

**PERFIL DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE BACTERIAS AEROBIAS EN
HOSPITALES DE NICARAGUA**

Eugenia Carera Velásquez



UNAN - León 2003

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Facultad de Ciencias Médicas
Departamento de Microbiología y Parasitología**

**Perfil de Resistencia Antimicrobiana de
Bacterias Aerobias en Hospitales de Nicaragua**

Tesis para optar al título de Master en Bioquímica Básica y Clínica

Lic. Eugenia del Socorro Carera Velásquez. MsC
Profesora Titular
Departamento de Microbiología y Parasitología

Tutora:

Dra. Mercedes Cáceres. PhD
Profesora titular
Departamento de Microbiología y Parasitología

León 2003

**A mi esposo Alfredo y a mis
Hijos Eugenia Victoria, Alfredo José,
E Ixora Cristina**

PERFIL DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE BACTERIAS AEROBIAS EN HOSPITALES DE NICARAGUA.

Eugenia Carera V. y Mercedes Cáceres S.
Departamento de Microbiología y Parasitología.
Facultad de Ciencias Médicas.
UNAN-León-Nicaragua

RESUMEN

Con el objetivo de determinar el perfil de resistencia antimicrobiana en Hospitales de Nicaragua, se colectaron 897 cepas de bacterias aeróbicas aisladas de pacientes hospitalizados por diferentes procesos infecciosos. El estudio se realizó entre los años 2000 y 2002 en Hospitales de León, Estelí y Chinandega, todas las cepas fueron reidentificadas y analizadas en el Departamento de Microbiología de la UNAN -León, en su perfil de resistencia por el método de difusión en disco según referencia NCCLS. La distribución de bacterias analizadas fué: *Estafilococos aureus* 311 (34.7%) *Pseudomonas spp.* 159(17.9%), *Escherichia coli* 223 (24.9%), *Klebsiella sp.* 103 (11.5%), *Shiguella spp.* 13 (1.4%), y otros bacilos Gram negativos 88 (9.6%). Los antimicrobianos analizados fueron: ceftriaxone, ceftazidime, gentamicina, ciprofloxacine, norfloxacina, trimetroprin sulfa., meticilina y vancomicina. *Estafilococos aureus* los frecuentemente aislados, fueron resistentes a meticilina en un rango de 20-30%, no se encontró resistencia a vancomicina. Se determinó que la mayoría de las bacterias analizadas mostraban multirresistencia a Betalactamicos y Aminoglucósidos., siendo las cepas de *Pseudomonas spp* aisladas de pacientes del Hospital de Estelí las más frecuentes multirresistente, seguidas por las aisladas en el Hospital de León. Y no menos importante *Klebsiella ssp.* Aisladas de hemocultivos de pacientes neonatos del Hospital de León. El 63% de los pacientes habían sido tratados con los antimicrobianos más comúnmente utilizados en Nicaragua, previo a la toma de la muestra.

Palabras claves: Resistencia antimicrobiana, bacterias aerobias, Nicaragua.

AGRADECIMIENTO

A:

Mercedes Cáceres Salinas, mi especial agradecimiento para ella, porque me brindó la oportunidad, tiempo y conocimientos en la orientación de este estudio.

Aleyda Téllez, William Morales, Edelma Corrales, colectivo de profesores y personal técnico de Microbiología.

Oscar Arbizú, por su apoyo técnico en la rutina de laboratorio del proyecto de resistencia antimicrobiana.

A mis compañeros de la Maestría de Bioquímica Básica y Clínica: Elizabeth Meyer, Isabel Altamirano, Efrén Castellón, Elianora Valladares, Dora Fátima González y Hugo Zambrana y demás compañeros con quienes compartí este programa con entusiasmo, perseverancia y solidaridad.

A la sección de Bioquímica, por impulsar este programa de superación docente.

A los profesores que nos brindaron sus conocimientos en especialmente:
Universidad de Alcalá Henares- España, Universidad de Corrientes – Argentina y Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua –León.

Al Proyecto de Resistencia Antimicrobiana (SAREC –UNAN León) por el soporte económico.

DEDICATORIA



Quiero dedicar este trabajo a:

Dios, padre celestial creador de todas las cosas visibles e invisibles.

Don José Carera Quintana (q.e.p.d), por darme su inmenso amor paternal, alegría por la vida, consejos llenos de sabiduría y mi refugio hasta el último día de su vida.

Doña. Socorrito Velásquez de Carera, la mejor madre y abuela en este mundo, por su refugio maternal, consejera y educadora inspirada en el inquebrantable fuerza del amor.

Rosa María, José Hirán, Angelina Isabel y Ruth Mercedes. Mis hermanos por que estamos unidos por la sangre , el amor y la solidaridad..

A mis hijos **Eugenia Victoria, Alfredo José e Ixora Cristina** . Lo más especial que tengo, a quiénes amo y son la razón de mí existir.

A **Lic. Alfredo Robleto Ruiz**, mi esposo a quien agradezco su apoyo incondicional y hemos compartido sin límites esta alianza.

INDICE

CONTENIDO	PAGINAS
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y METODOS	14
OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	19
PLAN DE ANALISIS	20
RESULTADOS	21
DISCUSION	26
CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS	31

INTRODUCCION

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 del paciente individual; tal es que cuando se utiliza tratamientos empíricos de ciertas enfermedades infecciosas que es necesario cambiar cuando la resistencia alcanza un grado que compromete la efectividad de los agentes antiinfecciosos de uso corriente. Sin embargo, no deben tomar decisiones acerca de cambios en la terapia empírica sin antes analizar los datos actuales sobre la susceptibilidad antimicrobiana de los agentes patógenos de que se trate. (1, 2)

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 décadas de 1950 y 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. Organización Mundial de la Salud (OMS) dice que la falta de controles eficaces de la venta y uso de los antibióticos es una de las causas principales de la resistencia, que no deja de aumentar, de los microbios a las sustancias antimicrobianas. (2)

El uso indiscriminado e inadecuado de los antibióticos da como resultado un proceso de selección entre los microbios que culmina en la supervivencia de los más fuertes, que no sólo heredan sino que adquieren la resistencia a los medicamentos, por medio de mutaciones o compartiendo el ADN. Es lo mismo que sucede en la evolución descrita por Darwin, pero acelerada por un periodo muy corto, tiene como resultado que la mayoría de las bacterias mueren, pero sobreviven las más resistentes para multiplicarse. El uso de antibióticos para las infecciones virales, para las cuales son ineficaces, promueve el crecimiento y propagación de microbios resistentes en los pacientes hospitalizados, sus familias, y la comunidad (3).

