

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
UNAN-LEÓN**



**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA**

**TEMA:**

**Resistencia bacteriana in Vitro a los antimicrobianos en pacientes con procesos infecciosos ingresados en el Hospital San Juan de Dios- Estelí durante el período comprendido Abril-Noviembre 2004.**

**AUTORA:**

**BR. YORLIN CAROLINA MORENO MARÍN**

**TUTORA:**

**DRA. MERCEDES CÁCERES S. PhD**  
**Profesor Titular de Enfermedades Infecciosas**  
**Facultad de ciencias Médicas.**  
**UNAN –LEÓN.**

*"A LA LIBERTAD POR LA UNIVERSIDAD"*

**León, Septiembre 2006**

## *AGRADECIMIENTO*

*Agradezco a todas las personas que contribuyeron con la realización de este trabajo investigativo.*

*A Dra. Mercedes Cáceres salina quien con su profesionalismo, alta calidad científica e incondicional orientación permanente y continua, fue la piedra angular de este logro.*

*Lic. Oscar Arbizu por su por su incondicional colaboración para la realización de este trabajo.*

*Lic. Walter Gadea por su valioso apoyo que fue de gran ayuda para la culminación de este trabajo.*

*Dr. Stefan Peter Welb por su amistad, confianza, colaboración y apoyo que me ha brindado..*

*Dra Jovania Molina Alaniz colaborar y apoyar en el transcurso del estudio.*

## DEDICATORIA

*A DIOS por ser el eje principal de mi vida, brindarme la sabiduría, el conocimiento e inteligencia para culminar uno de mis sueños.*

*A mis Padres Lic. Rosa Olivia Moreno Marín y Sr. José Rene Úbeda Valdivia quien con su cariño y paciencia me acompañaron en los momentos más difíciles, y por enseñarme los principios y valores morales que son los pilares fundamentales para mi formación profesional.*

*A mi futuro esposo Abel Isaac Morazán Sobalvarro por su amor, apoyo y confianza incondicional que me a brindado en el transcurso de mi vida.*

*A mi hermana Ing. Keyling Giovanni Moreno Marín por apoyarme siempre, estar a mí lado, dándome fortaleza para seguir adelante..*



*PARA SER MÉDICO SE REQUIERE:  
UNA SENSIBILIDAD EXQUISITA,  
UNA GRAN CAPACIDAD INTELECTUAL  
Y UNA MORAL A TODA PRUEBA.*

## RESUMEN

El aumento de la resistencia bacteriana en los hospitales es un hecho evidente que ha sido reportado en Nicaragua y resto del mundo, pero el personal médico no siempre ha tenido una clara comprensión de este fenómeno y del papel modulador que sobre él tiene la aplicación de una correcta política de uso de los antibióticos. Para contribuir al conocimiento y toma de decisiones ante este problema nos propusimos, estudiar los agentes causales de los más comunes procesos infecciosos, el perfil de resistencia antimicrobiana y la relación del uso de antibióticos. El estudio incluyó 110 pacientes ingresados en el Hospital San Juan de Dios de Estelí, durante el año 2004. Las bacterias fueron aisladas e identificadas utilizando métodos de rutina, Kirby Bauer se utilizó para determinación *in vitro* de resistencia antimicrobiana y producción de Betalactamasa.

Los diagnósticos Clínicos más frecuentes fueron: Absceso, Herida quirúrgica infectada, infecciones de la piel, sepsis, infección urinaria. De las 110 muestras obtenidas se aislaron: *Pseudomonas aeruginosa* (37.33%), *Stafilococcus aureus* (27.25%), *E. coli* (17.15%), *Enterobacter spp* (14.13%), *Klebsiella spp.* (2.2%) y *Serratias spp.* (2.2%). *Pseudomona aeruginosa* fue resistente a Ampicilina+sulbactam (90.9%), Kanamicina (82.4%), Amoxicilina+ ácido clavulámico (79.2%) y cloranfenicol (63.2%), *Stafilococcus aureus* a penicilina (89%), Eritromicina (26%), Gentamicina y Oxacilina en (11%) respectivamente, no se encontró ninguna cepa de *Stafilococcus* resistente a vancomicina. El perfil de *E. Coli* a trimetoprima/ sulfametoxazol (66.7%) y Ampicilina+ sulbactam (66.7%), Gentamicina (45%). La mayoría de cepas Gram negativas fueron multirresistentes y productoras de Betalactamasa. Se observó una relación directamente proporcional entre la resistencia a los antibióticos y uso previo de antibiótico, se determinó la prolongación de la estancia hospitalaria en pacientes colonizados con cepas multirresistentes. Todas las cepas incluidas en el estudio fueron reconfirmadas en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN-León.

# INDICE

	Pág.
I. Introducción.....	1
II. Antecedentes.....	2
III. Justificación.....	5
IV. Planteamiento del problema.....	6
V. Objetivos.....	7
VI. Marco Teórico.....	8
VII. Diseño metodológico.....	22
VIII. Resultados.....	25
IX. Discusión.....	34
X. Conclusión.....	39
XI. Recomendaciones.....	40
XII. Bibliografía.....	41
XIII. Anexos.....	44



## INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana es un importante problema de salud pública que afecta a la mayoría de los países del mundo. El incremento del uso de antibióticos, su mal uso y otros factores han dado lugar en las últimas décadas a la emergencia de resistencia antimicrobiana entre diversos microorganismos. (1)

La OMS/OPS comparte la creciente preocupación de la comunidad científica y Médica con respecto al desarrollo de la resistencia antimicrobiana debido al uso excesivo de antimicrobianos tanto en humanos como en animales. (2)

La resistencia a los antimicrobianos está teniendo un impacto negativo en la lucha contra la tuberculosis, malaria, cólera, diarreas y neumonías, enfermedades que juntas constituyen la causa de muerte de más de 10 millones de personas anualmente en el mundo. (1)

La naturaleza global de la resistencia antimicrobiana necesita una respuesta global, debido al mal uso o abuso de los agentes antimicrobianos ha agudizado el problema, al agregar presiones de selección a las poblaciones de microbios que favorecen la mutación a la resistencia antibiótica. Esto incluye prescripciones inapropiadas de prolifácticos antimicrobianos y/o tratamiento de infecciones bacterianas, de parte de los médicos, pacientes que no cumplen los regímenes antimicrobianos y la disponibilidad de agentes antimicrobianos sin prescripción, en los países en desarrollo. (3)

Los principales problemas asociados a la resistencia antimicrobiana tienen que ser revisados, es necesario persuadir a los que toman las decisiones a nivel Nacional e Internacional de la importancia del tema. Solo con una estrategia adecuada y una acción colectiva se puede prevenir la morbilidad y mortalidad asociada a la resistencia en todos los países. (3,4)



## **ANTECEDENTES**

El problema de la resistencia antimicrobiana no es un fenómeno nuevo, al principio surge como una curiosidad científica y luego una amenaza creciente para todos, independientemente de la edad, sexo y nivel socioeconómico. (1)

El tratamiento antibiótico ha jugado un papel muy importante en el manejo de las infecciones desde el siglo XX. (6) Desde el descubrimiento de la penicilina en 1920 y su disponibilidad para el uso clínico en la década del 40 muchos nuevos antimicrobianos aparecen todo los años para su uso clínico, mientras que este gran número de antibióticos, permite una gran flexibilidad al Médico en el uso de drogas, pero también exige un mayor conocimiento y experiencia para su uso adecuado.(6)

Reconociendo el potencial de las consecuencias serias de resistencia antimicrobiana, sociedades médicas, los proyectos de salud y aseguradores, así como agencias locales, estatales y federales de gobierno, han conducido la educación y campañas de medios de comunicación, para mejorar el empleo de antimicrobianos, con la intención de reducir la presión evolutiva hacia la proliferación de patógenos resistentes y transferencia de mecanismos de resistencia. (7, 8)

En hospitales de Estado Unidos, gastos anuales estimados asociados con la resistencia de antibiótico se extienden de 100 millones de dólares a 30 mil millones de dólares. Cada año casi 2 millones de pacientes en hospitales americanos adquieren una infección nosocomial y más del 70 % de los patógenos causantes son resistentes a más de un antibiótico comúnmente usado en el tratamiento. (12) Más del 50 % de *Staphylococcus aureus* aislados en unidades de cuidado intensivo (ICUs) son resistente a meticilina, oxacilina; el 25 % de enterococos aislados son resistente a vancomicina; y el 87 % de *staphylococcus coagulase-negativo* es resistente a meticilina. (13)



Un incremento de bacilos Gram Negativos resistentes a antibiótico también ha sido reportado, con la incidencia más alta en *Pseudomonas aeruginosa*. (14). En un 40% todas las infecciones nosocomiales en EEUU se le atribuye al *estafilococcus aureus* Meticilina- resistente. (15)

En el hospital de la universidad de Paris encontró que el personal sanitario mal adherido a prácticas control de infección se aisló bacterias multi-resistentes debido a la deficiencia en el cumplimiento de lavado de manos, uso inapropiado de guante y el no empleo de vestidos (gabachas), la transferencia de paciente entre unidades y entre hospitales pueden intensificar un brote de bacterias resistente. (7)

Un estudio de factores de riesgo para la colonización de bacteria productoras de betalactamasas como *E. coli* y *klebsiella* encontró que la duración de hospitalización era el único factor de riesgo independiente para la colonización con estos organismos. (7,8). También fue notado que una proporción grande de pacientes colonizados había sido admitida de otra institución de asistencia médica, esta transmisión inter-hospital de bacterias resistentes fue demostrada en un estudio de 15 hospitales en Brooklyn, New York (17).

La transmisión de resistencia de betalactamasas de espectro extendido no ocurre únicamente por la migración de una reproducción sola. Una revisión de 74 estudios publicados demostró la concordancia significativa de factores de riesgos a través de organismos multiresistentes como *estafilococcus aureus*, *enterococos* vancomicina resistentes (14). La edad avanzada y la transferencia interinstitucional de pacientes sobre todo en clínica de ancianos eran dos de los factores de riesgos principales que predijeron colonización de infecciones nosocomiales y de organismos multiresistentes.

