.7	0	83.3	5.5-38.2
Ampicillin/Sulbactam	23	4.3	0	95.7	0.2-23.9
Minocycline	22	0	0	100	0.0-18.5

Fuente: Secundaria; Base de datos Whonet

Para *Acinetobacter baumannii* encontramos que el 33% de las cepas presentaban resistencia a CAZ, 30% a AMC y CIP, 29% fue resistente a FEP, IMI, MEM presentaron 17% de resistencia, al antibiótico que presentaron mayor sensibilidad fue a minociclina (MNO) con 100%.

Tabla N°3					
Perfil de Resistencia de <i>Pantoea agglomerans</i>					
Antibiótico	Cepas testadas	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	8	100	0	0	59.8-100
Ampicillin	13	92.3	0	7.7	62.1-99.6
Amoxicillin/Clavulanic acid	12	75	8.3	16.7	42.8-93.3
Piperacillin/Tazobactam	13	69.2	0	30.8	38.9-89.6
Ceftazidime	13	69.2	0	30.8	38.9-89.6
Ceftriaxone	13	69.2	0	30.8	38.9-89.6
Cefepime	13	69.2	0	30.8	38.9-89.6
Imipenem	13	69.2	0	30.8	38.9-89.6
Meropenem	13	69.2	0	30.8	38.9-89.6
Gentamicin	13	69.2	0	30.8	38.9-89.6
Amikacin	12	66.7	0	33.3	35.5-88.7
Ciprofloxacin	13	0	53.8	46.2	0.0-28.3
Levofloxacin	13	0	0	100	0.0-28.3
Colistin	11	0	0	100	0.0-32.1
Chloramphenicol	13	0	0	100	0.0-28.3

Fuente: Secundaria; Base de datos Whonet

El perfil de resistencia de *Pantoea agglomerans* refleja 100% de resistencia para Trimetroprim/Sulfametoxazol (SXT), 92% resistente a AMP, 75% a AMC, 69% resistente a cefalosporinas de 3ra y 4 generacion asi como a carbapenemes y Gentamicina presentando sensibilidad solamente a las quinolonas Ciprofloxacina (CIP) y Levofloxacina (LVX) y cloranfelicol (CHL).

Tabla N°4					
Perfil de Resistencia de <i>Staphylococcus spp.</i>					
Antibiótico	Cepas testadas	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Penicillin G	20	100	0	0	59.8-100
Oxacilina	20	100	0	0	59.8-100
Erythromycin	20	100	0	0	59.8-100
Tetracycline	6	100	0	0	51.7-100
Gentamicin	10	80	0	20	44.2-96.5
Clindamycin	20	71.4	0	28.6	30.2-94.9
Ciprofloxacin	20	50	0	50	9.2-90.8
Levofloxacin	20	25	12.5	62.5	4.5-64.4
Chloramphenicol	20	20	0	80	3.5-55.8
Minocycline	7	14.3	0	85.7	0.8-58.0
Vancomycin	20	0	0	100	0.0-34.5

Fuente: Secundaria; Base de datos Whonet

Staphylococcus spp. Presentó un 100% de resistencia a Penicilina (PEN), Oxacilina (OXA) y Eritromicina (ERY), 80% de resistencia a Gentamicina y 71.4 a Clindamicina (CLI). Presenta un 100% de sensibilidad a Vancomicina. (VAN).

Tabla N°5					
Perfil de Resistencia de <i>Serratia odorífera</i>					
Antibiótico	Cepas testadas	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Ampicillin	9	100	0	0	62.9-100
Amikacin	4	100	0	0	39.6-100
Gentamicin	8	100	0	0	59.8-100
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	8	100	0	0	59.8-100
Colistin	8	87.5	0	12.5	46.7-99.3
Amoxicillin/Clavulanic acid	6	50	33.3	16.7	13.9-86.1
Ceftazidime	9	33.3	0	66.7	9.0-69.1
Ceftriaxone	9	33.3	0	66.7	9.0-69.1
Cefepime	9	33.3	0	66.7	9.0-69.1
Aztreonam	4	25	0	75	1.3-78.1
Piperacillin/Tazobactam	9	11.1	0	88.9	0.6-49.3
Ciprofloxacin	9	11.1	0	88.9	0.6-49.3
Chloramphenicol	9	11.1	11.1	77.8	0.6-49.3
Imipenem	9	0	0	100	0.0-37.1
Meropenem	9	0	0	100	0.0-37.1
Levofloxacin	8	0	0	100	0.0-40.2