Algunos países de Europa y América del Norte han venido atacando este problema, con resultados variables, desde los años 80. Sin embargo, en América Latina y el Caribe, se ha volcado la atención hacia el problema solamente en los últimos 10 años, y los expertos apenas empiezan a esbozar los detalles comunes al problema entre ellos raíces culturales, sociales y económicas del abuso de los antibióticos

Situación de la resistencia antimicrobiana en América

La resistencia antimicrobiana constituye una amenaza creciente para todos, independiente de la edad, sexo y nivel socioeconómicos, entre las bacterias clínicamente importantes que están desarrollando resistencia rápidamente se encuentran *Estafilococos aureus*, *Streptococos pneumonia*, *klebsiella sp* y los *Enterococos*. Por ejemplo, México (1996- 1998) reportó que durante cuatro años aislaron en centros hospitalarios las bacterias más frecuentes: E.coli, klebsiella pneumonia, Acinetobacter y estafilococos aureus. Observando resistencia a las quinolonas

En Argentina (1994-1998) reportó que los cinco años de vigilancia, los más frecuentes aislados en pacientes hospitalizados fueron: Bacilos Gram negativos con resistencia a los Beta lactámicos y aminoglucosidos. Para los estafilococos aureus la resistencia es asociada a gentamicina, beta láctámicos, macrólidos, además se detectó la presencia de dos clones de E.aureus meticilina resistente, siendo uno aislado en el hospital pediátrico. (4)

En Cuba (1992-1998) reportaron que las bacterias más predominantes fueron: E.coli(34.2%), Klebsiella sp (22.5 %) y Pseudomona sp (13.4 %).

Los Estados Unidos, han reportado que están desarrollando resistencia rápidamente: Estafilococos aureus, Streptococos pneumonia, Escherichia coli, Salmonella sp y Enterococos sp. Por ejemplo 30% de los aislados de E. pneumonia s de algunas zonas de los Estados Unidos de América, ya no son susceptibles a la penicilina y la multiresistencia también es frecuente, aproximadamente el 11% son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación y se ha descrito resistencia incluso a las fluoroquinolonas. Las cepas de E. aureu, son resistentes a penicilina, y a recientes antibióticos como la meticilina y

desde 1997 se han detectado algunas cepas con susceptibilidad disminuida a la vancomicina.

La situación de Nicaragua (1999), muestra el patrón de bacterias aerobias y anaerobias de infecciones mixtas los frecuentes aislados fueron: Bacteroides fragillis con el 56%, 28 % y 25 % de resistencia a ampicilina, cefoxiti y clindamicina. Los Gram negativos como: E.coli, Pseudomina aeruginosa y Klebsiella ssp en más del 70 % a benzylpenicilina y ampicilina: Los Estafilococos aureus resistentes a meticilina (MRSA) 29%. (5,6)

Historia de los Antibióticos:

la medicina moderna depende de los quimioterápicos que son productos químicos que se emplean para tratar las enfermedades . Los antibióticos destruyen microorganismos patógenos o frena su crecimiento a concentraciones bajas como para evitar un daño indeseable en el huésped. La mayoría de estos agentes son antibióticos (del griego anti, contra; y bios vida), productos microbianos que sus derivados pueden matar a los microorganismos sensibles o inhibir su crecimiento. Fármacos como las sulfamidas son denominados a menudo antibióticos, aunque son quimioterapeúticos sintéticos, no son producidos por microorganismos (7).

La era moderna de la quimioterapia comenzó con los trabajos del médico Alemán Paúl Ehrlich (1854-1915). Eherlich pensó que un producto químico con toxicidad selectiva que matara patógenos pero no las células humanas podrían ser eficaces para tratar las enfermedades. En 1904 observó que el colorante tripan rojo actuaba contra el tripanosoma, luego en 1910 el compuesto arfenamina establece toxicidad selectiva entre la sífilis y la enfermedad del sueño.

En 1935 se publican resultados de Domagk, que descubrió el rojo de protosil, y lo empleo en ratones con procesos bacterianos actuando satisfactoriamente sobre Estreptococos y Estafilococos patógenos, en 1939 recibe el premio Nóbel por haber descubierto las sulfamidas .Alexander Fleming, redescubre la penicilina y la emplea sobre las infecciones de heridas en la primera Guerra Mundial.(3,7)

Los antibióticos que son utilizados en la lucha contra las infecciones, han desarrollado mecanismos de resistencia a múltiples antibióticos, estos microorganismos resistentes a múltiples antibióticos, estos microorganismos resistentes están presentes principalmente en los hospitales como *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus ssp.*, Sin embargo estos tienen un comportamiento de cepas resistentes a múltiples drogas, causando serios problemas en la comunidad, sin embargo hay que considerar que bacterias resistentes de hospitales pueden ser viables a la comunidad, con un estimado del 5% de los pacientes dados de alta continúan su tratamiento en casa llevan con ellos *Staphylococcus* multirresistentes y *Enterococcus ssp* resistentes a vancomicina (8).

GRUPOS DE ANTIMICROBIANOS

1 Beta- lactámicos:

- **Penicilinas:** ampicilina, amoxicilina, meticilina u oxacilina
- **Beta – lactámicos/ combinaciones con inhibidores de Beta- lactamasa:** amoxicilina/ ácido clavulánico, ampicilina/ sulbactam, ticarciclina / ácido clavulánico.
- **Cefalosporinas y otras Cefem:** carbapenems (imipenem, meropenem), ceftriaxona, ceftazidime, ceftazidima, cefoxitin y otros.

2 Glicopeptidos (vancomicina)

3 Aminoglucosidos: gentamicina, amikacina, neomicina, kanamicina, estreptomina, tobramicina, sisomicina, netilmicina.

4. Macrólidos: eritromicina, claritromicina, azitromicina.

5. Tetraciclinas: tetraciclinas, doxiciclina, minociclina.

6. Quinolonas:

- Quinolonas: norfloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacina, ácido nalidixico.
- Fluoroquinolonas
-

7. Ifamidas y trimetroprim: timetroprin / sulfametoxazol.

8. Clases de drogas simples:

- Cloranfenicol
- Clindamicina
- Rifampicina

MECANISMOS DE ACCION DE LOS ANTIMICROBIANOS

Los fármacos antimicrobianos pueden dañar a los patógenos de diversas maneras. Los mecanismos de acción de los antimicrobianos explican la naturaleza y el grado de toxicidad selectiva sobre los microorganismos patógenos.

