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



Tesis para optar al

Título de especialista en Medicina Interna.

“Perfil de resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de diferentes procesos infecciosos en los pacientes atendidos en el Hospital escuela Oscar Danilo Rosales Arguello de la ciudad de León en el período de enero del 2017 a diciembre del 2019.”

Autor:

Dr. Milton Lindolfo Castillo López

Residente de Medicina Interna

Tutor:

Dr. Armando Matute

Especialista en Medicina Interna e Infectología.

Dr. Samuel Vílchez. PhD

Microbiólogo clínico

Dr. Javier Zamora

MSc. En salud pública y epidemiología

Febrero 2020
A la libertad por la Universidad

RESUMEN

Objetivo: Determinar el perfil de resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de diferentes procesos infecciosos en los pacientes atendidos en el Hospital escuela Oscar Danilo Rosales Arguello de la ciudad de León en el período de enero 2017 a diciembre de 2019.

Material y métodos: estudio descriptivo de corte transversal, se estudiaron 150 muestras de pacientes ingresados en las salas de ortopedia y cirugía. Se realizó un análisis univariado de frecuencias y porcentaje.

Resultados: se tomaron 150 muestras en el período de estudio donde se identificaron 9 tipos microorganismos, siendo la mayoría de ellos (87%) bacterias Gram negativas y únicamente (13%) resultaron bacterias Gram positiva. La bacteria aislada más frecuente fue *Pseudomona aeruginosa*, seguida de *Eschericia coli* y *Acinetobacter baumannii*. *Staphylococcus ureus* predominó en las bacterias gram positivas, seguido del *Staphylococcus epidermidis*. El sitio más frecuente de donde se obtuvieron las muestras biológicas fueron la piel y los tejidos blandos del pie diabético en la sala de ortopedia. Entre las Gram Negativas: *Pseudomona aeruginosa* mostró elevada resistencia al Imipenem (44%) y al colistin (47%). Así mismo *Eschericia coli* mostró elevada resistencia a ceftazidima (17%) y Imipenem (29%). Entre las gram positivas predominó el *Staphylococcus aureus*.

Conclusión: La bacteria aislada más frecuente fue la *Pseudomona aeruginosa*, seguida de *Eschericia Coli*. El *Estafilococos aureus* predominó en las bacterias gram positiva, entre las Gram Negativas: La *Pseudomona aeruginosa* mostró elevada resistencia al Imipenem y al colistin, *Eschericia coli* es resistente a ceftazidima e Imipenem. *Estafilococo aureus* presento resistencia a minociclina y oxacilina.

Palabras claves: sensibilidad, resistencia bacteriana, antibióticos.

ÍNDICE

GLOSARIO	1
I. INTRODUCCIÓN	2
II. ANTECEDENTES.....	4
III. JUSTIFICACIÓN	7
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
V. OBJETIVOS	9
VI. MARCO TEORICO.....	10
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	29
VIII. RESULTADOS	32
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	38
X. CONCLUSIONES	41
XI. RECOMENDACIONES	42
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
XIII. ANEXOS.....	47

GLOSARIO

CRO Ceftriaxona
IMP Imipenem
MRP Meropenem
CTX Cefotaxima
CXM Cefuroxima
AZ Aztronam
FEF Cefepime
CIP Ciprofloxacina
CF Cefalotin
CEC Cefaclor
C Cloranfenicol.
MN Minoxiclina
CM Clindamicina
P Penicilina
RF Rifamicpicina
OX Oxacilina
E Eritromicina.
AB= Acinetobacter Baumanii
PA= Pseudomona Aureginosa
KP= Klebsiella Pneumonaie
SA. S. aureus
PP= Proteus Penerii
EG= E. gergoviae
EV= E. vulneris
SO= Serratia Odorifera
SF= Serratia Fonticola
PA= Pantoea Aglomerans
EC= E. Coli;
SCN= S. coagulasa negativo
EF= E. fergusonii
SM= Serratia marcenscens

I. INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibacterianos por los microorganismos es un problema mundial de salud pública generado desde hace 50 años aproximadamente, debido principalmente al uso inapropiado de los antibióticos. Además de favorecer la multiplicación de microorganismos resistentes contribuye a la supresión de los susceptibles, haciendo más difícil el tratamiento de las infecciones que estos causan. Las consecuencias muy negativas se ven tanto en términos de salud como en la mortalidad o estancias hospitalarias más largas, así como en el costo económico¹.

El problema de la resistencia está aumentando a niveles peligrosamente altos en todas partes del mundo. Están surgiendo nuevos mecanismos de resistencia que se están extendiendo a nivel mundial, amenazando nuestra capacidad para tratar enfermedades infecciosas comunes². Una lista creciente de infecciones, como neumonía, tuberculosis, gonorrea y enfermedades transmitidas por los alimentos, se está volviendo más difícil y, a veces, imposible de tratar, puesto que los antibióticos se vuelven menos efectivos³.

Donde se pueden comprar antibióticos para uso humano o animal sin receta, la aparición y la propagación de la resistencia se agravan. De manera similar, en los países sin pautas de tratamiento estándar, los antibióticos son prescritos en exceso por los profesionales de la salud, los veterinarios, y el público en exceso.⁴ Sin una acción urgente, nos dirigimos a una era posterior a los antibióticos, en la que las infecciones comunes y las lesiones leves pueden volver a matar⁵.

En Estados Unidos, en una encuesta nacional de 2011 de enfermedad infecciosas, encontró que más del 60% de los participantes habían tenido una infección bacteriana irresistible y no tratable. Muchas organizaciones de salud pública han descrito la aparición rápida de bacterias resistentes como "crisis" o "pesadilla". El CDC (Center disease control) de Atlanta declaró en 2013 que la raza humana está ahora en la "Era post-antibiótico"⁶.

Según la OMS, las bacterias farmacorresistentes pueden causar infecciones en el ser humano y son más difíciles de combatir que las que no lo son. Entre las bacterias de mayor relevancia por su perfil de resistencia están *Streptococcus pneumoniae*,

Escherichia coli, *Pseudomona aureginosa*, y *Staphylococcus aureus*. La frecuencia de colonización es más frecuente en el medio hospitalario, especialmente porque las bacterias resistentes son capaces de diseminarse fácilmente en ambientes donde el uso elevado de antimicrobianos y la presencia de pacientes debilitados y susceptibles (pacientes sometidos a hemodiálisis, diabéticos, pacientes con lesiones cutáneas, infecciones del tracto respiratorio y urinario, pacientes infectados con VIH y drogadictos, etc), juntos hacen que la diseminación sea un fenómeno común⁷.

En Latinoamérica, la resistencia a los antibacterianos representa consecuencias graves para la infectología; un gran número de centros no tiene los recursos necesarios para su detección, al ser pequeños hospitales regionales con poco presupuesto y pocas investigaciones¹⁻³. De manera particular es importante e imperativo destacar que se necesita de una continua actualización sobre el comportamiento que tiene la resistencia bacteriana en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León, en el cual no se cuenta con una documentación sistemática sobre el problema que representa la resistencia a los antibióticos en servicios como Ortopedia y Cirugía.

II. ANTECEDENTES

En el 2014, en la región de las Américas la Organización Mundial de la Salud, recopiló información sobre la resistencia a los antibióticos en hospitales y laboratorio de 21 países. En los resultados que publicaron que encontró una elevada resistencia de *Escherichia coli*, a las cefalosporinas de tercera generación y a las fluoroquinolonas, dos clases importantes y muy utilizadas de fármacos antibacterianos. Se reporta resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a las cefalosporinas de tercera generación también elevada y generalizada. En algunos entornos, hasta un 90% de las infecciones por *Staphylococcus aureus* fueron resistentes a la meticilina, lo cual significó que el tratamiento con los antibióticos habituales no funciona⁸.

En el 2013, en México, el Instituto de Seguro Social determinó la sensibilidad e identificación de 50 microorganismos en 1,480 muestras de diferentes sitios anatómicos, realizando el estudio con 23 bacterias aisladas por presentar mayor patogenicidad, con frecuencia de 1,540 microorganismos gramnegativos y grampositivos, presentándose en porcentajes de aparición de Gram negativos como: *Escherichia coli* de 18.31%, *Pseudomonas aeruginosa* 8.37%, *Acinetobacter baumannii* 5.45%, *Klebsiella pneumoniae* 3.31%, *Morganella morganii* 1.81%, *Proteus mirabilis* 1.55%, *Enterobacter cloacae* 1.5%, *Citrobacter freundii* 1.43%, *Klebsiella oxytoca* 1.11%, *Serratia marcescens* 1.10%; y los Gram positivos: *Staphylococcus epidermidis* 18.25%, *Staphylococcus aureus* 16.95%, *Staphylococcus haemolyticus* 5.9%, *Enterococcus faecalis* 4.15%, *Staphylococcus hominis* 2.73%, *Staphylococcus lugdunensis* 1.82%, *Enterococcus faecium* 1.9%, *Staphylococcus warneri* 1.17%, *Staphylococcus ciuri* 0.78%, *Staphylococcus intermedius* 0.65%. Las muestras que resultaron más contaminadas son: secreción de herida, punta de catéter, líquido de diálisis, herida quirúrgica, sonda Foley, secreción de cánula y secreción bronquial. La multiresistencia representa un reto terapéutico que deja pocas posibilidades para el tratamiento de estas infecciones. Los mecanismos que usan las bacterias para defenderse de los antibióticos están en constante evolución⁹.