Fuente: Secundaria; Base de datos Whonet

Serratia odorífera expresó un 100% de resistencia a AMP, GEN, AMK y SXT, se registró un 88% de resistencia a COL, 50% a AMC y 33% a cefalosporinas de 3ra y 4 generación, presentando un 100% de sensibilidad a los carbapenemes y Sensibilidad disminuida a las quinolonas con 89% de sensibilidad a CIP y 100% para LVX.

Tabla N°6					
Perfil de Resistencia de <i>Enterobacter cloacae</i>					
Antibiótico	Cepas Testadas	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Ampicillin	7	100	0	0	56.1-100
Amoxicillin/Clavulanic acid	6	100	0	0	51.7-100
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	6	83.3	0	16.7	36.5-99.1
Amikacin	4	75	0	25	21.9-98.7
Ceftazidime	7	71.4	0	28.6	30.2-94.9
Ceftriaxone	7	71.4	0	28.6	30.2-94.9
Cefepime	7	71.4	0	28.6	30.2-94.9
Gentamicin	7	71.4	0	28.6	30.2-94.9
Chloramphenicol	7	71.4	0	28.6	30.2-94.9
Aztreonam	3	66.7	0	33.3	12.5-98.2
Ciprofloxacin	6	33.3	16.7	50	6.0-75.9
Levofloxacin	6	33.3	16.7	50	6.0-75.9
Colistin	6	16.7	0	83.3	0.9-63.5
Piperacillin/Tazobactam	7	14.3	0	85.7	0.8-58.0
Imipenem	7	14.3	0	85.7	0.8-58.0
Meropenem	7	14.3	0	85.7	0.8-58.0

Fuente: Secundaria; Base de datos Whonet

Enterobacter cloacae fue 100% resistente a AMP y AMC, 83% a SXT, 71% resistente a cefalosporinas y aminoglicosidos, 16% de estas expresaron resistencia a COL solamente el 50% fue sensible a las quinolonas y 86% a carbapenemes.

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.

Enterobacter spp. Y *Serratia spp.* Producen 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, sin embargo, a diferencia de *Enterobacter*, *Serratia* presenta resistencia intrínseca propia a polimixinas como Colistin.

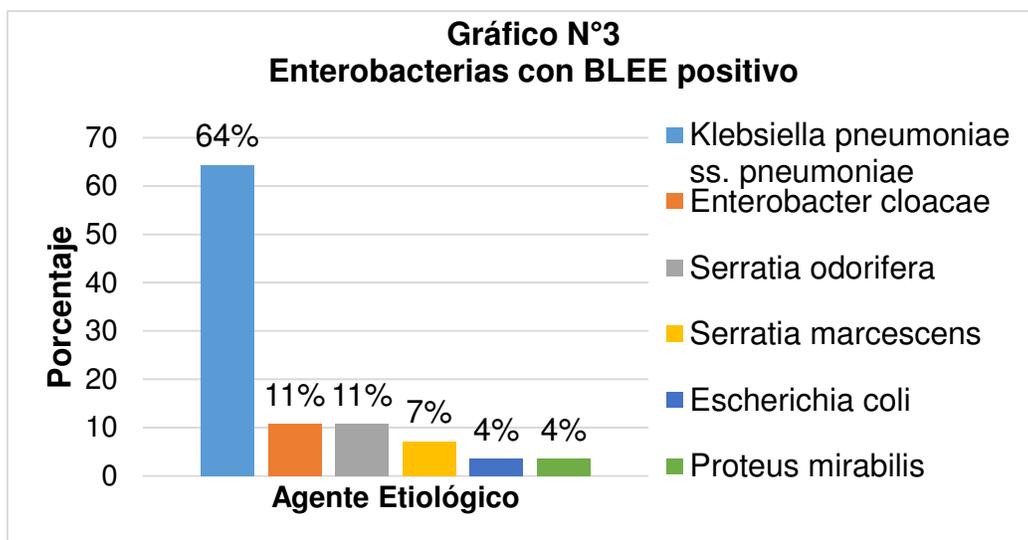
La resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación se debe a mecanismos de resistencias adquiridos por la enzima de Betalactamasa de espectro extendido, que le confiere resistencia a penicilinas, Cefalosporinas de 3ra y 4ta generación y monobactames. Dejando como opción terapéutica el uso de carbapenemes 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 *Klebsiellas* aisladas expresaron sensibilidad a los carbapenemes, los cuales son datos alarmantes pues demuestran el avance de la transmisión de los mecanismos de resistencia en bacterias colonizadoras de ambientes hospitalarios.