En Nicaragua (1999), muestra el patrón de resistencia de bacterias aerobias y anaerobias de infecciones mixtas los frecuentes aislados fueron: *bacteroides*



*fragilis* con el 56%,28%, y 25% de resistencia a ampicilina, cefoxitin y clindamicina. (5)

En el Hospital Regional San Juan de Dios- Estelí, se han realizados dos estudios sobre el perfil de resistencia antimicrobiana de bacterias anaerobias aisladas en pacientes hospitalizados encontrando las especies mas frecuente aisladas fueron: *E. coli*, *staphylococcus spp.* y *pseudomona*, los antimicrobianos de menor efectividad fueron: trimetropin sulfa, gentamicina, cloranfenicol para *E. coli*, penicilina, meticilina y eritromicina para *staphylococcus spp.* Cloranfenicol, gentamicina y ceftriaxone para *pseudomona spp.* (12)

Es por ello la importancia de la realización de este estudio para continuar contribuyendo al conocimiento científico y las modificaciones de normas y manejo en cada servicio hospitalario, ya que los productos antimicrobianos han llegado a todos y mientras tanto los microbios continúan evolucionado y adaptándose a su medio ambiente, como siempre lo han hecho, agregando resistencia antimicrobiana a su proceso evolutivo.



## **JUSTIFICACIÓN**

El surgimiento de la resistencia antimicrobiana a diversos antibióticos se ha convertido en un problema mundial y ocupa gran interés en el campo de la salud pública, puesto que la resistencia bacteriana tiene un efecto obvio en el tratamiento del paciente de manera individual.

La generación de resultados en los análisis de susceptibilidad antimicrobiana en los hospitales, es una de las funciones más importante de los laboratorios clínicos (Microbiología) en los hospitales, ya que influye de manera directa en la decisión que toma el facultativo (Médico) en el manejo directo de entidad clínica del paciente.

En Nicaragua contamos con estudios que reflejan la magnitud del problema de la resistencia antimicrobiana, pero el empleo juicioso de los antimicrobianos es la clave a la prevención a la aparición de la resistencia, así como la puesta en práctica de programas de control de infección comprensivos. Los clínicos también tienen que ser conscientes del patógeno que es el principal responsable tanto de infecciones adquiridas en la comunidad como las nosocomiales.

Realizando estudios de vigilancia de resistencia antimicrobiana en los diferentes hospitales del país, es de gran utilidad para contribuir a la modificación de protocolos de manejos antimicrobianos en cada servicio, basados en los resultados del mismo hospital. Con este estudio nos propusimos estudiar los agentes causales de los procesos infecciosos más comunes, el perfil de resistencia bacteriana y relación del uso de antibióticos previo a la toma de muestra biológica para así dar pautas para cambios pertinentes.



## **PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA**

De acuerdo a lo anteriormente planteado se propuso la siguiente pregunta del estudio.

¿Cuál es el perfil de resistencia antimicrobiana de bacterias causantes de procesos infecciosos y que relación existe con el uso de antibióticos en pacientes ingresados en el Hospital San Juan de Dios-Estelí?



## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Conocer la relación entre uso de antibiótico, resistencia antimicrobiana en bacterias patógenas aisladas en procesos infecciosos de pacientes ingresados en el Hospital Regional San Juan Dios Estelí en el período comprendido Abril – Noviembre 2004

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determinar cuales son los agentes bacterianos involucrados en los procesos infecciosos más comunes de pacientes hospitalizados en el Hospital San Juan de Dios- Estelí.
- Estudiar el perfil de resistencia antimicrobiana y la capacidad de producir betalactamasa en bacterias Gram negativas y Gram positivas aisladas de pacientes incluidos en el estudio.
- Relacionar según proceso clínico el uso de antibióticos y la presencia de bacterias Gram negativas y Gram positivas resistentes a los antimicrobianos más comúnmente utilizados.



## MARCO TEÓRICO

El surgimiento de la resistencia bacteriana a diversos antibióticos se ha convertido en un problema mundial y ocupa un interés en el campo de la salud, puesto que la resistencia bacteriana tiene un efecto obvio en el tratamiento individual del paciente. (1)

La resistencia antimicrobiana aparece junto a la introducción de los antimicrobianos, para combatir las enfermedades infecciosas. En el transcurso de los años, el uso aumentado y masivo de antimicrobianos en el hombre, animales, peces y en la agricultura, ha transformado este fenómeno en un problema creciente, que involucra cada día mayor número de cepas, nuevas especies y nuevos mecanismos (1)

La resistencia no es un fenómeno nuevo, al principio se reconoció como una curiosidad científica y luego como una amenaza a la eficacia del tratamiento. Sin embargo, el desarrollo de nuevas familias de antimicrobianos en década de 1950 - 1960 y luego las modificaciones de estas moléculas en los años 60 y 80 nos indujeron a creer que siempre podíamos adelantarnos a los patógenos, la Organización Mundial de la Salud dice que la falta de controles eficaces de la venta y uso de los antimicrobianos es una de las causas principales de la resistencia, que no deja de aumentar. (1)

La antibióticoterapia esta destinada al tratamiento de pacientes con síntomas y signos de infección. Su uso adecuado requiere de la recolección de la información sobre el paciente y su contexto, incluyendo edad, sexo, coexistencia de otra enfermedad, historia de hipersensibilidad a antibióticos, condiciones de función hepática y renal, estado inmunológico, coagulopatías, hospitalizaciones previas, uso previo de antibióticos, perfil de susceptibilidad de organismo y la prevalencia local de agente etiológicos para los diferentes tipo de infección.



La antibioterapia puede ser iniciada empíricamente y luego modificada por el resultado del examen bacteriológico. En cualquier circunstancia, el antibiótico seleccionado debe ser eficaz y seguro. Aunque el aislamiento del agente etiológico es beneficioso, pues facilita la elección del tratamiento específico más adecuado, no siempre es posible. Este aislamiento debe ser la regla en los casos de infección hospitalaria y en infecciones comunitarias graves.

La interpretación de los datos de laboratorio debe considerar el cuadro clínico, ya que los hallazgos pueden deberse a una colonización y no a una infección. La identificación de los agentes etiológicos puede obviarse cuando existan pruebas de que la infección es a causa de un determinado microorganismo y que la vigilancia antimicrobiana local indique que el mismo es susceptible a un determinado antibiótico. Por otra parte no todas las infecciones justifican el tratamiento antibiótico.

El uso apropiado de antimicrobianos en unidades de salud requiere que en las mismas exista un comité de control de infecciones intrahospitalarias y un comité de farmacoterapeutas. Ambos deben ser responsables de normatizar el uso de los antimicrobianos de acuerdo a criterios definidos, la experiencia de uso local y la evidencia disponible. Así mismo deben monitorear y controlar la prescripción, particularmente de los medicamentos de reciente generación.

El estudio del comportamiento de las bacterias frente a los antimicrobianos *in vitro*, se hace hoy cada vez más importante, ya que somos incapaces de predecir la respuesta que ellas tendrán frente al antimicrobiano que queremos indicar.

Las bacterias son particularmente eficientes en aumentar los efectos de la resistencia, no sólo por su habilidad de multiplicarse rápidamente, sino también por su capacidad de transferir genes de resistencia a otras cepas o especies.



Las bacterias resistentes son capaces de diseminarse fácilmente entre las personas, y particularmente, en ambientes donde el uso elevado de antimicrobianos y la presencia de pacientes debilitados y susceptibles juntos (hospitales), hacen que la diseminación sea un fenómeno común.

El enorme aumento de los viajes internacionales expone a los individuos a cepas resistentes de otras regiones y así, la diseminación de la resistencia se transforma en un problema mundial. El aumento creciente de resistencia en el extranjero como en nuestro medio, hace que la vigilancia de la resistencia antimicrobiana sea un pilar fundamental para orientar el manejo de los pacientes.

Los agentes antimicrobianos son elementos críticos del nuevo armamento de la medicina moderna contra las enfermedades infecciosas. El consumo de antibióticos tiene un costo mayor de siete billones de dólares anualmente en Estados Unidos, de los cuales cuatro billones dólares son usados para tratamiento antimicrobiano de infecciones nosocomiales debidas a bacterias resistentes.

Contrario a esta situación tres cuartas partes del mundo tal como la población de África el medio este, América Latina y Asia consumen solamente el 20% de los antimicrobianos utilizado en el mundo, sin embargo los rangos de resistencia en estas áreas del mundo son sumamente altos.

Hay cuatro elementos importantes en el problema de la resistencia en países en vías de desarrollo: Infección, farmacéutico, paciente y el médico. La mayor parte de la población en estas áreas del mundo vive en condiciones higiénico sanitarias y nutricionales deplorable por tanto viven en un mundo en donde las enfermedades infecciosas son un verdadero problema de salud publica. La carencia al acceso a los servicios de atención primaria y la automedicación de antibióticos son situaciones comunes.



Desde el punto de vista médico, el corto tiempo de que se dispone para la atención de los pacientes, la falta de laboratorios y técnicas radiológicas, además de la presión del paciente para prescribirle antibióticos, da como resultado la prescripción inapropiada, otro factor que contribuye es la prescripción de antibióticos por parte de los farmacéuticos. La falta de regulaciones efectivas sobre la producción de antibióticos resulta en combinaciones irracionales y bajas concentraciones de los principios activos del fármaco.

**ANTIBIÓTICOS:** Los antibióticos o agentes antimicrobianos son sustancias químicas producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomices) o pueden ser sustancias sintéticas o semisintéticas que suprimen el crecimiento de otros microorganismos, pudiendo producir su destrucción.

La elección de uno u otro antibiótico en el tratamiento de una infección depende del microorganismo (obtenido por cultivo o supuesto por la experiencia), de la sensibilidad del microorganismo (obtenida por un antibiograma o supuesta por la experiencia)

La gravedad de la enfermedad, la toxicidad, los antecedentes de alergia del paciente y el costo; en infecciones graves puede ser necesario combinar varios antibióticos.

### **PRINCIPIOS GENERALES DE LA TERAPÉUTICA DE LOS ANTIBIÓTICOS**

1. Administrar el antibiótico únicamente cuando este indicado.
2. Administrar antibióticos con toxicidad selectiva. Este término implica que el medicamento es dañino para el microorganismo pero no lo es para el huésped.
3. Que el antibiótico sea capaz de concentrarse en el sitio de la infección.
4. Para el tratamiento de una infección establecida cuyo germen causal se desconoce.