Estos mecanismos actúan sobre las estructuras bacterianas: inhibiendo la síntesis de la pared celular, síntesis proteica, síntesis de ácidos nucleicos, alteración de la membrana y antagonismo metabólico (9)

Los antibióticos más selectivos son los que interfieren en la síntesis de las paredes celulares bacterianas ej. Penicilinas, cefalosporinas, vancomicina y bacitracina. Estos fármacos poseen un índice terapéutico elevado porque las paredes celulares bacterianas tienen una estructura exclusiva que no se encuentra en las células eucariotas.

La gentamicina, clindamicina, eritromicina, tetraciclina y otros inhiben la síntesis proteica uniéndose al ribosoma de los procariotas. Debido a que estos fármacos discriminan entre los ribosomas de procariotas y eucariotas, su índice terapéutico es bastante elevado, pero no tan favorable como el de los inhibidores de la síntesis de la pared celular. Algunos fármacos se unen a la subunidad 30S (pequeña), mientras otros lo hacen a la subunidad 50S(grande)del ribosoma, afectando la unión del aminoacil-t ARN, formación del enlace peptídico , lectura del mARN y translocación .Por ejemplo el ácido fusídico se liga a EF-G y bloquea la translocación, mientras que la mucopiricina inhibe la isoleucil-tRNA sintetiza (9,3)

Los antimicrobianos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos o dañan las membranas celulares a menudo no son tan selectivamente tóxicos como otros antibióticos. Esto se debe a que las diferencias en los mecanismos de la síntesis de ácidos nucleicos o en la estructura de la membrana celular no son tan grandes entre los procariotas y eucariotas. Las quinolonas y las polimixinas son buenos ejemplos de fármacos que afectan la síntesis de ácidos nucleicos o la estructura de la membrana. Las quinolonas inhiben la ADN girasa.

Las polimixinas actúan como detergentes o agentes tensoactivos y dañan la membrana plásmática bacteriana.

Los antimetabolitos bloquean el funcionamiento de las vías metabólicas inhibiendo competitivamente el uso de los metabolitos por enzimas clave. Las sulfamidas y otros fármacos inhiben el metabolismo del ácido fólico.ejemplo las sulfanilamida, sulfametoxazol y sulfacetamida, poseen un elevado índice terapéutico porque el hombre no puede sintetizar el ácido fólico y lo obtiene de la dieta. La mayoría de las bacterias patógenas producen su propio ácido fólico y por lo tanto son sensibles a los inhibidores del metabolismo del folato. (10)

La eficacia de los antimicrobianos sobre las bacterias patógenas, se ven afectados por los siguientes factores: en primer lugar que el fármaco pueda alcanzar el lugar de la infección ejemplo la gentamicina y otros aminoglucósidos, no se absorben bien por el tubo digestivo y deben inyectarse por vía intramuscular o intravenosa. Neomicina y bacitracina se administran por vía tópica en lesiones cutáneas. Las vías de administración no orales se suelen llamar vías parenterales. Incluso cuando se administra adecuadamente un fármaco, puede ser excluido del lugar de infección. Por ejemplo, los coágulos de sangre o el tejido necrótico pueden proteger a las bacterias de un fármaco, bien porque los líquidos corporales que lo contienen pueden no acceder con facilidad al patógeno o bien porque el fármaco es absorbido por los materiales que lo rodean.

En segundo lugar, el patógeno debe ser sensible al fármaco. Las bacterias de los abscesos pueden encontrarse en estado latente, y por lo tanto ser resistentes a la quimioterapia, ya que las penicilinas y otros agentes sólo afectan a los patógenos cuando están creciendo y dividiéndose de forma activa. Por una parte, un patógeno, aunque esté creciendo, puede simplemente no ser sensible a un determinado agente. Por ejemplo, las penicilinas y cefalosporinas, que inhiben la pared celular no dañan a los micoplasmas, que carecen de paredes celulares.

Tercero, para ser eficaz, el quimioterápico tiene que superar la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno. La concentración alcanzada dependerá de la cantidad de fármaco administrada, la vía de administración y la velocidad de absorción, así como de la tasa de aclaramiento o eliminación del cuerpo. Tiene sentido que un fármaco mantenga concentraciones elevadas durante más tiempo si se absorbe a lo largo de un período prolongado y se excreta lentamente (11).

MECANISMOS DE LA RESISTENCIA DE LAS BACTERIAS A DIFERENTES FARMACOS.

Las bacterias se tornan resistentes a fármacos de diversas maneras. En principio un determinado tipo de resistencia no se limita a una clase concreta de fármaco. Dos bacterias pueden emplear diferentes mecanismos de resistencias para soportar el mismo agente antimicrobiano. Además, los mutantes resistentes surgen de forma espontánea y después son seleccionados. Los mutantes no son creados de forma directa por la exposición a un fármaco (12)

Los patógenos a menudo se hacen resistentes simplemente evitando la penetración del fármaco. Muchas bacterias Gram negativas no resultan afectadas por la bencilpenicilina porque ésta no puede atravesar la membrana externa de la envoltura. Las alteraciones de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) también vuelven resistentes a la célula. Una disminución de la permeabilidad puede llevar a una resistencia a las sulfamidas.

Una segunda estrategia de resistencia es bombear el fármaco al exterior de la célula una vez que ha penetrado. Algunos patógenos poseen translocasas en la membrana plasmática que expulsan a los fármacos.

Debido a que son relativamente inespecíficas y a que pueden bombear muchos fármacos diferentes, a menudo se denomina a estas proteínas de transporte "bombas de multiresistencia a fármacos." Muchos son del tipo antiporte fármaco/protón, es decir, los protones entran en la célula cuando el fármaco la abandona. Estos sistemas existen en *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Micobacterium smegmatis* y *Staphylococcus aureus*.(12)..

Muchos patógenos bacterianos resisten al ataque inactivando los fármacos a través de su modificación química. El ejemplo mejor conocido es la hidrólisis del anillo Betalactámico de muchas penicilinas por la enzima penicilinasa. Los fármacos se inactivan también por la adición de grupos químicos. Los microorganismos resistentes pueden fosforilar o acetilar los aminoglucósidos y acetilar el cloranfenicol. En las bacterias resistentes a sulfamidas, la enzima que emplea el ácido p- áminobenzoico durante la síntesis de ácido fólico (la sintetasa de ácido tetrahidropterico) a menudo tiene una afinidad menor por las sulfamidas.

Las bacterias resistentes pueden emplear una vía alternativa para evitar la secuencia inhibida por el fármaco o bien aumentar la producción del metabolito diana. por ejemplo, algunas bacterias son resistentes a las sulfamidas porque emplean ácido fólico preformado de su entorno, en lugar de sintetizarlo por sí mismas. Otras cepas aumentan su tasa de producción de ácido fólico y así contrarrestar la inhibición por las sulfamidas.