Del total de bacterias aisladas 99% de las enterobacterias 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 por medio de sinergismo in vitro.

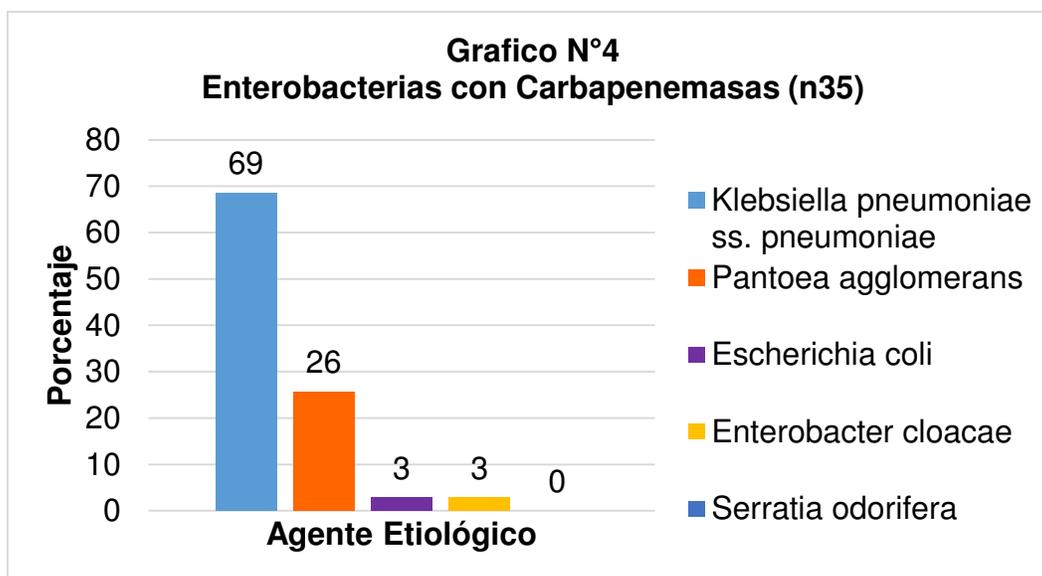
Del total de enterobacterias analizadas, 28 (32%) de estas presentaron positividad para BLEE.