En el 2011, en Honduras, El Instituto de Seguridad Social, creó el Comité de Prevención y Control de Infecciones Intrahospitalarias (CPCIIH), es el encargado de la vigilancia de resistencia antimicrobiana, realizaron un estudio donde mostró que las bacterias Gram negativas con mayor frecuencia aisladas son: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Burkholderia cepacia*. La *Escherichia coli* presentó alta resistencia a quinolonas, de 37% a 42%; *Pseudomona aeruginosa* presentó alta resistencia a cefalosporina de tercera generación y quinolonas, aumentando de 30% en el 2006 a más del 40% en el 2011. *Acinetobacter baumannii* tiene una alta resistencia a todos los antibióticos incluso a los carbapenémicos¹⁰.

En el 2010, el Informe Anual de la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, presento el siguiente perfil de resistencia antimicrobiana por países: en Estados Unidos, en términos generales el 17% de *Salmonella tiphy* fueron resistentes a dos o más clases de antimicrobianos, el 9% de *Salmonella no Tiphy* fue resistente a Ampicilina, Cloranfenicol, Estreptomina, Sulfametoxazol y Tetraciclinas. En México, la *E. coli* reportó un 81% de resistencia a Ampicilina, 64% a Trimetoprim Sulfa y 33% a Ceftriaxona, mientras que la *Pseudomona Aeruginosa* resulta resistente a la Gentamicina en un 29% y 27% a Amikacina. Chile reporta resistencia de *Staphylococcus aureus* a Trimetoprim Sulfa (81%), Oxacilina (80%) y Eritromicina (74%), además de *E. coli* que presenta resistencia a Ampicilina (69%) y Trimetoprim Sulfa (50%)¹¹.

A nivel Centroamericano, los estudios de resistencia antimicrobiana han reportado en Costa Rica resistencia de *E. coli* a Ampicilina (58%), Trimetoprim Sulfa (48%). *Pseudomona Aeruginosa* presenta resistencia a Ciprofloxacina (42%) y Gentamicina (38%). En Honduras la *Pseudomona Aeruginosa* es resistente a Gentamicina (53%), Amikacina (39%); *Klebsiella spp* es resistente a Ampicilina (91%), Trimetoprim Sulfa (50%), Gentamicina (41%) y el *Staphylococcus aureus* a la Ampicilina (90%), Eritromicina (32%)¹¹.

En Nicaragua la *Escherichia coli* se reporta una resistencia a Ampicilina (82%), Gentamicina (48%), Ciprofloxacina (39%), el *Staphylococcus aureus* muestra resistencia a Penicilina (97%), Trimetoprim (36%), Eritromicina (34%). *Klebsiella spp*

reporta resistencia al Trimetoprin Sulfa (74%), Gentamicina (66%), Amikacina (44%). *Pseudomona Aeruginosa* 35% es resistente a Gentamicina, 27% a la Piperacilina y 16% a Ciprofloxacina¹¹.

A nivel Nacional

Entre 2003 y el 2006, Herrera et al estudio los hospitales de León, Chinandega y Estelí con el objetivo de conocer el perfil de resistencia o sensibilidad antimicrobiana de bacterias aerobias aisladas de pacientes que fueron atendidos en estos hospitales, se estudiaron 1,181 cepas de bacterias aisladas. Se encontró que Penicilina fue el fármaco de menor efectividad contra *S. Aureus*. Un porcentaje importante mayor del 25% fueron resistentes a Meticilina, principalmente cepas del hospital de Estelí. Alta resistencia de *E. coli* al trimetropin sulfa del 44% al 73%, y más moderada a la gentamicina de 29% al 37%, también diferentes niveles de resistencia a *Pseudomona spp*, a ceftriaxona del 25% al 45%, a cloranfenicol del 5% al 55% y a gentamicina del 10% al 50%¹².

En el 2015, Salinas en el Hospital Humberto Alvarado de Masaya, obtuvo muestras fueron de tejidos blando (67,3%), urocultivos (25%), drenos (4,3%) y hemocultivo únicamente (3,2%). De un total de 211 cultivos, se aislaron 15 tipos de microorganismos, siendo en su mayoría (86,6%) bacterias gram negativas y únicamente 13,3% resultaron bacterias gram positiva. La bacteria aislada más frecuente (53,6%) fue la *E. coli*, seguida de *Klebsiella pneumoniae* (16,1%), *Pseudomona aeruginosa* (4,7%), *Acinetobacter baumannii* (9,5%), *Staphylococcus aureus* (6,6%) y *Serratia marcescens* (2,4%). Las 127 cepas presentaron resistencia a penicilinas, cefalosporina y fluoroquinolonas, seguidas de 35 cepas resistentes a fluoroquinolonas, 28 resistentes a penicilinas y cefalosporina, 8 resistentes a carbapenemes, 3 resultaron multiresistentes y 10 fueron resistentes a las oxacilina. La familia de fármacos que presentó mayor resistencia fue la penicilina, cefalosporina y las fluoroquinolonas¹³.

III. JUSTIFICACIÓN

La resistencia antimicrobiana constituye un serio problema de salud de escala mundial y un reto aún mayor para el futuro de la medicina. Las investigaciones en este campo iniciaron en la segunda mitad del siglo XX, sobre todo para conocer los mecanismos y causas que hacen posible esta resistencia siendo el uso indiscriminado e irracional de estos fármacos por el hombre la principal causa de la gravedad de la situación que hoy se presenta. Los médicos clínicos de diferentes disciplinas debemos estar actualizados sobre los nuevos estándares de tratamiento y sobre el uso de nuevos y viejos antimicrobianos.

Ante esta situación los procesos infecciosos son los responsables de una alta mortalidad a nivel mundial, siendo de vital el uso correcto de fármacos antimicrobianos, porque es el tratamiento de elección ante estos reportes de altas incidencia de resistencia al tratamiento, y de alarma a nivel internacional.

En los hospitales donde se prescribe los antimicrobianos se debe contar con un perfil de sensibilidad y resistencia de las bacterias más comunes, ya que el abuso de los antimicrobianos genera pérdida de recursos económicos y aumenta la mortalidad.¹⁻⁷ Por esto, cada vez más se necesita de más información y precisión sobre el perfil antimicrobiano en las unidades nacionales.

Este trabajo pretende conocer el perfil de resistencia que tienen las bacterias aisladas de los diferentes procesos infecciones en los pacientes que atiende el hospital escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León. Los resultados encontrados en este trabajo permitirán actualizar el comportamiento de resistencia de las bacterias en los últimos 3 años.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a los antimicrobianos plantea una amenaza grave y cada vez mayor para la salud pública, siendo un problema creciente en el mundo, que involucra cada día nuevas especies bacterianas y nuevos mecanismos de resistencia. Este fenómeno observado en los laboratorios de microbiología representa un problema clínico y dificulta el buen manejo de los pacientes que sufren distintas patologías infecciosas.¹⁻³ El uso y abuso indiscriminado de los antimicrobianos se considera la causa principal en la resistencia de la biota normal y patógena, que no responde a la acción de algunos antibióticos, el hecho de utilizar una diversidad de antibióticos alteran la selección natural, y causa la resistencia bacteriana, motivo por el cual los agentes causantes de infecciones no responden al esquema terapéutico, de ahí la necesidad de aislar cepas puras para obtener un excelente patrón de susceptibilidad y relacionarlo con los medicamentos del cuadro básico⁵.

La carencia de un perfil de resistencia que ayude al clínico a instaurar un tratamiento en base al proceso infeccioso es un obstáculo para un abordaje adecuado y, por ende, una mejor respuesta que ayude aminorar el problema de la resistencia². A pesar de la importancia extrema de este problema, son pocas las investigaciones existentes sobre este tema, tanto a nivel regional como nacional; ya que un gran número de centros, a pesar de poseer un sistema de vigilancia microbiológica, no disponen con los recursos necesarios para su detección y continua actualización, por ello se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es el perfil de resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de diferentes procesos infecciosos de pacientes atendidos en el Hospital escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León en el período de enero 2017 a diciembre de 2019?