ORIGEN Y TRANSMISION DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

Los genes de resistencia a fármacos están presentes tanto en el cromosoma bacteriano como en plásmidos, pequeñas moléculas de ADN circular que pueden existir independientes del cromosoma o integrarse en él.

Las mutaciones espontáneas del cromosoma bacteriano, aunque no son muy frecuentes, pueden hacer a las bacterias resistentes a fármacos. Habitualmente estas mutaciones causarán un cambio del receptor de fármaco; por lo tanto, el antibiótico no puede unirse a inhibir por ejemplo a la proteína receptora de la estreptomina en los ribosomas bacterianos. Probablemente muchos mutantes son destruidos por mecanismos de resistencia natural del huésped. Sin embargo, cuando se trata ampliamente a un paciente con antibióticos, algunos mutantes resistentes pueden sobrevivir y proliferar por su ventaja competitiva sobre los gérmenes no resistentes.

A menudo, un patógeno bacteriano es resistente a fármacos porque posee un plásmido portador de uno o más genes de resistencia; estos plásmidos se denominan plásmidos R (plásmidos de resistencia). Los genes de los plásmidos de resistencia a menudo codifican enzimas que destruyen o modifican fármacos; por ejemplo, la hidrólisis de la penicilina o la acetilación del cloranfenicol y los aminoglucósidos. Se han involucrado genes asociados a plásmidos en la resistencia a aminoglucósidos, cloranfenicol, penicilinas y cefalosporinas, eritromicina, tetraciclinas, sulfamidas y otros. Una vez que una bacteria posee un plásmido R, el plásmido puede transferirse con bastante rapidez a otras células a través de los mecanismos normales de intercambio de genes en la conjugación, transducción, transformación y transposición. Puesto que un único plásmido puede ser portador de genes de resistencia a varios fármacos, una población de patógenos bacterianos se puede volver resistente a varios antibióticos simultáneamente, incluso cuando el paciente es tratado con uno sólo.

Métodos de determinación de la resistencia antimicrobiana.

Son diversos los métodos para determinar la resistencia antimicrobiana de las bacterias mediante diversos métodos, siendo: difusión en disco, microdilución, E-test, Phene-plate system y la técnica del PCR (reacción en cadena de la polimerasa). (13)

En la actualidad, la prueba de difusión en agar más empleada es el método de Kirby – Bauer, que fue desarrollado a principios de la década de 1960 por William Kirby, A. W. Bauer y sus colaboradores en la Washington Medical School, siendo recomendado por la *Food and drug administration (FDA)* y *The Nacional Comité for Clinical Laboratory Estándar (NCCLS)*. (11).

Este método consiste en colocar un disco impregnado de antibiótico en agar a en el que previamente se ha inoculado la bacteria objeto de la prueba, el disco capta humedad y el antibiótico difunde radialmente hacia fuera a través del agar, produciendo un gradiente de concentración de antibiótico. El antibiótico está presente a una concentración alta cerca del disco y afecta incluso a gérmenes igual de sensibles (los microorganismos resistentes crecen hasta el disco), a medida que aumenta la distancia del disco disminuye la concentración de antibiótico y solo los patógenos más sensibles resultan dañados.

Si el agente inhibe el crecimiento bacteriano entorno al disco se forma un anillo claro, cuando más ancha es la zona que rodea al disco más sensible es el patógeno. El diámetro del anillo es también función de la concentración inicial del antibiótico, de su solubilidad y de su tasa de difusión a través del agar. Por lo tanto, no se puede emplear el diámetro de la zona de inhibición para comparar directamente la eficacia de dos antibióticos diferentes.

Dado que los métodos diagnósticos son fundamentales para conocer el perfil de resistencia de las bacterias aerobias causantes de procesos hospitalarios y son causa de múltiples infecciones siendo susceptibles cualquier persona puede adquirir una infección hospitalaria por bacterias resistentes, existen personas con mayor riesgo que otras, como por ejemplo los pacientes hospitalizados con diversos procesos infecciosos.

Por lo que se necesita realizar este estudio basado en el comportamiento de las bacterias frente a los antimicrobianos más utilizados en Nicaragua y vigilar los problemas de resistencia emergentes para conocer la vida útil de los antimicrobianos en ambientes hospitalarios. Desarrollar nuevos fármacos y utilizar otras medidas como los métodos de diagnóstico microbiológicos.

La vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos es fundamental para poder detectar tempranamente los problemas emergente, mediante las técnicas de laboratorio y monitorear los patrones cambiantes genéticos de la resistencia de las bacterias aerobias de paciente hospitalizados, mediante pruebas de laboratorio estandarizadas y confiables, esta información sobre el comportamiento de las bacterias mas frecuente en ambientes hospitalarios sea utilizada en la asistencia a los pacientes hospitalizados, puesto que su recuperación esta basada en los patrones se resistencia bacteriana reportados a nivel nacional e internacional.⁽¹⁴⁾

Objetivo General:

Determinar el perfil de resistencia antimicrobiana de bacteria aerobia aislada de pacientes ingresados en los hospitales nor-occidentales de Nicaragua.

Objetivos Específicos:

- 1- Aislar e identificar las bacterias aerobias de pacientes con procesos infecciosos atendidos en hospitales de nicaragua.
- 2- Determinar en perfil de resistencia antimicrobiana en las bacterias aisladas.
- 3- Relacionar en uso de antibióticos con la presencia de bacterias resistentes en los pacientes en estudio
- 4- Describir los aspectos clínicos y epidemiológicos asociados a los pacientes que son colonizados con bacterias resistentes en nicaragua

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio:

Descriptivo de corte transversal

Área de estudio:

El estudio se realizó en tres hospitales de Nicaragua, localizados en los departamentos de León, Chinandega y Estelí, ubicados geográficamente en el área- nor- occidental del país. Estos centros hospitalarios atienden a la población rural y urbana, tienen diferentes servicios de especialización y cuentan con laboratorio clínico microbiológico.

Población de Estudio:

Fueron las cepas de bacterias aerobias de pacientes que acudieron a los hospitales incluidos en el estudio con diferentes procesos infecciosos.

Muestra:

Se recolectaron 897 cepas bacterianas de pacientes hospitalizados con diferentes procesos infecciosos.

Criterios de inclusión:

Cepas de bacterias aerobias aisladas, identificadas en su especie y analizadas en su perfil de sensibilidad antimicrobiana.