Fuente: Secundaria; Base de datos Whonet

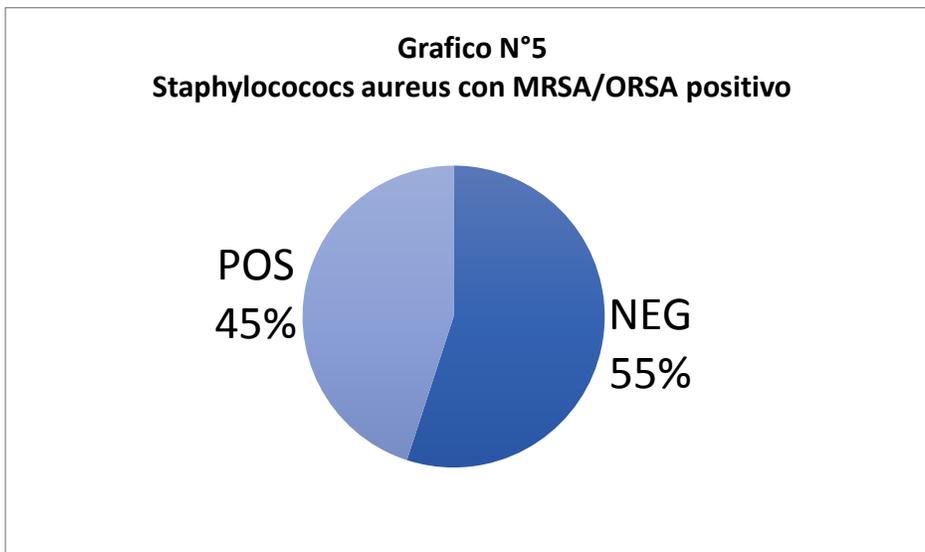
Dentro de estas el 64% (18) fueron *Klebsiella pneumoniae*, 11% (3) *Enterobacter cloacae* y *Serratia odorifera*. Estos resultados son cercanos a los obtenidos por Lona y col. en el que el 40% de las enterobacterias portaban BLEE. La disminución de la detección de este mecanismo se debe probablemente 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. La detección de este mecanismo es de gran importancia al momento de redactar el informe de laboratorio. (Fernández, 2008)(Galas, 2000).



Fuente: Secundaria; Base de datos Whonet

35 (40%) cepas dentro de las enterobacterias aisladas y 4 (17%) de *Acinetobacter baumannii* presentaron positividad in vitro para la presencia de la enzima carbapenemasa. Estas enzimas son capaces de hidrolizar los carbapenemes 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)(Galas, 2000).



Fuente: Secundaria; Base de datos Whonet

Con respecto a *Staphylococcus spp.* De 20 aislamientos, el 45% fue positivo para meticilino resistencia lo que confiere resistencia a Blactámicos, resultados que coinciden con los encontrados por Lahera y col. en el que el total de *Staphylococcus* aislados fueron resistentes a penicilina y oxacilina.

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 del CNDR, fueron mayormente bacterias Gram Negativas, de la familia de Enterobacterias. La bacteria más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae* y en segundo lugar *Acinetobacter spp.* Otras bacterias encontradas con frecuencia fueron *Staphylococcus spp.*, *Pantoea agglomerans*, *Serratia odorífera* y *Enterobacter cloacae*.
2. Al analizar los patrones de resistencia, dentro de las enterobacterias predominantes, presentan resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, ampicilina, inhibidores betalactámicos, quinolonas y cloranfenicol y trimetoprim sulfametoxazole. En *Klebsiella pneumoniae*, *Pantoea agglomerans*, se encontraron altos niveles de resistencia a carbapenemes, en estos casos presentaban alta sensibilidad a colistina. *Acinetobacter baumannii* expresó altos niveles de resistencia a betalactámicos y aminoglucosidos, la principal opción terapéutica en este caso fue minociclina en las cuales se encontraron altos niveles de sensibilidad. *Staphylococcus spp.* Expresó altos niveles de resistencia a betalactámicos como penicilina y oxacilina, aminoglucosidos, macrólidos y lincosamidas, sin embargo, no se detectó resistencia o sensibilidad intermedia a vancomicina.
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*, *Enterobacter cloacae* y *Serratia odorífera*. La producción de enzimas carbapenemasas fue detectada en al menos la mitad de las enterobacterias aisladas y en *Acinetobacter spp.* La clasificación de esta enzima no fue realizada en este estudio.

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. Sobre todo 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 Normación de Insumos Médicos y Farmacias.

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.