V. OBJETIVOS

General

- Determinar el perfil de resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de diferentes procesos infecciosos en los pacientes atendidos en el Hospital escuela Oscar Danilo Rosales Arguello de la ciudad de León en el período de enero 2017 a diciembre de 2019.

Específicos

1. Identificar los microorganismos más frecuentes aislados por sitio anatómico según patología de sospecha.
2. Describir la sensibilidad y resistencia que tienen los antibióticos más utilizados en los pacientes.
3. Determinar el patrón de resistencia de las diferentes especies bacterianas identificadas con los diferentes antimicrobianos.

VI. MARCO TEORICO

Contexto histórico

Las enfermedades infecciosas han representado una importante causa de morbilidad y mortalidad a través de la historia en todo el mundo y América Latina no es una excepción, sino uno de los continentes más implicados.

Luego del descubrimiento, por azar, de Sir Alexander Fleming en 1928 de que un hongo podía proveer un fármaco capaz de inhibir el desarrollo de algunas bacterias, se acuñó el término antibiótico, usado popularmente para referirse a los antibacterianos. El hallazgo de Fleming, la penicilina, dio lugar a que los médicos pensarán que tenían un arma para eliminar bacterias para siempre. Los ATB consiguieron inicialmente “milagros”, antes no concebibles, de curación de infecciones, sobre todo por cocos gram positivos (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) que eran responsables de alta mortalidad, en todos los grupos etarios.¹⁴

A partir de 1940, se incrementó la búsqueda en el suelo de bacterias u hongos de los cuáles se podían extraer sustancias con actividad ATB: macrólidos, aminoglucósidos, polimixinas, cloranfenicol, tetraciclinas, etc. Estos nuevos fármacos incidieron en la falsa seguridad de que una amplia gama de bacterias, tanto gram positivas como gram negativas, podían ser combatidas clínicamente con éxito¹⁴.

Un aviso importante lo proporcionó en 1940 el descubrimiento de las penicilinasas (primeras β -lactamasas). Una nueva advertencia, ya a fines de los años 50, fue el descubrimiento de que las isoxazolil penicilinas y compuestos semejantes (metecilina, oxacilina, etc.), que habían sido recientemente sintetizadas a partir de penicilina para combatir la producción de penicilinasas, habían perdido lentamente la capacidad de sustituir las penicilinas frente a estafilococos. Otra sorpresa fue el descubrimiento en Japón e Inglaterra, de la resistencia mediada por plásmidos transferibles en *Escherichia coli*, *Shigella* spp. etc., que dieron cuenta de las recientemente descubiertas aminopenicilinas (ampicilina) y cefalosporinas, hoy llamadas de primera generación (cefalotina, cefalexina), que habían sido ideadas para permitir la acción de

las penicilinas en bacterias gram negativas, cuya membrana externa (ausente en gram positivas) podían atravesar.^{15,16}

Todo esto ocurría a finales de la década de los 50 e inicio de los 60'. Esta resistencia plasmídica incluía la codificación de genes cuyos productos inactivaban cloranfenicol, tetraciclinas y también a las sulfamidas, quimioterápicos introducidos luego de las penicilinas¹⁵.

En esa época, aparecieron los nuevos amino glucósidos de amplio espectro: neomicina y kanamicina. La primera para empleo en diarreas y la segunda, rápidamente desplazada por gentamicina, mucho más activa y cuyo empleo aún perdura y se utiliza profusamente en AL. Pronto se descubrió que las bacterias son capaces de producir enzimas inactivantes de los amino glucósidos por acetilación, adenilación o fosforilación de grupos NH₂ u OH- que afectaba tanto a enterobacterias como a bacilos gram negativos no fermentadores (BGNNF).

Posteriormente se incorporan los aminoglucósidos más activos disponibles, como amikacina y en algunos países de América Latina, la tobramicina. La industria farmacéutica no se amilanó. Se descubrió la trimetoprima (TMP) que unida a sulfamidas reparaba los fracasos de ampicilinas y cefalosporinas orales. La combinación TMP+sulfametoxazol fue usado profusamente en infecciones urinarias y respiratorias. ya en 1972, a pocos años de su aparición, demostramos en Buenos Aires las primeras cepas de *Escherichia coli* aisladas de orina resistentes a TMP (Casellas JM y cols: 1er Congreso Argentino de Nefrología; Mendoza; 1972), resultantes de mutantes que interferían en la transformación de ácido dehidrofólico a tetrahidrofólico que es la diana de la acción de la TMP en su acción inhibitoria de la síntesis de timidina. Hacia fines de los 70¹⁴:

1º) Se intensificaron las investigaciones que permitieron desentrañar los secretos de la síntesis de la pared celular y reconocer los mecanismos de resistencia a otros ATB, facilitando la investigación futura.^{1,17-19}

2º) Se sintetizaron productos como el ácido nalidíxico, destinado a ser un antimalárico, pero por azar demostró ser efectivo frente a *Escherichia coli* por un mecanismo novel, la inhibición del ADN girasa, responsable del superenrollamiento

del ADN, para darle cabida a esta larga molécula en el reducido ámbito de 1 a 3 micrones de la mayoría de las bacterias. Se confirmó que otro antiparasitario, la nitrofurantoína, era un excelente inhibidor de *Escherichia coli*, enterococos y estafilococos en la orina. En ese tiempo, dos conspicuos patógenos humanos, que eran tratados con aminopenicilinas, adquirieron los genes de producción de beta lactamasa (TEM-1 y TEM-2) provenientes de *Escherichia coli*; estos genes fueron encontrados en *Haemophilus influenzae* causante de neumonías, otitis y epiglotitis y *Neisseria gonorrhoeae* de ETS. Este último hallazgo fue alarmante, pero la industria farmacéutica reaccionó produciendo cefalosporinas, denominadas de segunda generación: cefuroxima, cefaclor, ceftibuteno y una cefamicina: cefoxitina y luego cefotetan que, además eran activos sobre anaerobios. Otra vez el azar demostró que otro antiparasitario, metronidazol y otros 5-nitroimidazoles, eran efectivos no sólo para el tratamiento de tricomoniasis sino también de los procesos mencionados en los que participaba asiduamente *Bacteroides* grupo *fragilis* con excepcionales aislados resistentes.^{16,20}

El empleo de cefalosporinas de segunda generación no permitió dar cuenta de especies como BGNNF y de enterobacterias hiperproductoras de ciertas betalactamasas conocidas. Aparecieron entonces entre fines del 70' y el 80', las que fueron consideradas cefalosporinas de tercera generación (C3G) (cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima). La respuesta bacteriana no se dejó esperar. En 1982, el grupo de trabajo de Prahmod Shah en Frankfurt, aisló una cepa de *Klebsiella ozaenae* resistente a cefotaxima. Simultáneamente, en Francia varios investigadores (Philipon, Jarlier, Acar, Brisou, etc.) observaron brotes de enterobacterias resistentes a las C3G. Fueron denominadas "beta lactamasas de espectro extendido" (BLEE). Al poco tiempo, se descubrió que la resistencia era plasmídica, transferible y las enzimas codificadas eran mutantes derivados de las betalactamasas clásicas que inactivan enterobacterias, *Haemophilus* y gonococos, o sea TEM y SHV. Con el tiempo, estas betalactamasas se distribuyeron rápidamente y en el sobreuso de estas C3G dio lugar a una explosión de BLEE e inclusive, como sucedió en el Cono Sur, de nuevas BLEE exclusivas como CTX-M2, así denominadas por afectar a cefotaxima (y ceftriaxona) con más actividad que ceftazidima. Al tiempo, proliferaban los derivados de TEM o

SHV, así como en Europa Occidental se desarrollaban métodos para la detección fenotípica de BLEE (Jarlier, con la sinergia con clavulánico) y la NCCLS (hoy CLSI), las implementó, pero usando como sustrato solamente ceftacidima, lo que fue un error, ya que no descubrieron la familia CTX-M, hoy día de difusión mundial inclusive en el ámbito comunitario²¹.