5. Para el tratamiento de una infección establecida cuyo germen causal y susceptibilidad es conocida por medio de cultivo y antibiograma.
6. Como profiláctico para evitar el desarrollo de una infección en un paciente de alto riesgo.
7. Como combinación de dos antimicrobianos para impedir el desarrollo de resistencia bacteriana o para obtener un efecto sinérgico. (14)

### **INDICACIONES PARA EL USO CLÍNICO DE COMBINACIONES DE AGENTES ANTIMICROBIANOS**

- Infecciones bacterianas mixtas (abscesos intraabdominales, hepático, cerebral, infecciones de vías genitales).
- Tratamiento de infecciones graves en el que se desconoce la causa específica (tratamiento empírico de infecciones).
- Intensificación de la actividad antibacteriana en el tratamiento de las infecciones específicas (tratamiento de endocarditis).
- Prevención de la aparición de microorganismos resistentes (tuberculosis). (14)

### **MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS**

Para comprender los mecanismos por los que los genes capacitan a las bacterias para resistir el ataque de un antibiótico, puede ser útil conocer la naturaleza de los antibióticos y los daños que ocasionan en estos microorganismos. Con independencia de su actividad específica, los antibióticos inhiben el crecimiento bacteriano y dan la oportunidad al sistema inmunitario de destruir los gérmenes que quedan. Penetran en las bacterias y frenan su proliferación al interferir en la producción de componentes necesarios para la formación de nuevas bacterias:

- Agentes que inhiben la síntesis de la pared celular (Penicilinas, Cefalosporinas).



- Agentes que actúan de forma indirecta sobre la membrana celular del microorganismo alterando la permeabilidad o el transporte activo de dicha membrana (Tobramicina).
- Agentes que afectan la función de los ribosomas para causar inhibición reversible de la síntesis proteica (Cloranfenicol, Tetraciclina, Eritromicina, Clindamicina).
- Medicamentos que afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos (Rifampicina, Quinolonas).
- Agentes antimetabolitos por inhibición competitiva de una enzima responsable de algún estudio del proceso sintético vital (Trimetropin, Sulfonamidas).
- Agentes análogos a los ácidos nucleicos (Aciclovir).

### **BASES GENÉTICA DE LA RESISTENCIA**

Una de las aplicaciones más interesantes de los avances realizados en las últimas décadas en el campo de la genética bacteriana ha sido comprender los mecanismos genéticos- moleculares de la resistencia a antibióticos, lo que está permitiendo un ataque más racional a este problema clínico. Una cepa bacteriana puede volverse resistente a un antibiótico por dos tipos principales de mecanismos:

1. Mutación en un gen cromosómico
2. Introducción de un plásmido R de resistencia.

Que depende además de la ubicación de los genes responsables de ella. 15 18 19.

### **SELECCIÓN DE MUTANTES RESISTENTE**

A través de experimentos que se han realizados anteriormente, quedo demostrado que lo único que hace antibiótico es seleccionar los mutantes resistentes espontáneos que surge en la población independientemente de la presencia del agente selectivo.



Esta es precisamente la base genética del surgimiento de ciertas cepas patógenas resistente a antibióticos: el fármaco inhibe o mata las bacterias silvestres sensibles, pero no afecta a los pocos individuos que por mutación espontánea hallan adquirido un alelo resistente, estos individuos se multiplican, de modo que al final son los más prevalentes.

## **MECANISMOS DE RESISTENCIA**

**Transducción:** El plásmido de DNA es encerrado en un virus bacteriano y transferido por el virus a otra bacteria de una misma especie. Ejemplo: El plásmido que porta en gen para la producción de beta-lactamasa puede transferirse a un staphylococcus resistente a la penicilina, a uno que sea sensible al medicamento, si es transmitido por algún bacteriófago adecuado. Una transducción semejante ocurre en las salmonellas.

**Transformación:** El DNA desnudo pasa de una célula, a una especie de otra célula, alterando por lo tanto, su genotipo. Esto puede ocurrir a través de la manipulación del laboratorio.

**Conjugación:** Ocurre una transferencia unilateral de material entre las bacterias del mismo género o de diferente, durante el proceso de conjugación, esta transferencia es mediada por un factor de fertilidad (f) la que resulta en la extensión de pelos sexuales de la célula donadora (F+) al receptor. Una serie de genes estrechamente ligados, cada uno determinando la resistencia a un medicamento puede, entonces transferirse de una bacteria resistente a una sensible. Este es el método más común por el cual se propaga la resistencia a múltiples medicamentos entre los diferentes géneros de bacterias Gram negativas. La transferencia de plásmido resistente también puede producirse entre algunos Gram positivos.



Transposición: la transferencia de secuencias cortas de DNA (Transposiciones, elementos transponibles) ocurre entre un plásmido y otro; entre un plásmido y la porción de un cromosoma bacteriano dentro de alguna célula bacteriana.

### **LIMITACIÓN DE LA RESISTENCIA A FÁRMACOS.**

La emergencia de resistencia a fármacos en las infecciones puede llevarse al mínimo de la manera siguiente:

1. Mantenimiento de cifras suficientemente altas de fármacos en los tejidos para inhibir tanto la población original como los mutantes de primer paso.
2. Administrar de modo simultáneo dos medicamentos que no tengan resistencia cruzada, cada uno de los cuales demora la emergencia de mutantes resistente al otro medicamento (por ejemplo: Rifampicina e isoniacida en el tratamiento de la tuberculosis).
3. Evitando la exposición de los organismos a un fármaco en particular valioso por limitación de su uso.

### **EMPLEO CLÍNICO DE LOS ANTIBIÓTICOS.**

#### **I. Selección de antibióticos**

La selección racional de los medicamentos antimicrobianos depende de lo siguiente:

a) Diagnóstico: se debe formular un diagnóstico casual específico. Frecuentemente este puede hacerse sobre la base de una impresión clínica. Así como en infecciones del tracto respiratorio o en las infecciones agudas del sistema urinario las relaciones entre el cuadro clínico y el agente causal son lo suficientemente constante como para permitir la elección del antibiótico adecuado únicamente por el cuadro clínico. Sin embargo aun en estos enfermos, como una precaución frente al diagnóstico erróneo, es preferible obtener un espécimen representativo para el estudio bacteriológico antes de la administración de medicamentos antimicrobianos.

En la mayoría de las infecciones, la relación entre el agente causante y el cuadro clínico es muy inconstante, por lo tanto es de enorme importancia



obtener muestras adecuadas para la investigación bacteriológica del microorganismo. Tan pronto como se obtienen dichos especímenes puede iniciarse el tratamiento quimioterapéutico sobre la base de mejor conjetura.

Una vez que se ha identificado al agente causal por los procedimientos del laboratorio, la quimioterapia puede modificarse como sea necesario.

La mejor conjetura respecto algún organismo productor esta basado entre otras consideraciones siguientes:

- 1) Sitio de la infección
- 2) Edad del paciente
- 3) Donde se adquiere la enfermedad (comunidad u hospital).
- 4) Factores mecánicos predisponentes:(venoclisis por catéter permanente, catéter urinario, ventilador etc.)
- 5) Factores predisponentes del huésped (deficiencia inmunitaria, corticoesteroides, transplantes, quimioterapia del cáncer).

Cuando se conoce al agente causal de una infección clínica, a menudo se puede seleccionar el medicamento de elección basándose en la experiencia clínica. En otras ocasiones se hace necesaria la determinación de la sensibilidad del patógeno a los antibióticos en el laboratorio.

b) Prueba de sensibilidad: Las pruebas de laboratorio para determinar la sensibilidad a los antibióticos se encuentran indicadas en las siguientes circunstancias:

1. cuando el microorganismo aislado es frecuentemente resistente a los medicamentos antimicrobianos (por ejemplo: bacterias entéricas gram negativas).
2. cuando un proceso infeccioso es grave y parece ser mortal a menos que sea tratado específicamente (meningitis, septicemia)
3. En ciertas infecciones en que la erradicación de los organismos infeccioso requieren el uso de medicamento que sean rápidamente



bactericidas y no solamente bacteriostáticos (ejemplo: Endocarditis bacteriana, osteomielitis aguda).

C) Titulación de la actividad bactericida en el suero:

Esta prueba determina si se está administrando al paciente, del cual se ha aislado el microorganismo infectante, cantidades adecuada del medicamento.

## **II. Peligro del uso indiscriminado:**

- 1) Sensibilización diseminada de la población con aparición de hipersensibilidad, anafilaxis, erupciones, fiebre, trastornos sanguíneos, hepatitis colestásica y enfermedad de tejidos blandos.
- 2) Cambios en la flora normal del cuerpo con enfermedad resultante por súper infección debido al crecimiento excesivo de organismos resistente al medicamento.
- 3) Enmascaramiento de infecciones graves sin erradicarlas. Por ejemplo las manifestaciones clínicas de un absceso pueden ser suprimidas mientras continúe el proceso infeccioso.
- 4) Toxicidad directa del medicamento, particularmente con el uso prolongado de algunos agentes. Ejemplos importantes los constituyen la anemia aplásica debido al uso indebido de cloranfenicol; el daño renal debido a los aminoglucósidos.
- 5) Desarrollo de resistencia medicamentosa en poblaciones microbianas principalmente a través de la eliminación de microorganismos sensibles a los medicamentos por medios saturados de antibióticos (hospitales) y su substitución por microorganismos resistente a los mismos.

## **PRUEBA DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS**

### **Principios Generales**

La prueba de sensibilidad ante los microbianos evalúa la capacidad de un antibiótico u otro fármaco antimicrobiano para inhibir in Vitro el desarrollo bacteriano. Esta capacidad puede determinarse por los métodos de dilución o



métodos de difusión (método de los discos) modificado por Kirby- Bauner y normatizado por la OMS por su sencillez técnica y su reproducibilidad e igualmente puede usarse con fines clínicos y de vigilancia. Este método es particularmente adecuado para las bacterias de crecimiento rápido, pero también puede aconsejarse como prueba polivalente para todos los agentes patógenos a excepción de los anaerobios estrictos.

### **Definiciones:**

**Sensible:** Un microorganismo se considera sensible a un medicamento, cuando en un sensidisco se forma un halo alrededor de un antibiótico el cual se compara el tamaño de la zona contra un estándar del mismo medicamento y cumple con la medida correspondiente.