Procedimiento de la recolección de la información;

Se elaboró una ficha donde se llenó con información general de los pacientes, según objetivos y en quienes habían sido aisladas las bacterias incluidas en este estudio.

Fuente Primaria

Resultados obtenidos en el Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Ciencias Médicas, UNAN - León.

Fuente Secundaria

Expedientes

Libro de registro laboratorios de los Hospitales

Colección y transporte de las muestras

- Cepas bacterianas

Las bacterias fueron aisladas de los especímenes clínicos de pacientes con procesos infecciosos, quienes estaban hospitalizados e identificadas en sus respectivos laboratorios en sus hospitales de procedencia, luego fueron transportadas todas las cepas bacterianas en medio de transporte sólido / Bacto agar al 1%, a temperatura ambiente y debidamente rotuladas al departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Ciencias Médicas .UNAN-León.

a) Cultivo bacteriano

Principio del método:

Es un conjunto de nutrientes, factores de crecimiento y otros componentes que crean las condiciones necesarias para el desarrollo de los microorganismos, por la diversidad metabólica de los microorganismos no existe un medio de cultivo universal.

Materiales esenciales:

- Agar sangre
- Agar Mc Conkey
- Asas bacteriológicas
- Incubadora
- mechero

Procedimiento:

Los medios se prepararon a partir de bases deshidratadas y siguiendo las indicaciones del fabricante. Todas las cepas fueron inoculadas en medios de agar sangre y agar Mc Conkey, condiciones de aerobiosis a temperatura de 37°C por 24 horas, utilizando cepas de referencia: Escherichia coli ATCC 25922 para Enterobacterias, Pseudomona aeruginosa ATCC 27853 para organismos no fermentadores y Estafilococos aureus ATCC 25913.

b) Técnica de difusión en agar

Principio del método:

se coloca un disco impregnado de antibiótico en agar en el que previamente se ha inoculado la bacteria objeto de la prueba, el disco capta humedad y el antibiótico difunde radialmente hacia fuera a través del agar, produciendo un gradiente de concentración de antibiótico. El antibiótico está presente a una concentración alta cerca del disco y afecta incluso a gérmenes igual de sensibles (los microorganismos resistentes crecen hasta el disco), a medida que aumenta la distancia del disco disminuye la concentración de antibiótico y solo los patógenos más sensibles resultan dañados.

Materiales esenciales:

- Agar Müller Hinton
- Platos petry
- Discos de antibióticos marca BDM
- Regla milimetrada
- Incubadora

Procedimiento:

El Medio de agar Müller Hinton fue preparado a partir de una base deshidratada comercialmente disponible y siguiendo las instrucciones del fabricante. Se utilizaron discos de antimicrobianos de la marca BDM, estos fueron seleccionados por recomendaciones del Ministerio de Salud (MINSA) y /o de los profesionales que enviaron la muestras del paciente para su cultivo bacteriano. Los cartuchos conteniendo los discos comerciales de papel filtro que son preparados especialmente para pruebas de susceptibilidad bacteriana, fueron proporcionados por el departamento de microbiología de la UNAN –León. Los contenedores se refrigeraron a 8° C o a temperatura inferior, o se congelaron según necesidades.

Se realizó el patrón de Mc Farland de BaSO_4 , suministrado periódicamente por el Departamento de Microbiología. Las cepas bacterianas fueron identificadas, posterior se realizó el antibiograma utilizando agar Muller Hinton el método de difusión en agar o método de Kirby-Bauer según referencia NNCL, quien fue desarrollado a principios de la década de 1960 por William Kirby, A.W.Bauer y sus colaboradores en la Washington Medical School, siendo recomendado por la *Food and drug administration* (FDA) y el Nacional Comité for Clinical laboratory Estándar (NCCLS). (16).

La prueba de sensibilidad se realizó mediante la prueba de difusión en disco, la preparación del inóculo fue tocar de cada colonia con un asa y el cultivo transferido

a un tubo conteniendo 4 ml. de solución salina para preparar una suspensión. La suspensión se ajustó a la turbidez del patrón de 0.5 de Mc Farland. Por comparación visual del tubo con el patrón contra una cartulina de fondo blanco. Luego se introdujo un hisopo se giro varias veces y luego se apretó firmemente sobre la pared interna del tubo, por encima del nivel del líquido (para extrae el exceso del inóculo del hisopo).

Se inculó con hisopo estéril rayando el agar Muller Hinton sobre la superficie seca, este procedimiento se repitió extendiendo dos veces más, dando cada vez un giro de 60^a a la placa, para asegurar una correcta distribución del inóculo, la tapa del plato se dejó entreabierta por 3 a 5 minutos pero nomás de 15, para permitir que cualquier exceso de humedad superficial se absorbiera , antes de aplicar los discos impregnados con la droga.

Los discos de antimicrobianos se añadieron sobre la superficie de la placa de agar inculado. Cada disco se presionó para asegurarse su completo contacto con la superficie de agar, los discos fueron colocados individualmente con una aguja estéril, uniformemente de modo que no quedará más de 24 mm. Del centro de uno al otro (no más de cinco discos por plato).

Después de 24 horas de incubación, se examinó cada placa midiendo los diámetros de la zona completa de inhibición, incluyendo el diámetro del disco. Las zonas se midieron hasta el milímetro completo más próximo, utilizando una regla para este propósito, colocándolo sobre la superficie de la placa de Petry invertida .por encima un fondo negro antireflejante y se ilumina con luz reflejante. En el caso de Estafilococos y Enterococos cualquier cultivo apreciable dentro de la zona de inhibición se tomó como resistente

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	VALOR
Bacteriana aerobia	Microorganismo unicelular que requiere oxigeno para crecer como flora normal y/o producir enfermedad	cultivo	<i>Estafilococos aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella ssp</i> <i>Proteus ssp</i> <i>Enterococos ssp</i> <i>Proteus ssp</i> <i>Acinetobacter ssp</i> <i>Shiguella ssp</i> Otros.
Antibióticos	Fármaco empleado para combatir procesos infecciosos bacterianos	Expediente Clínico	Penicilina Ceftraxona Meticilina Ceftazidime Cefoxitina Gentamicina Trimetroprim sulfa Norfloxacin Ciprofloxacina
Servicio de procedencia	Sala del hospital donde fue atendido el paciente	Libro de registro	Cirugía Pediatria Consulta externa Ortopedia UCI UCIN
Perfil de resistencia antimicrobiana	Valoración de la resistencia y sensibilidad de la bacteria en estudio.	antibiograma	Resistente Sensible

Plan de Análisis

Se realizó un análisis descriptivo de los datos en el programa Epi Info versión 6.0. Se estimó la frecuencia de los datos en porcentajes de las bacterias aisladas en los diferentes procesos infecciosos de los pacientes en los hospitales en estudio. Se analizó la relación entre las cepas bacterianas aisladas con los grupos de antibióticos utilizados para determinar el perfil de resistencia antimicrobiana.