Posteriormente, se desarrollaron las fluoroquinolonas, a fines de los 80', caracterizadas por la incorporación de un átomo de flúor (F) en la posición 6 de las quinolonas, la primera fue norfloxacin de uso oral y destinada a infecciones urinarias y también a las diarreas bacterianas, en particular la diarrea del viajero. Con lo aprendido con esta molécula, se desarrollaron nuevas fluoroquinolonas, orales e inyectables y con actividad tanto sobre BGNNF, como gram positivos, bacterias intracelulares y algunas sobre anaerobios e inclusive con cierta actividad sobre micobacterias.²¹

Lamentablemente, muchas quedaron en el camino por diversas reacciones adversas severas. Hoy día en América Latina, contamos con ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina. De la primera se ha hecho un uso intensivísimo y a veces innecesario y sobre todo con el concepto equivocado, generalmente por los urólogos, al emplearlas por largo tiempo y con dosis bajas (200 mg), cuando la forma de soslayar la resistencia (ver adelante) es el empleo de dosis altas (hasta 750 mg) por corto tiempo. El último avance que abarcó desde los albores del 90' hasta el presente, fue el uso de los carbapenemes. El imipenem proviene del hallazgo en el suelo de Alcalá de Henares, España, de un extracto de bacterias del género *Streptomyces* por investigación conjunta de la Compañía Española de Antibióticos y Merck Sharp and Dohme. Advirtieron prontamente, que el producto denominado tienamicina, resultó lamentablemente insoluble²¹.

Llevó unos años obtener el derivado soluble, la N-forminidoil que se denominó imipenem. Los estudios preclínicos demostraron que imipenem era destruído por una dehidropeptidasa producida por los túbulo proximales renales, destinada a simplificar la excreción de péptidos. Varios años llevó conseguir un inhibidor de esa

dehidropeptidasa renal con farmacocinética similar al imipenem. Ese producto es la cilastatina por lo que el producto que se comercializa es imipenem-cilastatina.

Los carbapenemes fueron y aún se consideran el recurso óptimo en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) para el tratamiento de bacilos gram negativos multiresistentes. Los carbapenemes son ATB beta lactámicos que en el anillo lateral presentan un átomo de carbono. Lo que genera resistencia a Beta lactamasas cromosómicas. Imipenem + vancomicina ha sido el tratamiento empírico impuesto en UCI a los pacientes infectados graves.²²

La resistencia a los antimicrobianos²³

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

Por resistencia a los antibióticos se entiende específicamente la resistencia a los antibióticos que desarrollan las bacterias comunes causantes de infecciones. El término 'resistencia a los antimicrobianos' es más amplio y comprende la resistencia a los fármacos utilizados para tratar infecciones causadas por otros microorganismos, como parásitos (por ejemplo, el que causa el paludismo), virus (por ejemplo, el VIH) y hongos (por ejemplo, la cándida).²³

Los organismos resistentes (bacterias, hongos, virus y algunos parásitos) pueden resistir ataques de medicamentos antimicrobianos tales como antibióticos, fungicidas, antivirales y antipalúdicos, de tal forma que los tratamientos convencionales se vuelven ineficaces y las infecciones persisten, lo que incrementa el riesgo de propagación.²³

La aparición de cepas resistentes es un fenómeno natural que ocurre cuando los microorganismos se reproducen de forma errónea o se intercambian características de resistencia, pero la utilización y el uso indebido de antimicrobianos también acelera su aparición. Las prácticas inapropiadas de control de las infecciones, las malas

condiciones sanitarias y la manipulación inadecuada de alimentos propician la propagación de las resistencias.²⁴

Entre los diversos factores que han contribuido al incremento significativo de la expectativa de vida durante el siglo pasado se encuentra sin duda el control de numerosas enfermedades infecciosas gracias a intervenciones como vacunas y antibióticos específicamente. La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente con implicaciones sociales y económicas enormes dadas por el incremento de morbilidad y mortalidad, aumento de los costos de los tratamientos y de las largas estancias hospitalarias generadas.²⁵

Varios son los factores que han contribuido a su aparición:

- La presión selectiva ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico en humanos o animales.
- La utilización generalizada de antimicrobianos en pacientes inmunocomprometidos y en la unidad de cuidados intensivos.
- El uso de dosis o duración inadecuada de la terapia antimicrobiana.
- El desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los diferentes gérmenes teniendo en cuenta la flora local de cada institución o comunidad.²⁶

Tipos de resistencia

El fenómeno de resistencia tiene un sustrato genético intrínseco o adquirido que se expresa fenotípicamente por mecanismos bioquímicos. De esta manera puede observarse la resistencia desde el ambiente biológico y otro el bioquímico²⁶.

Resistencia Natural:

se refiere a los mecanismos permanentes determinados genéticamente, no correlacionales con el incremento de dosis del antibiótico. Un ejemplo de esto es la resistencia de la *Pseudomona aeruginosa* a las bencilpenicilinas y al trimetoprin sulfametoxazol; bacilos gram negativos aeróbicos a clindamicina²⁶.

Resistencia Adquirida:

La resistencia adquirida es una característica propia de una especie bacteriana, que por naturaleza es sensible a un antibiótico pero que ha sido modificada genéticamente ya sea por mutación o por adquisición de genes de resistencia (plásmidos, transposones e integrones). Son evolutivas y su frecuencia depende de la utilización de los antibióticos. En referencia a la mutación de un gen implicado en el mecanismo de acción de un antibiótico, podemos mencionar el ejemplo de la resistencia a las quinolonas por modificación de la DNA girasa en las enterobacterias, o las mutaciones generadas en los genes que codifican a las porinas que trae como consecuencia el bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo. Por otro lado, la adquisición de genes de resistencia a partir de una cepa perteneciente a una especie idéntica o diferente, esto está dado por plásmidos, transposones e integrones.^{19,25-27}

Los plásmidos y transposones son elementos genéticos móviles donde se transportan los genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano con longitud variable, algunos con capacidad para replicarse independientemente de la maquinaria genética que dispone la célula²⁸.

Los transposones son secuencias de DNA (doble cadena) que pueden ser trasladados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, esto gracias a un sistema de recombinación propio que, sumado a la capacidad de los plásmidos de trasladarse de una célula a otra durante la conjugación, permite la adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas, facilitando la expansión de la resistencia.²⁸

Algunos plásmidos y transposones poseen elementos génicos denominados integrones que les permite capturar varios genes exógenos determinando la aparición de una cepa multirresistente. Los antibióticos afectados particularmente por este mecanismo son los betalactámicos, aminoglicósidos, tetraciclinas, cloranfenicol y sulfamidas; un ejemplo es la resistencia que presenta *Escherichia coli* y *P. mirabilis* a la ampicilina.²⁸

Existen otras denominaciones de resistencia como son¹⁶:

- **Resistencia relativa o intermedia:** ocurre un incremento gradual de la CIM (concentración inhibitoria mínima) a través del tiempo. Para obtener un efecto terapéutico es necesario alcanzar niveles séricos y tisulares adecuados.
- **Seudoresistencia:** ocurre una resistencia *in vitro* pero una gran efectividad *in vivo*. Se denomina *tolerancia antibiótica* al fenómeno en el cual la diferencia entre la MBC (concentración bactericida mínima) y la CIM es muy grande lo cual ocurre con relaciones MBC/CIM mayores de 8 lo que permite la persistencia del microorganismo. La causa principal de la resistencia es el uso de los antimicrobianos. Paradójicamente, la presión selectiva surge de la combinación del uso excesivo que se observa en muchas partes del mundo, especialmente en los casos de infecciones sin importancia, del uso incorrecto por falta de acceso a tratamiento apropiado y de la de la subutilización debido a la falta de recursos financieros para completar los tratamientos.¹⁶

Mecanismos de Resistencia de los Gram Positivos.

La resistencia bacteriana tanto natural como adquirida se puede abordar desde el punto de vista molecular y bioquímico de tal forma que se pueden clasificar en tres mecanismos básicos, por medio de los cuales las cepas bacterianas pueden adquirir resistencia a los antibióticos de acuerdo al mecanismo expresado y el mecanismo de acción del antibiótico. Los mecanismos de resistencia son: inactivación del antibiótico, alteración del sitio blanco del antibiótico y alteración de barreras de permeabilidad. Cabe resaltar que los tres mecanismos pueden ocurrir simultáneamente.²⁹

Inactivación del antibiótico por destrucción o modificación de la estructura química³⁰

El fenotipo de resistencia antibiótica por destrucción o modificación de la estructura química es un proceso molecular caracterizado por la producción de enzimas que van a llevar a cabo esta función. Las enzimas que destruyen la estructura química, más conocidas, son las beta-lactamasas que se caracterizan por hidrolizar el núcleo beta-lactámico rompiendo el enlace amida, otra enzima es la Eritromicina esterasa que cataliza la hidrólisis del anillo de lactona del antibiótico. Entre las enzimas que se encargan de la modificación de la estructura podemos mencionar al cloranfenicol

acetiltransferasa y también a las enzimas que modifican a los aminoglucósidos, lincosamidas y estreptograminas (acetilasas, adenilasas y fosfatasas).