**Sensibilidad intermedia:** Esta categoría incluye organismos que son inhibidos por concentraciones del antibiótico que están muy cercanas a las alcanzadas en el plasma, por lo que puede responder pobremente a la terapia.

**Resistencia:** Es resistente cuando en un sensidisco no se forma el halo alrededor del antibiótico o al medirlo no cumple con el tamaño establecido; esto significa que el microorganismo no sería inhibido por el antibiótico en las dosis habituales.

### **FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLO DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA**

Los factores que se han asociado con el desarrollo de resistencia en infecciones graves múltiples. Entre ellos tenemos: edad avanzada, uso de antibiótico de amplio espectro, estancia hospitalaria prolongada, fracaso de higiene institucional (hospital), proximidad con otros enfermos colonizados o infectados, cirugías previas, alto nivel de gravedad, la prescripción indiscriminada de droga, la automedicación de pacientes e incluso al masivo uso de tales productos como aditivos de los alimentos para animales, la prescripciones veterinarias y el consumo de alimentos que tienen este tipo de aditivos. Además de que la exposición prolongada a un antibiótico lleva a la fijación de cambios estables



que favorecen la persistencia de la resistencia porque las poblaciones bacterianas evolucionan tendiendo a compensar el efecto adverso provocado por la resistencia al antibiótico. (8 17 21 22 23).

Un mejor conocimiento de las medidas de control y concienciar sobre el uso racional de los antibióticos son algunas de las herramientas con que se cuenta para profundizar el grave problema de la creciente resistencia bacteriana a estas sustancias. (22)

### **DETECCIÓN DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO.**

En los años ochentas se crearon la nueva clase de antimicrobianos los oxíminos cefalosporinas, para tratamiento de infecciones severas causadas por bacterias gram negativas, pero prontamente apareció resistencia a estos antimicrobianos y debido a su amplio espectro de acción se les llama betalactamasa de espectro extendido(BLEE) que confiere resistencia a cefalosporinas de tercera generación por ejemplo: ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona y monobactámicos como aztreonam, pero que no afectan a cefalosporinas de segunda generación como cefamicina, cefoxitín, cefotetan y carbapenem como imipenem y meropenem. Actualmente se han descrito alrededor de cientos cincuenta de estas enzimas y se le ha encontrado en una variedad de géneros bacterianos de enterobacterias (*Escherichia coli*, *k. pneumoniae* principalmente, pero también descritas en *enterobacter spp.* *Salmonella spp.*, *proteus spp.*, *citrobacter spp.*, *moraganelia moragani*, *P. aeruginosa*, *burkholdeira etc.*).

La betalactamasa bacteriana son un complejo grupo de enzimas con propiedades diferenciales en función del sustrato que hidrolizan o las inhiben (parámetros cinéticos), su localización (intra o extra celular), su codificación (cromosómica y los extracromosómica), expresión genética (constitutiva o inducible) y otras propiedades físico-química (peso molecular, ph, inmunológica).



La actividad de la betalactamasa constituye el principal mecanismo de resistencia de las bacterias a los antibióticos betalactámicos. La actividad de estas enzimas están dirigidas específicamente a la hidrólisis de la unión b-lactama del anillo B-lactámico, provocando la producción de un compuesto ácido carente de actividad antibacteriana. El uso de una importante cantidad de nuevos antibióticos betalactámicos contribuyó, a través de varias décadas, a la selección de bacterias gram positiva y gram negativas que producen una o más de estas enzimas.

El problema de la beta-lactamasa de espectro extendido es de magnitud mundial. Las BLEE mediadas por plásmidos se identificaron por primera vez en *Klebsiella pneumoniae* en Alemania en 1983<sup>2</sup>. Las infecciones nosocomiales causadas por miembros de la familia Enterobacteriaceae productores de BLEE son un importante problema de salud que se ha incrementado y diseminado rápidamente en todo el mundo. Los gérmenes productores de BLEE prolongan la duración de las hospitalizaciones y aumentan los costos del cuidado de los pacientes.

Los resultados de estudios del Antimicrobial Resistance Surveillance Program (SENTRY)<sup>5</sup> que monitorea la frecuencia de aparición y susceptibilidad antimicrobiana de patógenos causantes de infecciones en el mundo, informó en Latinoamérica entre 1997 y 1998 una alta prevalencia de BLEE en *E. coli* y *K. pneumoniae* las cuales superan 40%; frecuencias similares se encontraron en gérmenes aislados de neumonías, heridas, infecciones urinarias y bacteriemias. Estudios del National Nosocomial Infections Surveillance Systems<sup>6</sup> (NNIS) realizado entre 1986 y 1993 en EE.UU. en cepas de *K. pneumoniae* informaron tasas de BLEE de hasta 58%. Otro estudio realizado en 1998 por el programa de vigilancia epidemiológica Resisnet<sup>7</sup> en Latinoamérica, informó que la prevalencia de BLEE por *E. coli* en algunos países llega casi a 65% y en *K. pneumoniae* la prevalencia es aun más alta llegando hasta 73%. Todos estos estudios muestran una variación geográfica en cuanto a la prevalencia de BLEE en *K. pneumoniae* y *E. coli* en el mundo.



En conclusión, los presentes resultados demuestran una alta y preocupante prevalencia de BLEE en los hospitales, probablemente por el excesivo uso de  $\beta$ -lactámicos de amplio espectro que ocasionan un riesgo alto para la selección de microorganismos productores de BLEE de la familia Enterobacteriaceae y no-fermentadores. La investigación también demostró la importancia de los métodos de identificación de BLEE como apoyo para la instauración de la terapéutica de las infecciones nosocomiales. Se sugiere la constante y consistente implementación de medidas de vigilancia que prevengan y disminuyan la diseminación de las BLEE en los hospitales.



## **DISEÑO METODOLÓGICO**

### **Área de estudio:**

El estudio se realizó en el Hospital San Juan de Dios de la ciudad de Estelí; este consta con las especialidades básicas como: Ginecología, Pediatría, Medicina Interna, Cirugía, Ortopedia, Consulta Externa, Emergencia y laboratorio clínico se caracteriza por brindar atención en todas las especialidades.

### **Tipo de Estudio:**

Descriptivo de corte transversal

### **Población de Estudio:**

Pacientes con procesos infecciosos en quienes se aislaron bacterias aerobias de diferentes especies.

### **Criterios de inclusión:**

Todos los cultivos bacteriológicos positivos de pacientes con procesos infecciosos, que se obtuvieron en el laboratorio de clínico (área de bacteriología) del Hospital San Juan de Dios-Estelí durante el periodo de estudio (Abril- Noviembre 2004) y que se pueda obtener información completa relacionada a los objetivos planteados.

### **Fuente recolección de datos:**

Primaria:

Se registraron todos los cultivos bacteriológicos positivos en el laboratorio clínico (área de bacteriología) del Hospital San Juan de Dios-Estelí y posteriormente se confirmó el resultado en el Departamento de Microbiología de la Unan-León.

Secundaria:

- Se revisó expedientes clínicos para llenar la ficha de recolección de datos de los pacientes previamente elaborada (Nombre, # de expediente, edad,



- sexo, servicio, diagnóstico clínico, días de hospitalización previa y posterior a la toma de la muestra).
- Libro de registro del laboratorio del hospital San Juan de Dios- Estelí
  - Libro de registro del laboratorio clínico del departamento de microbiología de la UNAN-León

### **Colección y transporte de las muestras:**

Las cepas bacterianas fueron recolectadas diariamente en platos de antibiograma (Agar Muller Hinton) realizado en el laboratorio clínico (área de bacteriología) del Hospital Regional San Juan de Dios de la ciudad de Estelí. Las bacterias se transportaron al departamento de Microbiología de la UNAN-LEON en medio de transporte conteniendo Bacto Agar al 1% a temperatura ambiente.

Todas las cepas recolectadas en el Hospital San Juan de Dios de Estelí, se reidentificaron en su especie y confirmó por su perfil de resistencia antimicrobiana utilizando el método Kirby Bauer, en el caso específico del estafilococos aureus la confirmación del perfil de sensibilidad o resistencia para vancomicina se determinó en las concentraciones mínimas inhibitorias utilizando el E-test.

### **Plan de tabulación y análisis:**

Los datos fueron introducidos en una base de datos WHONE 5.3. Los gráficos se realizaron en Microsoft Excel. Los resultados fueron editados en Microsoft Word XP.

### **Periodo de estudio:**

Abril - Noviembre 2004



**OPERALIZACION DE VARIABLE.**

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA/ VALORES
Edad	Tiempo expresado en años desde su nacimiento hasta su ingreso al HSJD de Estelí.	Expediente clínico del Hospital San Juan de Dios Estelí.	Menor de 1 mes 1-4 a-años 5-14 años 15-a más
Sexo	Características Fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer.	Expediente clínico del Hospital San Juan de Dios Estelí.	Masculino Femenino
Servicio	Sala del hospital donde es atendido el paciente	Libro de registro del Hospital San Juan de Dios Estelí.	Pediatra Gineco-obstétrica Medicina interna Cirugía Ortopedia
Muestra biológico	Material biológico de donde se aislaron los diferentes microorganismos	Libro de registro del laboratorio del Hospital San Juan de Dios de Estelí.	Material biológico de donde se aislaron los diferentes microorganismos
Antibiótico-terapia	Fármaco antimicrobiano empleado con el objetivo de combatir proceso infeccioso		Penicilinas Cefalosporinas Aminoglucosidos Cloranfenicol Macrolidos Trimetropin sulfametoxazol
Perfil de resistencia antimicrobiana	Valoración de la resistencia y sensibilidad de la bacteria, basado en el antibiograma de los siguientes fármacos: penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, cloranfenicol, macrólidos	Libro de registro del laboratorio del Hospital San Juan de Dios de Estelí.	Resistente Sensible Intermedio
Multiresistente	Bacterias que son resistentes a tres o más familias de antibióticos.	Aminoglucósidos Betalactámicos Quinolonas Glicopéptidos	Resistente Intermedio Sensible
Betalactamasa:	Constituye el principal mecanismo de resistencia de las bacterias a los antibióticos betalactámicos	BLEE BLEA	Positivo Negativo

HSJD: Hospital San Juan de Dios –Estelí

BLEA: Betalactamasa de espectro ampliado.