A la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

1. Divulgar la información del presente estudio con fines educativos.
2. 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 Angel. (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 intervencion de precauciones de contacto sobre la infeccion intrahospitalaria en una unidad neonatal*. Universidad del Rosario, Fundacion Cardioinfantil. Bogotá: Universidad del Rosario.
4. Espino., M. (2008). *Resistencia bacteriana: sinergismo in vitro y eficacia clinica del tratamiento antimicrobiano en neonatos septicos*. Escuela Latinoamericana de Medicina, Departamento de Agentes Biológicos. La Habana: Escuela Latinoamericana de Medicina.
5. Fernandez Colomer, B., & Lopez Sastre, J. (2008). Sepsis del Recien Nacido. *Protocolos de Diagnostico Terapeutico de AEP- Nenoanto* , 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. (2006). 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: Caracterizar la etiología de la IAAS 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>Genero y Especie de microorganismo aislado</p> <p>Genero: 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 si.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enterobacterias 2. Bacilos Gram negativos no fermentadores 3. Gram positivas 4. Otros. 	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	Porcentajes de sensibilidad y/o resistencia a los antibióticos en estudio. (AMP, CRO; CAZ; FEP; IMI, MEM, TZP, GEN, AMK, CIP, LVX, COL, PEN, VAN, CLI, ERY)	Mecanismos permanentes determinados genéticamente o adquiridos que se relacionan con el incremento de dosis del antibiótico.	1. % de sensibilidad 2. % de intermedio 3. % de resistencia	cuantitativa continua

Objetivo 3: Categorizar son los principales mecanismos de resistencia de los agentes etiológicos por medio de sinergismo *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.	<ol style="list-style-type: none"> 1. BLEE 2. Carbapenemasas. 3. Meticilino Resistencia (en SAU)	Nominal

ANEXO 2: Tablas de Gráficos.

Tabla 7 Agentes Etiológicos más frecuentes de acuerdo a familia bacteriana.		
		*Gráfico 1
Microorganismo	Número de aislamientos	Porcentaje
Bacilo Gram Negativo no fermentador	25	18.1%
Enterobacteria	88	63.8%
Coco Gram positivo	23	16.7%
Otro	2	1.4%
Total	138	100%

Fuente: Secundaria; Base de datos Whonet

Tabla 8 Agentes Etiológicos según género y especie.		
		*Gráfico 2
Agente Etiológico	Número	Porcentaje
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	50	36.2%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	24	17.4%
<i>Staphylococcus spp.</i>	20	14.5%
<i>Pantoea agglomerans</i>	13	9.4%
<i>Serratia odorifera</i>	9	6.5%
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	5.1%
<i>Escherichia coli</i>	4	2.9%
<i>Candidas spp</i>	2	1.4%
<i>Enterococcus spp.</i>	2	1.4%
<i>Serratia marcescens</i>	2	1.4%
<i>Cronobacter sakasakii</i>	1	0.7%
<i>Escherichia hermanii</i>	1	0.7%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0.7%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0.7%
<i>Streptococcus viridans</i>	1	0.7%
Total	138	100%

Fuente: Secundaria; Base de datos Whonet

Tabla 9		
Microorganismos Gram positivos más frecuentes		
*Gráfico 3		
Agente Etiológico	Número	Porcentaje
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	8.69%
<i>Staphylococcus aureus ss. Aureus</i>	9	39.13%
<i>Staphylococcus, coagulase negative</i>	11	47.82%
<i>Streptococcus viridans, alpha-hem.</i>	1	4.34%
Total	23	100%

Fuente: Secundaria; Base de datos Whonet

Tabla 10		
Enterobacterias con BLEE positivo		
*Gráfico 4		
Agente Etiológico	Número	Porcentaje
<i>Klebsiella pneumoniae ss. Pneumoniae</i>	18	64%
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	11%
<i>Serratia odorífera</i>	3	11%
<i>Serratia marcescens</i>	2	7%
<i>Escherichia coli</i>	1	4%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	4%
Total	28	100%