Alteración del sitio blanco del antibiótico³⁰

La resistencia bacteriana conferida por la alteración del sitio en donde actúa el antibiótico consiste en la modificación de algunos sitios específicos de la célula bacteriana como la pared celular, la membrana celular, la subunidad 50S o 30S ribosomales, entre otras. Por ejemplo, la modificación por mutación de los genes GyrA y GyrB que codifican para las topoisomerasas II y IV respectivamente, ofrecen resistencia bacteriana a *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli* frente a las quinolonas³⁰.

En cuanto a las modificaciones a nivel ribosomal podemos mencionar los cambios que ocurren en las subunidades 30S y 50S los cuales son los sitios de acción de aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas y lincosamidas. Por ejemplo, la metilación del RNA ribosomal de la subunidad 50S confiere resistencia a *S. aureus* y *S. epidermidis* frente a tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos. La resistencia bacteriana contra gentamicina, tobramicina y amikacina consiste en una mutación de la subunidad ribosomal 30S.

Alteración en las barreras de permeabilidad³⁰

Este mecanismo se debe a los cambios que se dan en los receptores bacterianos específicos para los antimicrobianos o por alteraciones estructurales en los componentes de envoltura de la célula bacteriana (membrana o pared celular) que influyen en la permeabilidad, así como a la pérdida de la capacidad de transporte activo a través de la membrana celular o la expresión de bombas de eflujo las cuales se activan en el momento en que el antibiótico se introduce a la célula bacteriana.

La membrana celular de las bacterias Gram negativas contiene un alto contenido de lípidos con respecto a las Gram positivas, presenta una membrana externa con un 40% de lipopolisacárido lo cuál le proporciona una barrera efectiva contra la entrada de antibióticos, dependiendo de la composición química de estos. La internalización de compuestos hidrófilicos se lleva a cabo por canales denominados porinas, que se

encuentran en la membrana interna, estos canales están llenos de agua por lo que la penetración de los antibacterianos en este caso dependerá del tamaño de la molécula, hidrofobicidad y carga eléctrica.³⁰

Bombas de flujo

En la membrana celular se encuentran las llamadas bombas de eflujo que llevan a cabo la internalización y expulsión de los antimicrobianos. Unas amplias variedades de bombas de flujo proveen resistencia antimicrobiana tanto en bacterias Gram positivas como en Gram negativas. El eflujo activo de antibióticos es mediado por proteínas transmembranales. En el caso de las bacterias Gram negativas involucra también componentes en la membrana externa y citoplasma. Estas proteínas forman canales que exportan activamente a un agente antimicrobiano fuera de la célula tan rápido como entra. Este mecanismo confiere resistencia a tetraciclinas, quinolonas, cloranfenicol, beta lactámicos, así como a los antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario utilizado para la limpieza de superficies.

Mecanismo de resistencia a los principales antibióticos^{16,29}

Betalactámicos

La resistencia que desarrollan las bacterias frente a los betalactámicos representa un grave problema, pues es probablemente el grupo de antibióticos más utilizado. Las bacterias desarrollan al menos tres mecanismos para hacerse resistentes a ellos, que son independientes entre sí pero que pueden actuar sinérgicamente: alteración de las enzimas diana (PBPs), alteración de la membrana externa y producción de enzimas inactivantes (betalactamasas)^{16,29}.

Amino glucósidos

La inactivación enzimática mediada por plásmidos representa el principal mecanismo de resistencia en enterobacterias, Pseudomona, estafilococos y enterococos, pero existen otros mecanismos como alteraciones en la permeabilidad de la membrana y/o mutaciones cromosómicas. Las bacterias anaerobias son resistentes de modo natural por carecer de sistemas de transporte para captar a los aminoglucósidos^{16,29}.

Quinolonas

La resistencia está relacionada con la diana principal de acción, la topoisomerasa II o girasa y fundamentalmente en la subunidad A del ribosoma. No obstante, cada vez se da más importancia a la presencia de mecanismos de expulsión que impiden alcanzar concentraciones intracelulares de antibiótico suficientes o dificultan el paso a través de la pared; recientemente se ha descrito también la presencia de plásmidos e incluso una cepa de *Klebsiella pneumoniae* con un plásmido de resistencia múltiple que incluía también quinolonas^{16,29}.

Tetraciclinas.

Aunque existe resistencia por modificación enzimática codificada por transposones, el mecanismo de resistencia más importante en enterobacterias es por expulsión activa y en gram positivos y en algunos gram negativo como *Neisseria*, *Haemophilus*, *Campylobacter* y *Bacteroides*, por producción de proteínas citoplásmicas que impiden la unión de la molécula al ribosoma. En general la resistencia es cruzada para todas las tetraciclinas^{16,29}.

Macrólidos y Lincosamidas

Estos grupos de antibióticos por ser hidrofóbicos atraviesan mal la membrana externa por lo que los bacilos gram negativos presentan resistencia natural, aunque modificaciones en las nuevas moléculas como azitromicina parecen disminuir este hecho. Existen además mecanismos de exclusión activa. La resistencia por metilaciones que impiden la unión de los fármacos al ribosoma 50S está codificada por plásmidos en transposones, es cruzada y puede ser inducible (en macrólidos de 14 y 15 átomos) o constitutiva (también para los de 16 y lincosamidas) y aparece en cocos gram positivos y bacilos anaerobios gram positivos y negativos; también la producción de enzimas transferasa puede determinar resistencia de estafilococos para lincomicina y clindamicina^{16,29}.

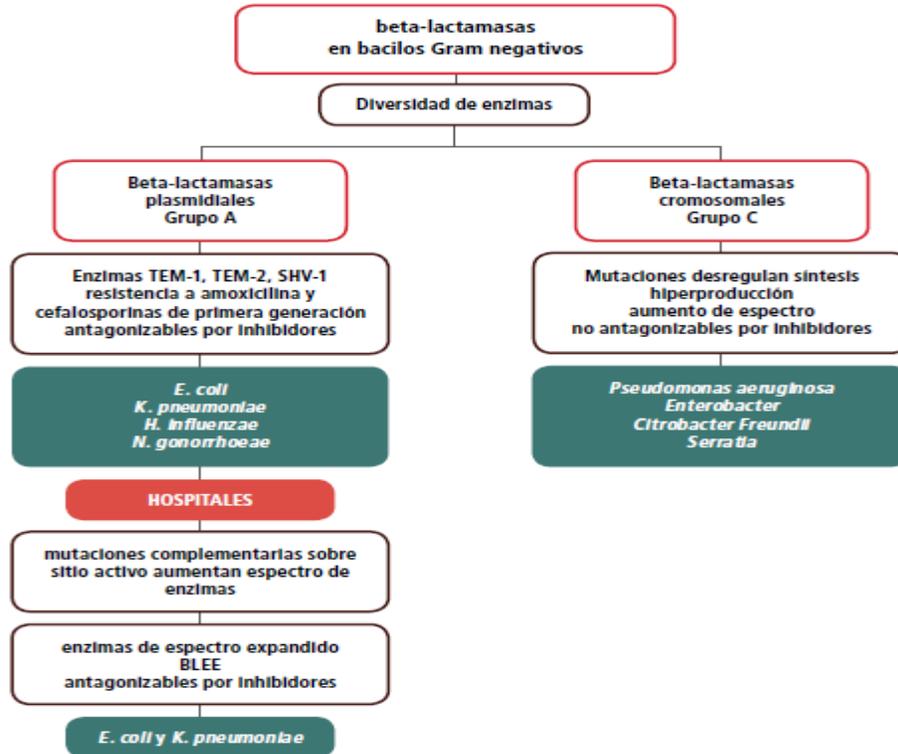
La infección es la patología extra hospitalaria más frecuente, ya que supone una de cada tres consultas en pacientes adultos y hasta el 75% en pediatría. Habitualmente suelen ser de etiología múltiple, benignas, de comienzo agudo, con manifestaciones

locales, que orientan al médico en la búsqueda del diagnóstico más probable; aunque un pequeño porcentaje cronifican, existe una elevada incidencia de enfermedades agudas, autolimitadas, en las que, además, no hay un acuerdo definitivo acerca de la efectividad del tratamiento^{16,29}.

En el ámbito extra hospitalario las enfermedades infecciosas deben ser tratadas la mayoría de las veces de forma empírica, bien por la dificultad de acceso a los estudios microbiológicos o bien por la lentitud de los mismos. En estos casos el tratamiento empírico debe apoyarse (después de recoger las muestras adecuadas para confirmar el agente y su sensibilidad) en la etiología más probable del cuadro clínico, en la sensibilidad esperada de los patógenos más frecuentemente involucrados y en los resultados previsibles según la experiencia acumulada^{16,29}.