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido



## RESULTADOS

Se analizó el comportamiento *in Vitro* de 110 cepas bacterianas frente a 7 antibióticos de uso frecuente en el Hospital, los que fueron divididos para este estudio en 3 grupos: betalactámicos, aminoglucósidos y cefalosporinas. Las cepas fueron aisladas del mismo número de pacientes, durante el período de Abril-Noviembre del año 2004.

En relación a las características generales de los pacientes en quienes se aislaron las cepas estudiadas encontramos que el grupo etéreo por edad más frecuente de estos pacientes, fue mayores de 15 años con un sesenta tres por ciento (63%) seguido de paciente menores de un mes con un veintitrés por ciento (23%) respectivamente. Según su distribución por sexo el (61%) pertenece al femenino y (39%) al masculino.

### Características Generales de los pacientes con diferentes procesos infecciosos en Hospital San Juan de Dios Estelí.

SEXO	EDAD	SERVICIO	MUESTRA	NÚMERO CEPAS	PORCENTAJE (%)
Femenino				67	61%
Masculino				43	39%
	Menores de 1 mes			25	23%
	1 – 11 Meses			0	0%
	1 – 4 Años			5	4%
	5 – 14 Años			11	10%
	15 años a Más			69	63%
		Cirugía		34	31%
		Ortopedia		17	15%
		Pediatría		42	38%
		Medicina Interna		7	6%
		Ginecología		8	7%
		Consulta Externa		3	3%
			Secreción	83	76%
			Catéter	18	16%
			Orina	8	7%
			Hemocultivo	1	1%

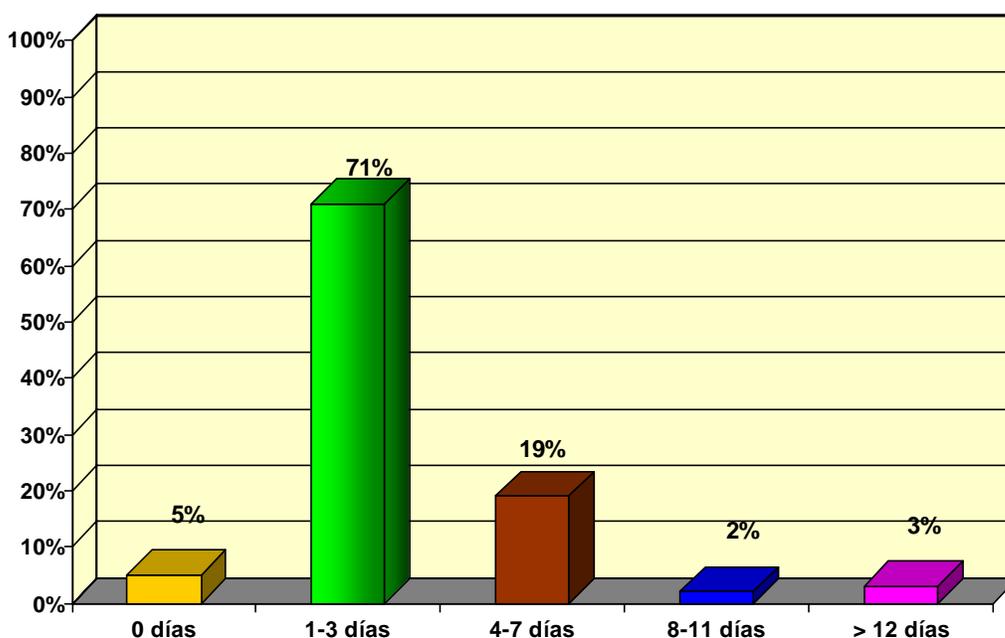


En los diferentes Servicios Médicos del Hospital San Juan de Dios de Estelí, la mayoría de las cepas procedían de los pacientes atendidos en los servicios de Pediatría con un treinta ocho por ciento (38%) donde el mayor reporte de este servicio, lo obtuvo Neonatología con un veinte y cuatro por ciento (24%), seguido del servicio de cirugía y ortopedia respectivamente en un treinta uno por ciento y un quince por ciento (31 %y 15 %).

La mayoría de las cepas aisladas procedían de pacientes con diagnóstico Clínico diferentes tales como: Absceso (47%), Herida quirúrgica infectada (18%), infecciones de la piel (12%), sepsis (11%), infección urinaria (7%) y otros (5%). El tipo de muestra más común de donde fueron aisladas las cepas incluidos en el estudio fue secreción en (76%), catéter (16%), orina (7%) y Hemocultivo (1%).

La toma de muestra se realizó con mayor frecuencia entre el primer y tercer día de estancia hospitalaria, (71%) y un diecinueve por ciento entre los 4 - 7 días de hospitalización, además (5%) de los pacientes no estaban hospitalizados al momento de la toma de la muestra.

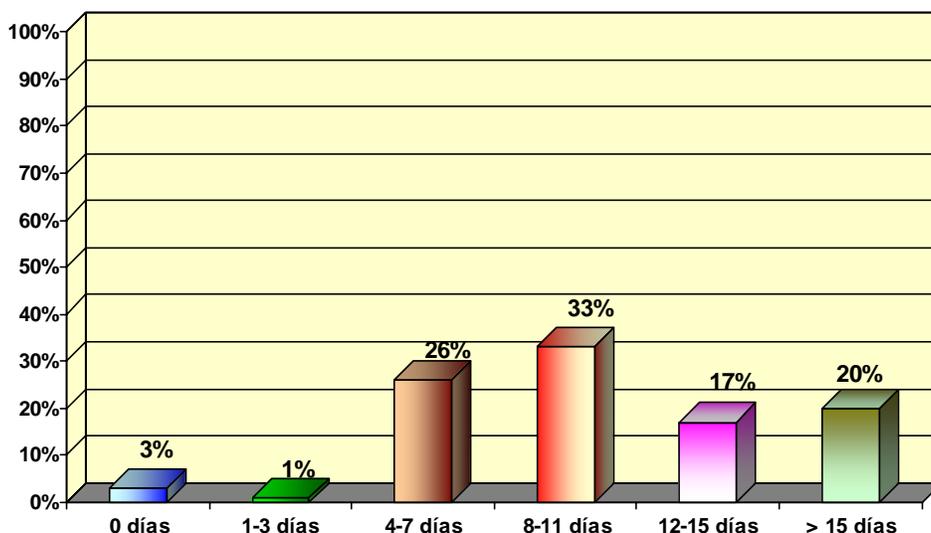
**Número de días de hospitalización de los pacientes previo a la toma de muestra para cultivo del Hospital San Juan de Dios-Estelí.**





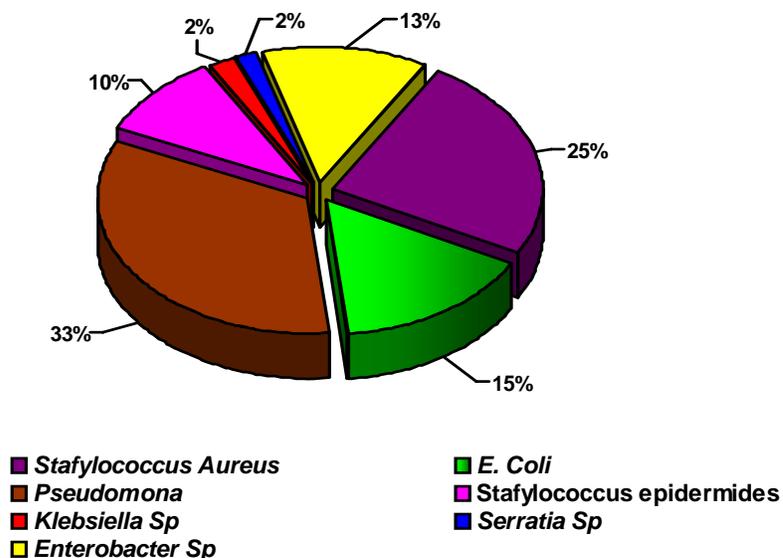
En relación a los días de estancia hospitalaria encontramos que la duración de estancia de los pacientes oscila entre los ocho y once (33%), de cuatro a siete días (26%) y mayores de quince días.

### Estancia hospitalaria de los pacientes con procesos infecciosos en el Hospital San Juan de Dios- Estelí.



### Microorganismo

Las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *Pseudomonas* sp. 37 (37.33%), seguido de *Stafilococcus aureus* 27 cepas (27.25%), y *Escherichia coli* 17 cepas (17.15%). Otras especies de bacteria se presentaron en un número menor.

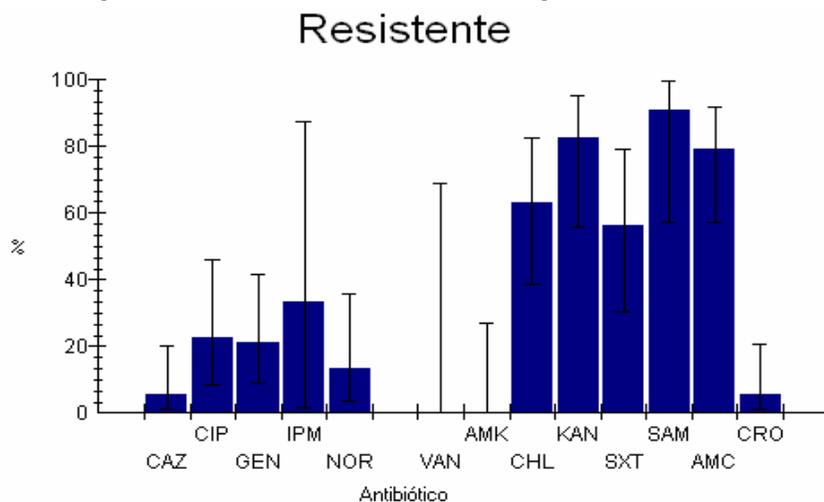




### Perfil de Resistencia Antimicrobiana para Bacterias Gram Negativo

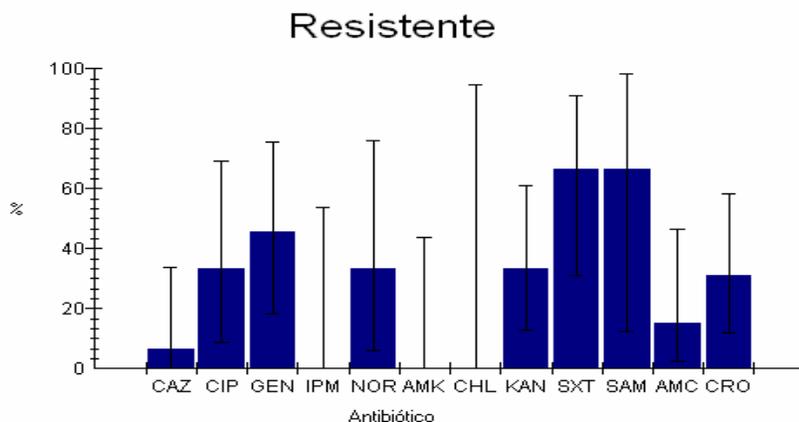
***Pseudomona aeruginosa***: (34%) de estas fueron resistente a Ampicilina+sulbactam (90.9%), kanamicina (82.4%), Amoxicilina+ ácido clavulámico (79.2%) y cloranfenicol (63.2%). Los antibióticos de mayor efectividad fueron: Ceftazidima, Norfloxacin, Ceftriaxona, Gentamicina, Ciprofloxacina.