Fuente: Secundaria; Base de datos Whonet

Tabla 11		
Enterobacterias portadoras de Carbapenemasa		
*Gráfico 5		
Agente Etiológico	Número	Porcentaje
<i>Klebsiella pneumoniae ss. Pneumoniae</i>	24	69%
<i>Pantoea agglomerans</i>	9	26%
<i>Escherichia coli</i>	1	3%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	3%
<i>Serratia odorífera</i>	0	0%
Total	35	100%

Fuente: Secundaria; Base de datos Whonet

Anexo 3:

Programa de Recolección de datos Whonet 5.6

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

Origin	Human		
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	All antibiotics		
<input type="radio"/> Disk <input type="radio"/> MIC <input type="radio"/> Etest			
Other			
Comment	<input type="text"/>		

Save isolate

View database

BacTrack summary

Print

Exit

Caliper Clear

Identification number

PATIENT_ID

Maximum: 12 characters

Anexo 4:

Hoja de Emisión de Resultados / Instrumento para Recolección de Información.

MINISTERIO DE SALUD CENTRO NACIONAL DE DIAGNOSTICO Y REFERENCIA DEPARTAMENTO DE BACTERIOLOGIA Correo: bacteriologia@minsa.gob.ni Teléfono: 22897723			
Número de identificación = _____	Número de la muestra = _____		
Nombre = _____	Tipo de muestra = Sangre		
Apellido = _____	Sexo = m		
Localización = _____	Edad = _____		
Sala = _____			
Fecha toma de la muestra = 8-Jun-2016			
Microorganismo = Escherichia coli			
Ampicilina	R	Trimetoprima/Sulfametoxazol	R
Amicacina	R	Gentamicina	R
Ceftriaxona	R	Ceftazidima	R
Cefotaxima	R	Cefaclor	R
Serotipo	_____		
Resultado	_____		
Comentario	_____		
Orina, conteo de colonia	_____		
Frotis directo	_____		
Frotis del cultivo	_____		
Observación	_____		
Sitio de infección	_____		
Prueba de aminos	_____		
Examen al fresco	_____		
Celulas pistas	_____		
Mobiluncus spp.	_____		
Flora Lactobacilar	_____		
Sitio de la muestra	_____		
Terapia antibiótica previa	_____		
Analista	_____		

Anexo 5:

Autorización para utilizar base de datos del Dpto de Bacteriología CNDR



Gobierno de Reconciliación
y Unidad Nacional

El Pueblo, Presidente!



Managua, junio del 2016

A quien concierne:

Por medio de la presente se autoriza a la Lic. Fania Kadiria Pérez Mendoza, a utilizar base de datos del sistema WHONET, sobre muestras de hemocultivos, precedentes de la sala de Neonatología, del Hospital Alemán-Nicaraguense; analizadas en el Departamento de Bacteriología, del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia.

Estos datos serán utilizados, única y exclusivamente para el estudio *"Patrones de resistencia antimicrobiana en pacientes de neonato del Hospital Alemán-Nicaraguense, del periodo de enero – diciembre 2014"*. Dicho estudio se realizara para optar al título de Máster en Salud Pública.

Todos los datos recolectados serán resguardados de personas ajenas al estudio, y los resultados obtenidos serán presentados con motivos académicos, de forma ética y científica.

Sin más que agregar, me despido

Atentamente,


Lic. Marcia Garcia Rener

Responsable Dpto. Bacteriología CNDR



CRISTIANA, SOCIALISTA, SOLIDARIA!

CENTRO NACIONAL DE DIAGNOSTICO Y REFERENCIA-MINISTERIO DE SALUD
Complejo Nacional de Salud "Dra. Concepción Palacios"
Tel: PBX (505) 22-894700, Apartado Postal 107. www.minsa.gob.ni
CNDR/MINSA: 22-894604 Ext 16; 22-897723. Apartado Postal 2900
Correo Electrónico: dir-cndr@minsa.gob.ni