Mecanismos de resistencia de los gram negativos.^{18,31}

Formadores de BLEE: El surgimiento de la resistencia bacteriana a los antibióticos, constituye un gran problema en la atención de salud, por lo que es importante hacerle frente mediante la vigilancia tanto en ámbito nacional como regional. La aparición de bacterias productoras de enzima Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se refiere a una característica particular en especial de algunas bacterias como las ENTEROBACTERIAS que son capaces de generar una variedad de enzimas Betalactamasas que inactiva un mayor espectro de antibióticos, lo que representa un real desafío para médicos generales y especialistas: internistas, pediatras, neonatólogos, intensivistas, infectólogos, entre otros^{18,31}. No existe una definición precisa de las BLEE, así constituyen un amplio grupo de enzimas que tienen la capacidad de hidrolizar uno o más compuestos beta-lactámicos, pero no a los carbapenemes ni a las cefamicinas y que son inhibidas por el ácido clavulánico.^{19,31}



Carbapenemasas. Estas enzimas son infrecuentes en las cepas hospitalarias y tienen la habilidad de permitir la degradación de todos los compuestos beta-lactámicos, incluyendo los carbapenémicos, que se comportan en forma estable ante las beta-lactamasas comunes. Las carbapenemasas pertenecen al grupo molecular B (metaló beta-lactamasas) y también hay algunas pertenecientes al grupo A^{18,31}.

Carbapenemasas grupo B (metaló beta-lactamasas). Estas enzimas no pueden ser antagonizadas por sulbactam, tazobactam o ácido clavulánico. Aztreonam es el único compuesto relacionado que mantiene actividad contra cepas portadoras de esta enzima. Las enzimas del grupo B pueden ser encontradas habitualmente en la especie *Stenotrophomonas maltophilia* donde es codificada a nivel cromosomal y en forma constitutiva. Este tipo de enzimas se han detectado ocasionalmente en plasmidios de cepas de *P. aeruginosa*, *S. marcescens* y *K. pneumoniae* y puede ser detectado fenotípicamente mediante la adición de EDTA al medio de cultivo, compuesto que permite la quelación de zinc, un cofactor importante en su funcionamiento. Algunas denominaciones conocidas son VIM, IMP y GIM.

AMPc

La mayor parte de las cepas de *A. baumannii* tiene la enzima AMPc y la sintetiza en forma inducible o desreprimida y se han descrito cepas con BLEE y enzimas del grupo B. En la resistencia a compuestos beta-lactámicos participan también alteraciones en la permeabilidad. El análisis fenotípico del antibiograma no es fácil en esta especie para predecir los mecanismos más importantes. Sulbactam tienen un efecto inhibitorio intrínseco y por ello, compuestos combinados muestran actividad (cefoperazona-sulbactam o ampicilina-sulbactam)^{18,31}.

Las formas clínicas de las infecciones bacterianas más frecuentes y sus agentes etiológicos comunes se exponen en la siguiente tabla:

Forma Clínica	Microrganismo más frecuente
Infecciones respiratorias y ORL.	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catharralis</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. agalactiae</i> <i>S. aureus</i> <i>Pseudomona aeruginosa.</i>
Infecciones del tracto urinario.	<i>E. coli</i> y otras <i>enterobacterias</i> <i>Enterococo</i> <i>Pseudomona aeruginosa.</i> <i>S. saprophyticus</i> <i>S. agalactiae</i>
Infecciones intestinales y hepatobiliares.	<i>Salmonella sp.</i> <i>Shigella sp.</i> Otras <i>enterobacterias</i> <i>C. jejuni</i>
Infecciones cutáneas y de tejidos blandos.	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>

	<i>S. agalactiae</i>
Sepsis, bacteriemias y endocarditis.	<i>C. trachomatis</i> <i>S. aureus</i> <i>Estafilococos coagulasa negativo</i> <i>Enterococo</i> <i>S. pneumoniae</i>

Está demostrado que la mortalidad se incrementa por un tratamiento antibiótico incorrecto por lo tanto el tratamiento empírico debe basarse en nuestro mapa epidemiológico de resistencia y susceptibilidad “lista de choque” que nos permita realizar una selección antibiótica empírica, así como implementar las medidas preventivas correspondientes. Sin embargo, es común observar tratamientos equivocados por desconocimiento de las bacterias prevalentes, tratamientos prolongados, desconocimiento de conceptos farmacodinámicos y farmacocinético (como penetración tisular de los antibióticos), indicación por la gravedad del paciente y no por la posibilidad del germen causal y desconocimiento de los consensos de tratamientos de las enfermedades más frecuentes. Este uso irracional de antibióticos ha generado un problema creciente a nivel nacional y mundial como es la multiresistencia antibiótica.³¹

Problema de salud pública³⁰

En todo el mundo aparecen y se propagan nuevos mecanismos de resistencia que desafían nuestra capacidad para tratar las enfermedades infecciosas habituales causando muertes y discapacidades cuando, hasta hace poco, podían tratarse para permitir que las personas afectas siguieran su vida con normalidad. Si no disponemos de anti infecciosos eficaces, muchos tratamientos médicos de referencia estarán condenados al fracaso o acarrearán riesgos muy importantes. Con frecuencia, las infecciones causadas por microorganismos resistentes no responden al tratamiento ordinario, lo que da lugar a una enfermedad prolongada y a mayor riesgo de defunción. Por ejemplo, la tasa de mortalidad de pacientes con infecciones graves tratados en hospitales duplica, aproximadamente, la tasa de pacientes con infecciones provocadas por bacterias no resistentes. Asimismo, se calcula que la mortalidad de los individuos infectados por SARM, otra bacteria que causa infecciones

graves tanto en los hospitales como en el ámbito extra hospitalario, es un 64% más elevada que en los pacientes infectados por *Staphylococcus aureus* no resistente. La resistencia a los antimicrobianos reduce la eficacia del tratamiento, por lo que los pacientes permanecen infectados por un período más largo, y esto incrementa el riesgo de propagación de microorganismos resistentes a otras personas.

El informe, titulado ***Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014*** [Resistencia a los antimicrobianos: informe mundial sobre la vigilancia], señala que la resistencia está afectando a muchos agentes infecciosos distintos, pero se centra en la resistencia a los antibióticos en siete bacterias responsables de infecciones comunes graves, como la septicemia, la diarrea, la neumonía, las infecciones urinarias o la gonorrea. Los datos son muy preocupantes y demuestran la existencia de resistencia a los antibióticos, especialmente a los utilizados como «último recurso», en todas las regiones del mundo.

Entre los principales hallazgos del informe destacan^{28,29}:

La resistencia a los antibióticos carbapenémicos, último recurso terapéutico para las infecciones potencialmente mortales por *Klebsiella pneumoniae* (una bacteria intestinal común) se ha extendido a todas las regiones del mundo. *K. pneumoniae* es una causa importante de infecciones nosocomiales, como las neumonías, las septicemias o las infecciones de los recién nacidos y los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. Esa resistencia hace que en algunos países los antibióticos carbapenémicos ya no sean eficaces en más de la mitad de las personas con infecciones por *K. pneumoniae*.

La resistencia a las fluoroquinolonas, una de las clases de fármacos antibacterianos más utilizadas en el tratamiento de las infecciones urinarias por *E. coli*, está muy extendida. En los años ochenta, cuando aparecieron estos fármacos, la resistencia a ellos era prácticamente inexistente. Hoy día hay países de muchas partes del mundo en los que este tratamiento es ineficaz en más de la mitad de los pacientes.

En Austria, Australia, Canadá, Eslovenia, Francia, Japón, Noruega, el Reino Unido, Sudáfrica y Suecia se ha confirmado el fracaso del tratamiento de la gonorrea con cefalosporinas de tercera generación, el último recurso terapéutico en estos casos. Se

calcula que cada año contraen esta enfermedad unos 106 millones de personas (estimaciones de 2014).

La resistencia a los antibióticos prolonga la duración de las enfermedades y aumenta el riesgo de muerte. Por ejemplo, se calcula que las personas infectadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina tienen una probabilidad de morir un 64% mayor que las infectadas por cepas no resistentes. La resistencia también aumenta el costo de la atención sanitaria, pues alarga las estancias en el hospital y requiere más cuidados intensivos.⁷

Instrumentos fundamentales para hacer frente a la resistencia a los antibióticos³¹

El informe revela que son muchos los países que carecen de instrumentos fundamentales para hacer frente a la resistencia a los antibióticos, tales como sistemas básicos de seguimiento y monitorización del problema, o en los que estos presentan grandes deficiencias. Algunos países han tomado medidas importantes para solucionar el problema, pero es necesaria una mayor aportación de todos los países y todas las personas³¹.