#### Perfil de resistencia antimicrobiana para *Pseudomona aeruginosa* en pacientes con procesos infecciosos en Hospital San Juan de Dios -Estelí.



***Escherichia coli***: Se encontró un 15 % resistente a trimetoprima/sulfametoxazol (66.7%) y ampicilina más sulbactam en (66.7%), Gentamicina (45%),Ciprofloxacina, Norfloxacin y kanamicina en (33.3% respectivamente). Los de mayor efectividad fueron: ceftazidima, amoxicilina + ácido clavulámico y ceftriaxona.

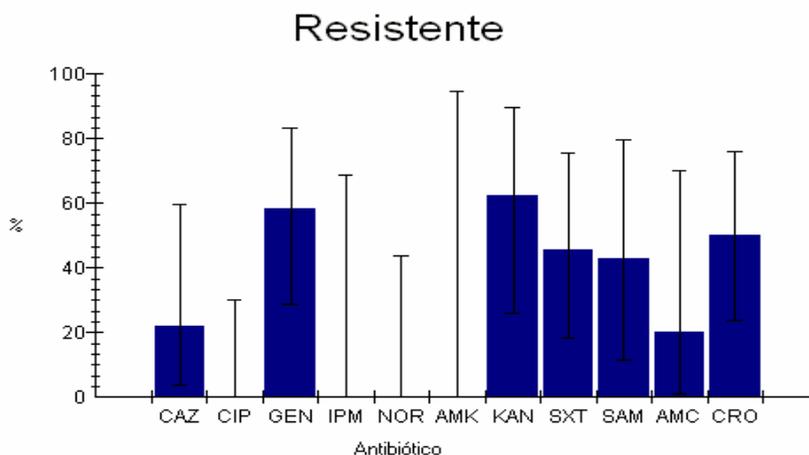
#### Perfil de resistencia antimicrobiana para *Escherichia Colí* en pacientes con procesos infecciosos del Hospital San Juan de Dios -Estelí.



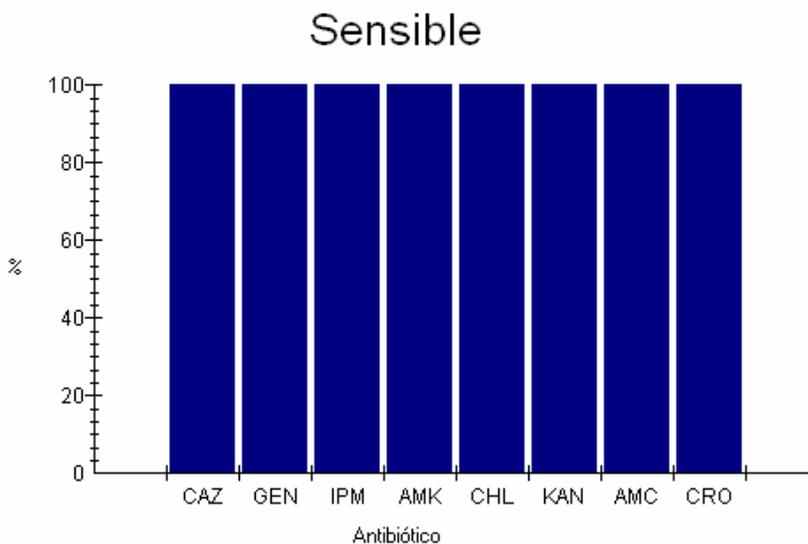


**Enterobacter spp:** representó un 15% del total, fueron resistentes a: kanamicina (62%), Gentamicina (58%), Ceftriaxona (50%) y trimetoprima/ sulfametoxazol (46%). Los que mostraron mayor efectividad a resistencia ampicilina + sulbactam, Ceftazidima y Amoxicilina + ácido clavulámico.

**Perfil de resistencia antimicrobiana para Enterobacter spp. en pacientes con procesos infecciosos en el Hospital San Juan de Dios -Estelí.**

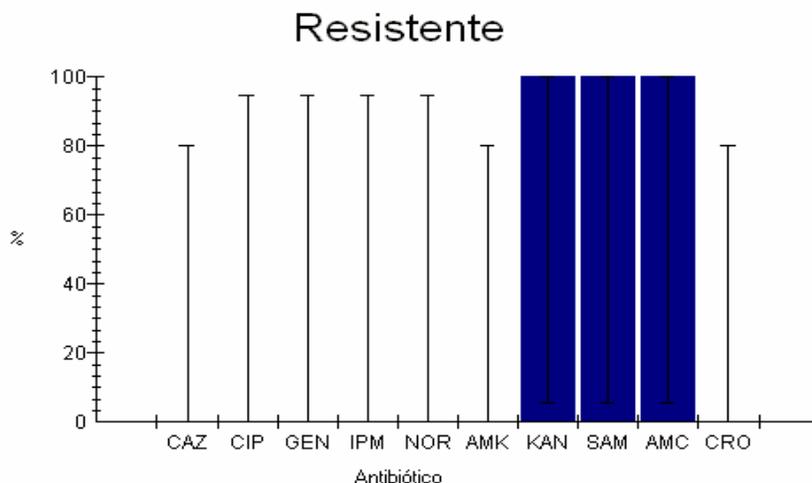


**Klebsiella spp:** Representa un 2% de las cepas aisladas de las cuales no mostraron resistencia a ninguno de los antimicrobianos.





**Serratias spp:** Se reportó un 2% de las cepas aisladas y mostraron resistencia a kanamicina, amoxicilina + ácido clavulámico y ampicilina + sulbactam en un cien por ciento (100%).



### Bacterias Gram Negativas Productoras de Betalactamasa

Porcentaje de Bacterias Gram Negativas productoras de Betalactamasa de espectro extendido en el Hospital San Juan de Dios - Estelí

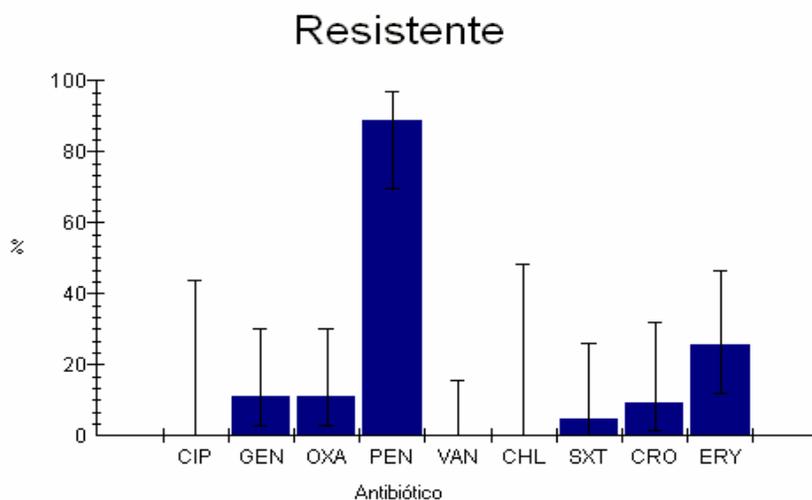
Sitio	% BLEE (BLEE/Total)	
	Pseudomona	E. colí.
Absceso	2 (5%)	4 (24%)
Herida quirúrgica	2 (5%)	0
ITU	0	1 (6%)

En nuestro estudio se encontró que en bacilos Gram negativos productoras de betalactamasa, se aislaron *Pseudomonas aeruginosa* en Absceso 2 (5%), heridas quirúrgicas 2 (5%) reportado de los servicios cirugía 3(8%) y pediatría 1(2%); *E. coli* Absceso 4 (24%) y en infección del tracto urinario 1 (6%), reportándose de los servicios de Cirugía y ortopedia en 5 (29%).

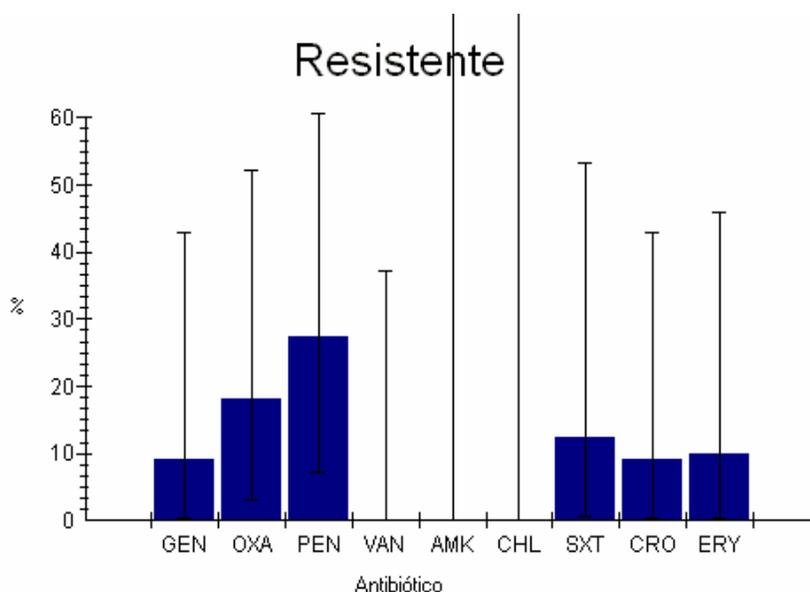


### Perfil de Resistencia Antimicrobiana para Bacterias Gram Positivas:

**Estafilococos aureus:** El 25% de las cepas aisladas mostraron resistencia a penicilina (89%), Eritromicina (26%), Gentamicina y Oxacilina en (11%) respectivamente y los de mayor efectividad fueron: trimetoprima/ sulfametoxazol y ceftriaxona; no se encontró ninguna cepa resistente a vancomicina.