RESULTADOS

Se analizaron 897 cepas de bacterias aerobias aisladas de igual número de pacientes que ingresaron a los hospitales de León, Chinandega y Estelí, con diferentes procesos infecciosos durante los años 2000 – 2002. La mayoría de cepas fueron aisladas de especímenes clínicos en sangre, orina, secreciones y líquido cefalorraquídeo.

Bacterias aerobias aisladas de pacientes con diferentes procesos infecciosos: el 47.2% de las cepas bacterianas procedentes del hospital de León, el 30.6 % de Estelí y el 22.2% de Chinandega. (Tabla 1).

Tabla 1. Bacterias aerobias aisladas de pacientes con diferentes procesos diagnósticos según hospitales de Nicaragua.

Bacteria	León		Chinandega		Estelí		Total	
	No. *	%	No.	%	No.	%	No.	%
Pseudomona	78	18.0	16	8.0	65	23.0	159	17.9
Klebsiella	70	17.0	28	14.0	5	2.0	103	11.5
E. coli	53	13.0	95	47.7	75	27.0	223	24.9
Enterobacter	39	9.0	-	-	-	-	39	4.3
Acinetobacter	20	4.7	-	-	-	-	20	2.2
Proteus	12	2.8	8	4.0	-	-	20	2.2
Shigella	13	3.0	-	-	-	-	13	1.4
Enterococos	-	-	-	-	5	2.0	5	0.5
Otros Gram. negativos	-	-	-	-	4	1.4	4	0.4
Estafilococos aureus	139	32.7	52	26.0	120	43.0	311	34.7
Total	424	47.2	199	22.2	274	30.5	897	100.0

___ no aplica No* = número de bacterias

Las bacterias más frecuentes encontradas fueron: *Estafilococos aureus* (34.7%) seguidas por *Escherichia coli* (24.9%), *Pseudomona ssp* (17.9%) y *Klebsiella ssp* (11.5%). También encontramos con menor frecuencia, pero de gran importancia epidemiológica *Shigella ssp* (1.4%) y *Enterococos* (0.5%).

Las cepas bacterianas más frecuentemente encontramos en el Hospital de León fueron: *Estafilococos aureus*, *Pseudomona sp*, *Klebsiella sp*. En el Hospital de Estelí las más frecuentes fueron *Estafilococos aureus*, *Pseudomona sp*, *Escherichia coli*.

Enterobacter, *Acinetobacter* y *Shigella sp* solamente fueron encontrados en muestras provenientes del hospital de León. *Enterococos* y otros Gram negativos solo fueron encontrados en muestras provenientes del hospital de Estelí

Perfil de resistencia Antimicrobiana según Hospitales:

En relación al perfil de resistencia a los antibióticos de las bacterias analizadas encontramos que las muestras colectadas del Hospital de León el siguiente perfil (Tabla 2).

El 60% de *Pseudomona sp* se presentó resistencia a la gentamicina, el 35% para la penicilina y ceftazidime, el 17% a cefoxitina y el 14 % a ciprofloxacina. El 54% de *klebsiella ssp* presentó resistencia a gentamicina, el 40% a ceftraxona, el 32% a Ceftazidime y apenas un 3% a norfloxacina.

Tabla 2 .Perfil de resistencia Antimicrobiana de las cepas bacterianas aisladas de pacientes con diferentes diagnósticos clínicos en el hospital Escuela “Dr. Oscar Danilo Rosales A.” de León.

Antibióticos	<i>Pseudomona</i> (78)	<i>Klebsiella</i> (70)	<i>E.coli</i> (53)	<i>Enterobacter</i> (39)	<i>Acinetobacter</i> (20)	<i>Proteus</i> (12)	<i>Shigella</i> (13)	<i>E. aureus</i> (139)
Penicilina	35	-	-	-	-	-	62	84
Ceftriaxona	-	40	26	44	25	17	0	--
Metilina	-	-	-	-	-	-	-	35
Ceftazidime	35	32	26	36	3	17	-	-
Cefoxitina	17	7	26	5	10	-	-	-
Gentamicina	60	54	4	21	30	25	46	19
T. sulfa	-	-	29	28	-	67	62	6
Norfloxacina	18	3	23	5	5	0	-	2
Ciprofloxacina	14	16	21	18	20	0	0	2

___ no aplica

Escherichia coli presentó resistencia bastante similar a casi todos los antibióticos. *Enterobacter sp* presentó un perfil de resistencia a ceftraxone (44%), Ceftazidime (36%) y Trimetroprim sulfa (28%). *Acinetobacter* fue resistentes a Gentamicina (30%), ceftriaxone (25%) y ciprofloxacina (20%).

Proteus flexneri presentó mayor resistencia a Trimetroprim sulfa (67%) y gentamicina. (25%). *Estafilococos aureus* demostró mayor resistencia a Penicilina (84%) y Meticilina (35%).

En el Hospital de Estelí se encontró el siguiente perfil: *Escherichia coli* al igual que *Pseudomona sp* y *Klebsiella sp* mostraron un comportamiento de multirresistencia. Determinándose porcentajes importantes de resistencia para Betalactámicos al igual que para aminoglucosidos. El resto de bacterias incluidas en el estudio tales como bacilos Gram negativos siguen el mismo perfil observados con otros Gram negativos (tabla 3)

Tabla 3 .Perfil de resistencia Antimicrobiana de cepas bacterianas aisladas de pacientes con diferentes diagnósticos clínicos en el hospital “San Juan de Dios” de Estelí.

Antibióticos	<i>Pseudomona</i> (65)	<i>Klebsiella</i> (5)	<i>E.coli</i> (55)	<i>Enterococos</i> (5)	Otros bacilos Gram. neg. (4)	<i>E. aureus</i> (120)
Penicilina	----	----	----	----	----	87
Ceftriaxona	16	19	15	44	60	10
Meticilina	----	----	----	----	----	59
Ceftazidime	0	0	0	0	0	----
Cefoxitina	0	0	0	0	0	----
Gentamicina	31	20	23	56	50	19
T. sulfa	----	----	33	----	75	25
Norfloxacina	7.6	0	0	0	25	----
Ciprofloxacina	7.6	7.6	0	0	0	0

____ no aplica

Únicamente en el hospital de Esteli fueron reportados *Enterococos sp* y estos fueron resistentes a Ceftraxone y gentamicina en un 44 y 56 % respectivamente.