Otras medidas importantes consisten en la prevención de las infecciones mediante una mejor higiene, el acceso al agua potable, el control de las infecciones en los centros sanitarios y la vacunación, a fin de reducir la necesidad de antibióticos. La OMS también llama la atención para la necesidad de desarrollar nuevos productos diagnósticos, antibióticos y otros instrumentos que permitan a los profesionales sanitarios tener ventaja ante la resistencia emergente³¹.

Este informe es el arranque de un esfuerzo mundial liderado por la OMS para hacer frente al problema del fármaco resistencia, que implicará el desarrollo de instrumentos y patrones, así como una mejora de la colaboración mundial en el seguimiento del fármaco resistencia, la medición de sus repercusiones sanitarias y económicas, y el planteamiento de soluciones específicas³¹.

Las personas pueden contribuir²⁶⁻³⁰

- Utilizando los antibióticos únicamente cuando los haya prescrito un médico.
- Completando el tratamiento prescrito, aunque ya se sientan mejor.
- No dándole sus antibióticos a otras personas ni utilizando los que les hayan sobrado de prescripciones anteriores.

Los profesionales sanitarios y los farmacéuticos pueden contribuir

- Mejorando la prevención y el control de las infecciones.
- Prescribiendo y dispensando antibióticos solo cuando sean verdaderamente necesarios;
- Prescribiendo y dispensando los antibióticos adecuados para tratar la enfermedad en cuestión.

Los planificadores de políticas pueden contribuir

- Reforzando el seguimiento de la resistencia y la capacidad de laboratorio.
- Regulando y fomentando el uso apropiado de los medicamentos.

Los planificadores de políticas y la industria pueden contribuir:

- Fomentando la innovación y la investigación y desarrollo de nuevos instrumentos.
- Promoviendo la cooperación y el intercambio de información entre todas las partes interesadas.

Los hospitales son un componente sumamente importante del problema mundial que plantea la resistencia a los antimicrobianos. En ellos se encuentra una combinación que incluye a pacientes muy susceptibles, uso intensivo y prolongado de fármacos antimicrobianos e infecciones cruzadas, elementos que contribuyen a las infecciones nosocomiales por agentes patógenos de alta tasa de resistencia a los antimicrobianos, como son los bacilos gramnegativos multiresistentes, los enterococos resistentes a la vancomicina, las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina y las infecciones micóticas resistentes.

La resistencia tiene su costo en dinero, vidas humanas, y pone en peligro la eficacia de los programas de atención de la salud. Recientemente se ha señalado que podría llegar a constituir una amenaza para la estabilidad mundial y la seguridad de los

países. Unos pocos estudios han indicado que los clones resistentes se pueden reemplazar por otros susceptibles; sin embargo, en general la resistencia tarda en revertirse o es irreversible.

La elaboración de nuevos antimicrobianos que sean eficaces para combatir agentes patógenos resistentes y de otros métodos, como vacunas, es vital si se ha de reducir la repercusión de la resistencia en el futuro. No obstante, los nuevos productos son caros y su desarrollo toma mucho tiempo. El interés de la industria farmacéutica por la investigación y el desarrollo de nuevos antimicrobianos se ha ido perdiendo como consecuencia de la conquista de las enfermedades infecciosas que se ha logrado en los países más ricos, que ha llevado a un cambio en las prioridades de la industria a favor de los fármacos llamados de estilo de vida.⁷

Por lo tanto, a no ser que se logre controlar la aparición de la resistencia y desacelerarla para prolongar la vida de los medicamentos actuales, podría llegarse a una falta total de tratamientos eficaces contra algunos agentes patógenos en los próximos 10 años, a raíz de la disminución de la elaboración de nuevos antimicrobianos.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Estudio descriptivo, de corte transversal.

Área de estudio:

Las salas de Ortopedia y Cirugía del Hospital escuela Oscar Danilo Rosales Arguello de la ciudad de León.

Período de estudio:

El período fue comprendido del 1 de enero 2017 a 31 de diciembre del 2019.

Población de estudio:

En la selección de la población se identificaron 150 paciente que presentaron un foco infeccioso correspondiendo a igual número de cultivos bacterianos, de estas solo 82 cepas bacterianas proliferaron en el medio de cultivo. Se procedió tomar la totalidad de las cepas para evitar el sesgo de selección en el estudio.

Criterios de Inclusión

- Cultivos con Crecimiento Bacteriano.
- El cultivo procederá de pacientes hospitalizados en las salas de estudio.
- Muestra biológica relacionada a un proceso infeccioso del paciente hospitalizado.

Criterios de exclusión

- Cultivo de paciente que no esté ingresado en el hospital.
- Cultivo de paciente que le realizaron el cultivo por consulta externa.
- Dato que no este escrito correctamente, con letra confusa.

Fuente de información

Fue secundaria, ya que la información es obtenida de los registros del laboratorio.

Instrumento de recolección de datos:

Se utilizó una ficha de recolección de datos estandarizada, cuyo fin fue abarcar datos de laboratorio como presencia de la bacteria, la sala del hospital, tipo de muestra y los antibióticos a valorar tanto en su sensibilidad y la resistencia.

Procedimientos para recolección de datos:

Se realizó una presentación previa a la dirección del hospital del protocolo de investigación de manera formal, para presentar la problemática e importancia del tema, de donde se obtuvo permiso fidedigno. Luego se procedió a la revisión del cuaderno de cultivos del área de bacteriología del hospital, se recopiló el reporte del cultivo, así como el antibiograma.

Plan de Análisis de datos:

Para el análisis de la información se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.0; en el que se incluyen los datos recolectados en la ficha descrita; así como los resultados del cultivo; se calcularon distribuciones de frecuencia y porcentaje. Se realizaron diversas tablas de frecuencia y porcentaje en las que se analizaron las bacterias con la sensibilidad y la resistencia, así como gráficos de pastel y de barra.

Consideraciones Éticas:

Confidencialidad de los datos: Se utilizaron códigos previamente establecidos, que son las iniciales del nombre del paciente y su fecha de nacimiento. Todos los materiales y documentación se mantuvieron en un lugar seguro con acceso restringido. Este trabajo no tiene conflictos de interés. Se revisaron los criterios internacionales éticos de Helsinki.