**Estafilococos Epidermides:** El 27% resultó resistente a penicilina, 18 % a Oxacilina, seguido a trimetoprima/ Sulfametoaxol (3%) y Eritromicina en (10%), no se encontró resistencia a Vancomicina.





## **BACTERIAS MULTIRESISTENTES**

Se considera como cepas multiresistentes aquellas que presentan resistencia a tres o más familias de antimicrobianos.

***Pseudomona aeruginosa***: El 33% de las cepas aisladas 7 (19%) mostraron multiresistencia a tres antibióticos como: Cloranfenicol, Kanamicina, Amoxicilina más ácido clavulámico, cuatro cepas (8%) presentó multiresistencia a cuatro antibióticos: cloranfenicol, kanamicina, ceftriaxona y amoxicilina más ácido clavulámico y un 3% mostró multiresistencia a 5 antibióticos como a ceftazidima, Ciprofloxacina, cloranfenicol, ceftriaxona y amoxicilina más ácido clavulámico; con otro 3% para 6 antibióticos los cuales son: Gentamicina, ceftriaxona y amoxicilina más ácido clavulámico, ceftriaxona, Ciprofloxacina y Ceftazidima.

***Escherichia Coli***: Presentó principalmente multiresistencia en un 18% a Ciprofloxacina, Gentamicina y Ceftazidima.

***Klebsiella sp***: De las dos cepas aisladas ninguna mostró multiresistencia a los Antibióticos.

***Serratias sp***: De las dos cepas aisladas ninguna mostró multiresistencia a los antibióticos.

***Stafilococcus aureus***: El 7% de los aislamientos presentaron multiresistencia a penicilina, Gentamicina y Oxaciclina.

***Stafilococcus epidermides***: El 18% presentó multiresistencia a penicilina, Oxaciclina y Gentamicina.

***Enterobacter sp***: De 14.13% cepas aisladas ninguno mostró multiresistencia a los antimicrobianos.



En relación al diagnóstico clínico y la presencia de bacterias Gram negativas resistentes a los antimicrobianos encontramos que *Pseudomona aeruginosa* se aisló en diferentes síndromes clínicos como: Absceso donde se aislaron 21 cepas que equivale (56.7%), Heridas quirúrgica infectada 8 cepas (21.6%), infecciones oftálmicas tres cepas para un ocho por ciento (8%) y riesgo de sepsis cuatro cepas (11%), Infecciones en la piel una cepa (2.7%) no aislándose en infecciones del tracto urinario. En *E. coli* se aislaron en Absceso 7 cepas (41%), Infección del tracto urinario 7 cepas (41%), Heridas quirúrgicas infectadas dos cepas (12%), infecciones de piel una cepa (6%). En *Enterobacter spp.* Se aislaron en Absceso seis cepas (43%), Heridas quirúrgicas cinco cepas (36%), Riesgo de sepsis una cepas (7%), Infección del tracto urinario una cepa (7%) y Infección oftálmica una cepa (7%). *Serratia sp.* Se aisló en absceso una cepa (50%) y en infecciones oftálmicas una cepa (50%) y *Klebsiella sp.* se aisló en Herida quirúrgica una cepa (50%) y en Sepsis una cepa (50%).

### **Uso de antimicrobianos.**

En relación a los antibióticos prescritos con mayor frecuencia intrahospitalaria y previo a la toma de la muestra fueron: Dicloxacilina, Penicilina, Gentamicina, Ceftriaxona, Amikacina y Ampicilina en orden de frecuencia y los menos utilizados fueron: Eritromicina, Cefotaxima, Ceftazidima, Cloranfenicol y vancomicina. Solamente un 2% de los pacientes no utilizaron antimicrobianos previo a la toma de la muestra.

De acuerdo al uso de antimicrobiano, diagnóstico clínico y la presencia de bacterias Gram negativas encontramos un incremento de resistencia para los antibióticos comúnmente utilizados previo y posterior a la toma de la muestra.



## DISCUSIÓN

La resistencia bacteriana es detectada comúnmente durante el procedimiento microbiológico estándar para establecer la causa de la infección en el paciente y así elegir la mejor opción de tratamiento. Las infecciones por bacterias resistentes fallan en responder al tratamiento, resultando en una prolongada enfermedad, hospitalización y aumento del riesgo de muerte en infecciones graves.

Cuando las bacterias se muestran resistentes a los antimicrobianos de primera línea, el tratamiento debe cambiar a aquellos de segunda línea, que casi siempre son de mayor costo e incluso, algunos son administrados sólo por vía parenteral.

Contar con una red de vigilancia permite obtener información institucional y nacional respecto de la resistencia en patógenos prevalentes, lo que ayudará en la toma de las decisiones.

En nuestro estudio de acuerdo a las características generales de los pacientes de quienes se obtuvo las cepas bacterianas, en relación a la edad y sexo encontramos que estas son variables poco relevantes para el fenómeno en estudio, sin embargo de los diferentes servicios médicos del Hospital San Juan de Dios- Estelí, la mayoría de cepas aisladas fueron de Pediatría específicamente de neonatología, lo que se debe a que durante el período de estudio hubo mayor índice de riesgo de sepsis y Distress respiratorio, precedido de infecciones de la piel y tejidos blandos en donde el mayor número de casos fue reportado por Cirugía y Ortopedia.

En cuanto a las especies bacterianas más frecuentemente aisladas fueron: *Pseudomana sp.*, *Stafilococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp.* y en menor proporción *Stafilococcus epidermidis*, *Klebsiella sp.* y *Serratia sp.*; en estudios realizados en este centro hospitalario (Herrera C. Karen y Cold. 2000 Y Tercero Julissa y cold 2003) también reportan las mismas especies como las más frecuentes, pero en proporción diferente. En estudios internacionales



también señalan a estas mismas especies como las más frecuentes en caso de infecciones hospitalarias. (Rev. chil. infectol. v.19 supl.2 Santiago 2002 y Rev. Cub. Med. Mil v.33 n.1 Ciudad de la Habana Ene.-Mar. 2004). Esto hace fundamental contar con la información oportuna y al día de la epidemiología de la resistencia antimicrobiana, en el lugar donde se está desempeñando la labor médica, de modo que se facilita la selección del antibacteriano adecuado.

El tipo de muestra obtenida fue principalmente secreciones en un setenta seis por ciento y la cepa predominante fue *Pseudomona*, esto tiene similitud con estudios realizados en este centro hospitalario (Herrera C. Karen y Cold.2000 Y Tercero Julissa y cold 2003).

Las cepas aisladas precedían de Diagnósticos clínico diferente como: Absceso, herida quirúrgica infectada, infecciones de la piel, sepsis, infección urinaria, correlacionando con estudios internacionales, demuestran síndromes clínicos como: (bacteremia, neumonía, infección del tracto urinario y herida quirúrgicas infectadas) casi similares a los encontrados en este estudio. (Rev. chil. infectol. v.19 supl.1 Santiago 2002).

En nuestro estudio analizamos la efectividad *in Vitro* de los antimicrobianos más comúnmente utilizado en los Hospitales Nacionales como son: Betaláctamicos, Aminoglucósidos, Quinolonas y cefalosporinas.

*Pseudomona aeruginosa*: Fue resistente a ampicilina+sulbactam, Kanamicina, Amoxicilina+ ácido clavulámico y Cloranfenicol, dos familias de antimicrobianos muy utilizados de igual manera *Entorobacter sp*, obtuvo una resistencia mayor del 50% frente a Kanamicina, Gentamicina, Ceftriaxona y trimetoprim sulfametoaxol. *Escherichia coli*: presentó más del 50% resistencia a: trimetoprima/ sulfametoxazol (66.7%) y Ampicilina más sulbactam en (66.7%), Gentamicina (45%). *Klebsiella sp*: Representa un 2% de las cepas aisladas de las cuales no mostraron resistencia a ninguno de los antimicrobianos. *Serratia sp*: Se reportó un 2% de las cepas aisladas y mostraron resistencia a



Kanamicina, amoxicilina + ácido clavulámico y ampicilina + sulbactam en un cien por ciento (100%).

En comparación con otros estudios los parámetros encontrados sobre las bacterias más frecuentes, el perfil de resistencia antimicrobiana y el uso de antibiótico más utilizados en terapia intrahospitalaria es casi similar a estudios anteriores reportados en hospital San Juan de Dios Estelí (2000 Y 2003), Hospital Oscar Danilo Rosales (2003) y Hospital España Chinandega (2001) y Resistencia antimicrobiana en Latinoamérica. Rev. chil. infectol. v.19 supl.1 Santiago 2002.

Para las bacterias Gram positivas como *Estafilococo aureus* mostró una resistencia penicilina en un (89% en un total de 15 cepas aisladas) y también se presento una resistencia considerable a Eritromicina (26% en un total de 4 cepas) Oxaciclina (11% un total de 2 cepas) y Gentamicina (11% en un total de cepas), el Estafilococos epidermides mostró una resistencia a Penicilina (27% en un total de 3 cepas aisladas), Oxacilina (18% en un total de 2 cepas) y trimetoprima/ Sulfametoazol (12.5% en un total de 1 cepa ).

De igual manera los Gram positivos que representaron una destacada resistencia, en comparación con estudios realizados en el Hospital San Juan de Dios Estelí (2002 y 2003), Hospital España Chinandega (2001) también se presento una significativa resistencia a estas tres familias de antimicrobianos.

De acuerdo a las bacterias multiresistentes encontradas en nuestro estudio con mayor frecuencia: *Pseudomona aeruginosa* 33%, *Eschericha coli*: 18%, *Klebsiella sp*: De las dos cepas aisladas ninguna mostró multiresistencia a los Antibióticos. *Serratia sp*: De las dos cepas aisladas ninguna mostró multiresistencia a los antibióticos, *Stafilococcus aureus* el 7%, *Stafilococcus epidermides* el 18%, *Enterobacter sp*: 14 cepas aisladas ninguno mostró multiresistencia a los antimicrobianos. En otros estudios realizados en el Hospital Mauricio Abdala Chinandega (2002) mostró que estas mismas bacterias



presentaron multiresistencia como también en el Hospital Oscar Danilo Rosales (2003) y en Hospital San Juan Dios Estelí (2003).