En el Hospital de Chinandega se encontró el siguiente perfil: *Escherichia coli* al igual que *Pseudomona sp*, *Klebsiella sp* y *Proteus sp*, mostraron un comportamiento similar de multirresistencia, con porcentajes importantes para los Beta- láctamicos, el resto de las bacterias en estudio continua el perfil de los Gran negativos. (tabla 4).

Tabla 4. Perfil de resistencia Antimicrobiana de cepas bacterianas aisladas de pacientes con diferentes diagnósticos clínicos en el hospital "Mauricio Abdala" de Chinandega.

Antibióticos	<i>Pseudomona sp</i> (16)	<i>Klebsiella sp</i> (28)	<i>E.coli</i> (95)	<i>Proteus sp</i> (8)	<i>E. aureus</i> (52)
Penicilina	----	----	----	----	28
Ceftriaxona	57	58	60	55	14
Meticilina	----	----	----	----	21
Ceftazidime	0	3	0	0	----
Cefoxitina	14	9	3	0	----
Gentamicina	38	48	69	78	58
T. sulfa	----	----	83	24	68
Norfloxacin	5	0	0	0	----
Ciprofloxacina	5	5	0	0	0

---- no aplica

Staphylococcus aureus mostró para gentamicina (58%), gentamicina (28%), trimetoprim-sulfametoxazol (68%) y para Meticilina (21%).

Uso de antibióticos y su relación con la presencia de bacterias resistentes

De las 897 cepas analizadas que corresponden a igual número de pacientes, el 63% habían recibido antibióticos antes de la toma de muestra. El número de antimicrobianos recibidos por los pacientes hospitalizados fue hasta cinco antibióticos, siendo la mayor frecuencia la administración de dos antibióticos.

La mayoría de estos pacientes presentó relación entre uso previo de antibiótico y presencia de bacterias resistentes en la mayoría de ellos fueron aisladas las cepas consideradas multirresistentes cuando los antibióticos pertenecían a diferentes familias como por el perfil de resistencia a Penicilinas cefalosporinas y aminoglicosidos.

Aspectos clínicos y epidemiológicos de los pacientes estudiados

Los diagnósticos clínicos más frecuentes que se reportaron para los pacientes en quienes se aislaron las bacterias incluidas en este estudio fueron similares en los tres hospitales. En orden de frecuencia fueron los abscesos seguidos por las heridas infectadas e infecciones urinarias.

En cuanto a los días que permanecieron los pacientes en los hospitales, fue variable desde uno a veintiún días, siendo el de mayor frecuencia el rango de siete días de estancia hospitalaria.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se presenta al perfil de resistencia de 897 cepas bacterianas aisladas de pacientes hospitalizados, en el periodo de dos años de vigilancia antimicrobiana de tres hospitales de Nicaragua, ubicados en la ciudad de León, Chinandega y Estelí. Estos corresponden al área nor-occidental del país.

Las cepas fueron analizadas mediante el método de difusión en agar y se estudiaron los antimicrobianos que son comúnmente utilizados en nuestro país como los Betalactámicos, aminoglucosidos, sulfas y otros.

Las bacterias fueron aisladas de varios tipos de especímenes clínicos y los más frecuentes fueron las secreciones, sangre, heridas quirúrgicas y orina.

Las bacterias patógenas más aisladas fueron *Estafilococos aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomona sp*, *Klebsiella sp* y con menor frecuencia *Enterococos sp*, *Pseudomona sp*, *Shiguella sp* y otros bacilos Gram negativos, situación similar presentada en otros países de América Latina, donde el grupo SENTRY, reporta que en un periodo de tres años con 11.000 muestras bacterianas provenientes de 10 hospitales encontraron que los patógenos más frecuentes fueron *Estafilococos aureus*, *Psuedomona sp*, *Klebsiella sp* y *Enterobacter sp*. Este comportamiento de los microorganismos se observa en los hospitales por ser el sitio donde llegan los procesos infecciosos más complicados. (2, 5,10)

En relación a los antimicrobianos la penicilina mostró tener poca efectividad en el caso de *Estafilococos aureus* entre 28 – 87 % de las cepas bacterianas fueron resistentes, la resistencia a la penicilina ha sido ampliamente documentada casi paralela al descubrimiento de la misma.

En el hospital de León los *Estafilococos aureus* fueron los únicos Gram positivos analizados y mostraron ser resistentes a penicilina en el 84 %, seguido por gentamicina y en menor proporción para meticilina, situación que actualmente se incrementa en el mundo entero y que según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es obligatorio estudiar cuando se realiza antibiograma a bacterias como esta. (2, 15,16)

En Europa el comportamiento de Inglaterra, Portugal y España han detectado el hallazgo de un clon predominante asociado a la resistencia de *Estafilococos aureus* a meticilina esto reasocia con la diseminación y los mecanismos genéticos de las bacterias al portar un gen resistente dentro del ambiente hospitalario. (15)

Ceftriaxona es un fármaco de amplio uso hospitalario, mostró niveles importantes de resistencia para *Enterococos sp*, *Pseudomona sp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp* y en menor porcentaje para *Estafilococos aureus*. Ceftriaxona ha venido mostrando ser un fármaco cuyo uso frecuente promueve rápidamente el desarrollo de resistencia tal es la situación similar con quinolonas como la ciprofloxacina.

Respecto a gentamicina el aminoglucosido utilizado con mayor frecuencia asociado a Betalactámicos en los hospitales de Nicaragua, sigue mostrando ser cada vez menos útil dado que en estudios previos los porcentajes eran menores del 10% en el tratamiento contra infecciones por Gram negativos, cepas de *Pseudomona sp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp* en porcentajes de 31%, 23% y 20%, para

Enterococos muestra una baja efectividad que supera el 50% de resistencia para *Pseudomona sp* y *Klebsiella sp* y en menor porcentaje para *Shiguella flexneri* (17, 18,19)

Trimetroprin sulfa es de los antimicrobianos de primera lección para el manejo de los más comunes procesos infecciosos causados por Gram negativos y también es de los Más utilizados como automedicación por la población especialmente para control de procesos respiratorios y urinarios, sin embargo *Escherichia coli* muestra un 29% de resistencia para el Hospital de León, pero para Chinandega fue mayor (83%). Al analizar estos resultados, encontramos que los valores han aumentado en relación a estudios realizados en León y Chinandega quienes reportan menos del 25 %. (18, 19, 20,21)

Trimetroprin sulfa mostró también tener poca efectividad con cepas de *Proteus sp* (67%), seguido por las cepas de *Shiguella sp* fue del 62% de resistencia, *Pseudomona aeruginosa* mostró resistencia a gentamicina en los tres hospitales, esto resulta de gran importancia por que es el aminoglicosido de primera escogencia para asociarlo a Betalactamicos en la mayoría de los hospitales de Nicaragua. Cefoxitina, norfloxacin y ciprofloxacina presentaron mejor actividad frente a *Pseudomona sp* que es un germen intrahospitalario oportunista en pacientes con quemaduras, trasplantes y alteraciones de las defensas.