La antibióticoterapia previa es otro de los puntos de gran importancia en nuestro estudio en 98% de los pacientes habían recibido tratamiento antimicrobiano antes de la toma de la muestra, para el análisis del laboratorio.

En otros estudios nacionales e internacionales al igual que este, detectamos que las cepas multiresistentes pertenecían a pacientes que ya habían recibido tratamiento antimicrobiano. Sabemos que una condición muy importante para un buen diagnóstico microbiológico, es tomar la muestra previa al uso de antibiótico, esto nos conlleva a pensar si realmente estamos cumpliendo con buen manejo y control de la infecciones intrahospitalarias y si se esta utilizando realmente el recurso que dispone el hospital en cuanto al diagnóstico microbiológico.

La escogencia de uno o más antibióticos en el tratamiento de una infección depende del microorganismo (obtenido por cultivo o supuesto por la experiencia clínica) de la sensibilidad del mismo, la gravedad de la enfermedad, la toxicidad, los antecedentes de alergia de los pacientes y el costo. En este estudio que realizamos el 98% de los pacientes utilizó de uno a cuatro tipo diferentes de antibióticos previo a la toma de la muestra, de esto deducimos que existió una relación directamente proporcional ya que los antibióticos de menor efectividad in Vitro son los mismo que se utilizaron con mayor frecuencia in vivo antes de la toma de la muestra a los pacientes.

Todos estos datos nos demuestran que estamos ante bacterias con alto poder patogénico, involucradas en un sin número de síndromes clínicos que presentaron un alto índice de resistencia a los fármacos comúnmente utilizados en el País. Este es un fenómeno que ocurre mundialmente y en nuestro país no es la excepción.



Estudios como estos resultan de gran utilidad para motivar al personal médico y del laboratorio a hacer más responsables con la salud de los pacientes, ayudando así al control y manejo de la resistencia antimicrobiana. Hay muchas cosas que se requieren de voluntad para que se realicen y no necesariamente de grandes insumos económicos, sino de una adecuada y desinteresada colaboración de todas las partes que conforman el sistema de salud.



## CONCLUSIÓN

Los procesos infecciosos más comunes fueron: Absceso, Herida quirúrgica infectada, infecciones de la piel, riesgo de sepsis, infección urinaria correspondiendo a bacterias Gram negativas la mayor presencia causal fueron especialmente *Pseudomona aeruginosa*, *E. colí*, *Enterobacter spp*, *Serratia* y *Klebsiella spp*. se asoció a abscesos, heridas quirúrgicas infectadas, infecciones oftálmicas, riesgo de sepsis, infecciones del tracto urinario y los Gram positivos más comunes fueron: *Stafilococcus aureus* y *estafilococcus epidermides* ocasionado principalmente contaminación de abscesos, heridas quirúrgicas infectadas e infecciones de la piel. Al analizar el perfil de respuesta a los antimicrobianos se encontró que la mayoría de Gram negativos aislados tienen un perfil de multiresistencia; *Pseudomona aeruginosa*, *E. colí*, *Enterobacter spp* mostraron resistencia a betalactámicos, aminoglicosidos, quinolonas y sulfas; la resistencia a betalactámicos estuvo asociado a producción de betalactamasa. Los principales productores de betalactamasa fueron también cepas de *E.coli* y *Pseudomona aeruginosa*. En más del noventa por ciento de los casos incluidos en el estudio se utilizó antibioticoterapia previa a la toma de la muestra biológico, sin embargo al conocer el agente etiológico y su respectivo perfil antimicrobiano se determinó que los antibióticos utilizados eran los de menor efectividad para los agentes involucrados, esta situación explica el por que de la estancia prolongada de estos pacientes.



## **RECOMENDACIONES**

1. Perfeccionar las medidas higiénicas sanitarias para evitar el incremento de cepas multirresistentes y promover cambios en la política de uso de antimicrobianos en nuestro hospital.
2. Establecer protocolos de manejo que contemplen el uso racional de antimicrobianos en base a resultados de antibiogramas obtenido de la muestra biológica del paciente.
3. Normatizar la publicación anual de los resultados de resistencia en bacterias aisladas en el Hospital San Juan de Dios Estelí.
4. Aprovechar el convenio de colaboración que existe entre UNAN-León y MINSA, para realizar esfuerzos conjuntos y lograr establecer un plan de monitoreo de la resistencia Antimicrobina.



## **BIBLIOGRAFIA**

1. Organización Mundial de la salud (2001). Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos.
2. Salvatierra – González, R. & Benguigui, Y.-Resistencia antimicrobiana en las América. Magnitud del problema y su contención. Washington, OPS, 2000. 268p.
3. Declaración de la asociación Medica Mundial sobre la Resistencia a los medicamentos antimicrobianos. Adoptado por la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 2000
4. Boletín informativo de la organización Mundial de la Salud OMS. Resistencia antimicrobiana y deferentes actuaciones por parte de los países para proteger a la población. EEUU. 26 de Febrero 2002.
5. Cáceres, M., Carera E., Palmgren. A-C and Nord (1998)Antimicrobial susceptibility of bacteria from the intestinal microflota of healthy children and antimicrobial treated children in Nicaragua. Rev. Esp. Quim 11(3);221-228
6. Quintana A. Bases Microbiológicas del uso de antimicrobianos. Folleto Unan-León 2001
7. Linder JA, Bates DW, Lee GM, Finkelstein JA antibiotic treatment of children whit sore throat. JAMA.2005;294:2315-2322.
8. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001; 14:933–51.
9. Department of Health and Human Services; Center for disease control and prevention .get smart: know when antibiotic work site web july 12 2005.
10. McCaing LF Besser RE Hughes JM, Antimicrobial prescribing rates for children and adolescent. JAMA 2002;287;3096-3102.
11. Corrales J, Delgado V.(2000) Perfil de resistencia antimicrobiana de bacterias aerobias aisladas de pacientes hospitalizados en el hospital



- Escuela de León en el año 2000. Memorias de jornadas de desarrollo Científico Unan-León.
12. Herrera y col.(2001). Perfil de resistencia antimicrobiana de bacterias aerobias aisladas de pacientes atendidos por diferentes procesos infeccioso en el Hospital San Juan de Dios, Esteli.
  13. Centers for Disease Control and Prevention. Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings. Available at:  
<http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/problem.htm>.  
Accessed December 12, 2004.
  14. Centers for Disease Control and Prevention. Selected antimicrobial resistant pathogens associated with nosocomial infections in ICU patients, comparison of resistance rates from January-December 1999 with 1994-1998, NNIS System. Available at:  
[http://www.cdc.gov/ncidod/hip/NNIS/ar\\_surv99.pdf](http://www.cdc.gov/ncidod/hip/NNIS/ar_surv99.pdf). Accessed December 12, 2004.
  15. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, et al. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. JAMA. 1999;281:67-77.
  16. Haddadin AS, Fappiano SA, Lipsett PA. Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in the intensive care unit. Postgrad Med J. 2002; 78:385-392.
  17. Landman D, Quale JM, Mayorga D, et al. Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY: the preantibiotic era has returned. Arch Intern Med. 2002; 162:1515–20.
  18. García Rodríguez JA, García Sánchez E. Resistencias bacterianas y antibioterapia. En: Eficacia in vivo Eficacia in vitro. Madrid-Barcelona: ed Doyma, S.A., 1997; 39-50.



19. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial medica Panamericana 9° edición tomo 2 1999
20. García Sánchez JE, Fresnadillo MJ, García García MI, Muñoz Bellido JL. Resistencia a los antimicrobianos que no inhiben la síntesis de la pared celular. En: Tratamiento Antimicrobiano. Madrid. Emisa 1997; 35-50.
21. Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. Rev Infect Dis 1987; 9: 1065-1078.
22. García de Lomas J, Navarro D, Gimeno C. Mecanismo de acción de los antibióticos. En: Tratamiento Antimicrobiano. Madrid: Emisa 1997; 1-17.
23. Martínez Freijo P. Integrines: nueva causa de resistencia a los antibióticos. Revista Española Quimioterapia 1997;10: 191-194.
24. Gómez-Lus R, Gil J, Castillo J, Rubio MC. Impacto de los inhibidores de beta-lactamasas en la susceptibilidad antibiótica de los patógenos más recuentes. En: Betalactamasas: su importancia para el clínico. Madrid: Smith Kline&French S.A.E., 1992; 109-127.
25. Gómez J, Hernández-Cardona JL. Los aminoglucósidos: significación clínica. En Tratamiento Antimicrobiano. Madrid: Emisa, 1997; 227-239.
26. Muñoz Bellido JL. Mecanismo de resistencia a quinolonas. Rev Esp Quimioterapia 1997; 10: 348-349.
27. Prieto J. Presentación. En: Eficacia in vivo, Eficacia in vitro. Madrid-Barcelona. ed Doyma S.A. 1997; 6.
28. Wong BA. Therapeutic challenges associated with extended-spectrum,  $\beta$ -lactamases producing E. coli and K. pneumoniae. Pharmacotherapy 2001; 21: 583-592.
- 29.- ROSSI A, TOKUMOTO M, GALAS M, SOLOAGA R, CORSO A. y red nacional de laboratorios que participan en el programa WHONET. Vigilancia de la resistencia a los antibacterianos en Argentina. Programa WHONET, 1995-1996. Rev Panam Salud Pública 1999; 6 (4): 234-41.
30. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-S11. 2000.



# A N E X O S

## Ficha de recolección de datos

### Producción de B-lactamasa en bacterias resistentes aisladas de Pacientes hospitalizados por diferentes procesos infecciosos en el Hospital San Juan de Dios Estelí

No. de Ficha: \_\_\_\_\_ No. Expediente: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Servicio: \_\_\_\_\_

Diagnóstico Clínico: \_\_\_\_\_

Días de hospitalización previos toma muestra \_\_\_\_\_

Días totales de hospitalización \_\_\_\_\_

Tipo de Muestra: \_\_\_\_\_

Antibióticos previos toma de muestra

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Antibióticos post-toma de muestra

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma del médico