(18, 19, 22,23)

En cuanto al uso y abuso de los antimicrobianos en hospitales y la comunidad ya sea por prescripción médica o automedicación es un fenómeno difundido en Nicaragua. En el estudio encontramos que el 63% de los pacientes habían sido tratados previo a la toma de la muestra con al menos un régimen de antibióticos y muchos de ellos se había empleado hasta tres fármacos diferentes, dicha situación fue similar en los tres hospitales .Al relacionar cada cepa multirresistente con los aspectos clínicos y de uso de antibióticos del paciente en quien fue aislada,

Confirmamos que había una relación directa al fármaco empleado previo a la toma de muestra, ejemplo es el caso de la asociación penicilina y gentamicina que es la más utilizada o el caso de Trimetoprim sulfa que es reportada de los pacientes como el fármaco que utilizaron previo a su hospitalización.

Un fenómeno esperado cuando hay uso indiscriminado de antibióticos y mal uso del diagnóstico es que se prolongue la estancia hospitalaria debido a las súper infecciones que desarrolla el paciente por efecto de los antibióticos sobre la flora normal. Este estudio reporta que más del 50% de los pacientes que recibieron antibióticos o bien portaban cepas resistentes mostraron una estancia hospitalaria mayor de 10 días, de ellos un porcentaje importante habían ingresado para su remisión como es el caso de los abscesos de piel.

CONCLUSIONES

1. Las bacterias aisladas en orden de importancia fueron para León y Chinandega: *Estafilococos aureus*, *Pseudomona sp* y *Escherichia coli*.
2. *Pseudomona ssp* seguidas por *klebsiella sp* y *Escherichia coli* fueron las cepas multirresistentes para los tres hospitales, fueron resistentes de igual manera para Betalactamicos y aminogluocosidos.
3. *Estafilococos aureus* presentó un perfil de resistencia importante para meticilina, aminogluocosidos y sulfas en los tres hospitales. no se determinó resistencia a Vancomicina en ninguno de los Hospitales.
4. El 63% de los pacientes recibieron antibióticos previos a la toma de la muestra, la mayoría de ellos se relacionó con la emergencia de cepas resistentes.
5. los diagnósticos más comunes en los pacientes de quienes procedían las bacterias analizadas fueron: Abscesos, heridas infectadas e infecciones urinarias.

REFERENCIAS

- 1 Organización Panamericana de la Salud. (2000). Resistencia antimicrobiana en las Américas: magnitud del problema y su contención.
- 2 Organización Mundial de la Salud (2001). estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos
3. Prescott (1999). Microbiología.
4. Rossi.A y co.l (1999). Vigilancia de la resistencia a los antibacterianos en Argentina. Programa WHONET, 1995- 1996.
5. Caceres, M., Carera.E., Palmgren.A-C and Nord (1998). Antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria from the intestinal microflora of healthy children and antimicrobial treated children in Nicaragua. Rev.Esp Quim 11(3); 221-228.
6. Caceres.M. Carera.E., Palma.A. Berríos.G. Weintraub.A. And Nord, C.E. (1977).Antimicrobial susceptibility of anaerobic and aerobic bacteria isolated from patients with mixed infections in Nicaragua
7. Mims .Roitt (1999). Medical Microbiology.
8. Weber. Stephen. Li. Joseph (2002). Las infecciones nosocomiales en hospitales latinoamericanos representan una crisis emergente.
9. Ktzunt. (1995).Farmacología Clínica.Quinta edición.
10. Baquero, F., Blázquez. (2002). Mutación y Resistencia a los antibióticos.
11. National Committee for clinical laboratory Standar (1977). Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically- four edition: Aproved Estándar. Ame Nat Stan Inst.13.
- 12.Neu, Harold., (1992). The crisis in antibiotic resistance.
13. Mollby, R., Kuhn, I. and Katouli, M (1993) Computerized Biochemical fingerprinting a new tool for typing of bacteria. Rev Med Microbiol.

14. Mahon.C. Manuselis.G. (1995) Textbook of Diagnostic Microbiology.
15. Sakuolas.Get al (2001). Methicillin resistant Staphylococcus aureus comparison of Susceptibility Testing methods and anaes of mec A positive susceptible strains. Journal of clinical microbiology.
16. Lara, M. (2002).Perfil de resistencia a antibióticos de estafilococos sp, estudio epidemiológico y molecular en el servicio de Pediatría.Leon.
17. Suárez. M. y col (2000). Resistencia de Shiguella spp. A los antimicrobianos en Córdoba, Argentina durante el periodo 1990- 1997.
18. .Calderón, S. Chavarria y F Corea. (2000) Perfil de Resistencia antimicrobiana de Bacterias aerobias aisladas de pacientes hospitalizados con diferentes procesos infecciosos en el Hospital Mauricio Abdalah de Chinandega. Memorias Jornada de Desarrollo Científico UNAN-LEON.
19. Corrales J, Delgado M y Delgado V. (2000). Perfil de resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de pacientes hospitalizados en el hospital Escuela de León en el año 2000. Memorias de Jornadas de desarrollo Científico UNAN- LEON.
20. Castro, K., Pérez, L (2002). Agentes bacterianos causantes de infecciones nosocomiales de cuidados intensivos del HEODRA.Leon
21. Pérez, M., Ríos, V (2002). Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de procesos infecciosos de pacientes hospitalizados en el HEODRA. León.
22. López .O y col. (2002). Pseudomona aeruginosa, resistente a Betalactamicos e inhibidores de Betalactamasas. Rev.de Postgrado de la cátedra de Medicina.
23. Herrera. Y col. (2001).Perfil de resistencia de bacterias aerobias aisladas de pacientes atendidos por diferentes procesos infecciosos en el Hospital San Juan de Dios, Estelí.
24. Ronconi (2000). Enterococos. Identificación y susceptibilidad antimicrobiana. Universidad Nacional del Nordeste.Argentina.
25. Cockerill, F. (1999).Genet Methods for Assesing antimicrobial resistance.



A La Libertad Por La Universidad