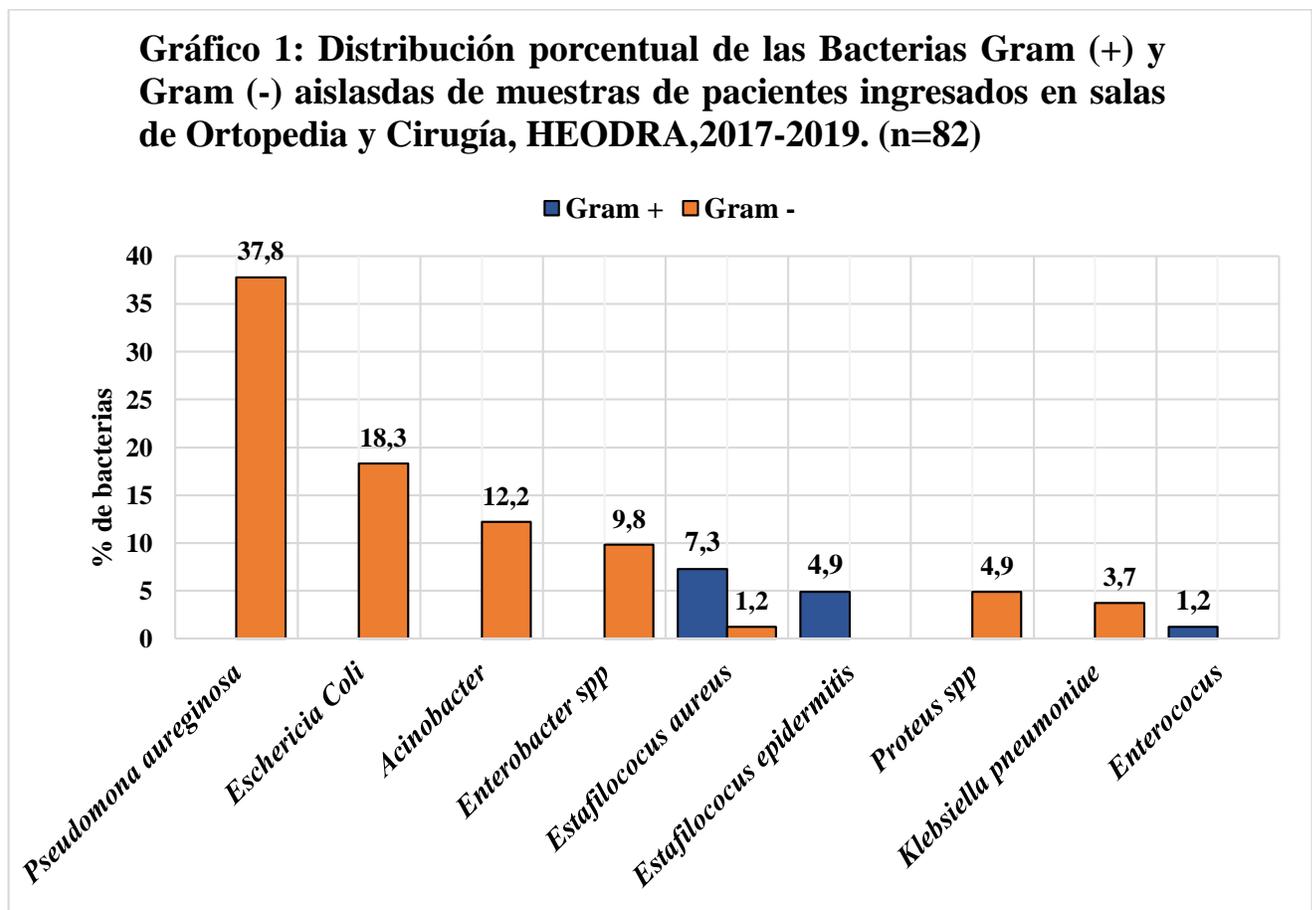
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Concepto operacional	Escala/Valor
Clasificación del Microorganismo	Clasificación de la bacteria representada según resultados de la tinción de Gram.	Gram Positivo Gram Negativo
Microorganismo aislado	Bacterias aisladas en el cultivo resultado de la observación en el laboratorio y registrado en la ficha.	Estafilococo aureus Estafilococos epidermidis Eschericia coli Pseudomona aeruginosa. Enterobactersp. Klebsiella sp. Actinobacter bumanni
Resistencia Antibiótica	Mecanismo mediante el cual la bacteria puede disminuir la acción del agente antimicrobiano	Sí No
Sitio de toma de muestra	Es el sitio corporal donde se toma la muestra con las debidas recomendaciones.	Tejido Blando Urocultivo Secrecion de ulcera Pie diabético
Tipo de antibiótico.	Es el compuesto químico con capacidad de evitar el crecimiento bacteriano, y que está representado por el antibiótico utilizado en el plato para identificar la resistencia y reportado por el laboratorio según el tipo de bacteria aislada.	Penicilinas Macrólidos Carbapenen Quinolonas Lincosamidas Imidazoles. Cefalosporinas Meticiclina Trimetropin

VIII. RESULTADOS

En el presente estudio se analizaron un total de 150 muestras, de las cuales solo hubo crecimiento 82 (54.7%), siendo procedentes de pacientes ingresados en la sala de Ortopedia y Cirugía del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello en el período de enero 2017 a diciembre 2019. En esta sección se muestran los resultados de los cultivos que crecieron y del perfil bacteriano, reflejando la sensibilidad y la resistencia de cada bacteria hacia los antibióticos que fueron analizados.

La gráfica 1, refleja los 9 tipos de bacteria aisladas en los cultivos, 3 fueron de tipo Gram (+) y 7 fueron de tipo Gram (-), en esta última predominó la *Pseudomona aeruginosa* con un 37.8%, seguido de la *Eschericia coli* con un 18.3%. Entre las bacterias gram positivos predominó el *Estafilococos aureus* con un 7.3%.



La gráfica 2 muestra el tipo de muestra biológica obtenida, donde predomina el cultivo de secreción con un 81%.

Gráfica 2: Tipos de muestra biológica obtenida de los pacientes ingresados en salas de ortopedia y cirugía, HEODRA, 2017-2019 (n=82)

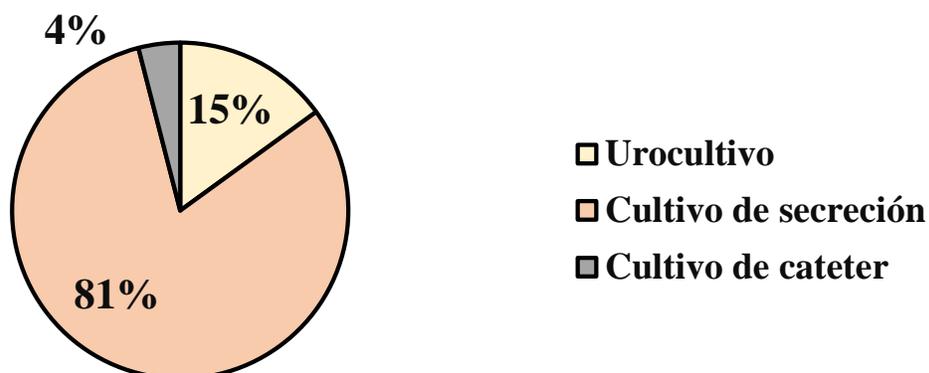


Tabla 1: Distribución porcentual de las Bacterias Gram (+) y Gram (-) aisladas en muestras de pacientes ingresados en salas de Ortopedia y Cirugía, HEODRA, 2017-2019. (n=82)

Bacteria Gram (+)	Ortopedia		Cirugía		Total	
	No	%	No	%	No	%
• <i>Estafilococo aureus</i>	5	6.1	1	1.2	6	7.3
• <i>Estafilococos epidermidis</i>	4	4.9	--	--	4	4.9
• <i>Enterococos spp</i>	1	1.2	--	--	1	1.2
Bacteria Gram (-)	No	%	No	%	No	%
• <i>Pseudomona aeruginosa</i>	20	24.4	11	13.4	31	37.8
• <i>Acinobacter baumannii</i>	5	6.1	5	6.1	10	12.2
• <i>Eschericia coli</i>	7	8.5	8	9.8	15	18.3
• <i>Enterobacter spp</i>	4	4.9	4	4.9	8	9.8
• <i>Proteus spp</i>	1	1.2	3	3.7	4	4.9
• <i>Klebsiella spp</i>	3	3.7	--	--	3	3.7
Total	50	61	32	39	82	100

Fuente: registro de laboratorio

La tabla 1, muestra las bacterias según la sala de hospitalización donde se encuentra ingresados los pacientes de los cuales se obtuvo la muestra. Predominó el *Estafilococos aureus* (6.1%) y la *Pseudomona aeruginosa* (24.4%) en ambas salas.

Un dato relevante es que en los pacientes procedentes de la sala de cirugía no se observó *Estafilococos epidermidis* ni *Enterococos spp.* La tabla 2 muestra el tipo de muestra según la bacteria encontrada, donde predominó la presencia de *Pseudomona aeruginosa* y la *Escherichia coli* en los pacientes con pie diabético.

Tabla 2: Distribución porcentual de Bacterias Gram (+) y Gram (-) aisladas en muestras de pacientes ingresados en salas de Ortopedia y Cirugía, HEODRA, 2017-2019. (n=82)

Muestra	Bacterias (+)			Bacterias Gram (-)						TOTAL
	<i>Estafilococos aureus</i>	<i>Estafilococos epidermidis</i>	<i>Enteroco cospp</i>	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	<i>Acinobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>Proteus spp</i>	<i>Klebsiella spp</i>	
Orina	--	--	--	9	--	5	2	--	--	16
Sepsis de Catéter	--	01	--	1	1	-	2	1	--	06
Escara/Ulcera	1	3	--	1	4	3	-	2	-	14
Pie diabético	5	--	1	20	5	7	4	1	3	46
TOTAL	6	4	1	31	10	15	8	4	3	82

En la tabla 3, se muestra la sensibilidad y la resistencia de los antibióticos, entre los antibióticos que demostraron mayor sensibilidad se encuentran la ampicilina (68.3%), la Doripenem (73.2%), Ernanipectam (68.3%) y la levofloxacino (68.3%). Al valorar la resistencia entre los antibióticos que predominaron fueron el imipenem (46.3%) y la ceftazidima (30.5%).

Tabla 3: Sensibilidad y Resistencia de los antibióticos valorados en las muestras de pacientes ingresados en salas de Ortopedia y Cirugía, HEODRA, 2017-2019. (n=82)

Antibióticos	Sensible		Resistente		Total	
	No	%	No	%	No	%
Aminopenicilinas						
• Ampicilina	56	68.3	14	17.1	70	85.4
Cefalosporinas						
• Ceftriazona	23	28	2	2.4	25	30.5
• Cefotaxima	2	2.4	4	4.9	6	7.3
• Cefepima	2	2.4	--	--	2	2.4
• Ceftazidima	33	40.2	25	30.5	58	70.7
Mono B-Láctamicos	3	3.7	1	1.2	4	4.9
• Aztrenoam						
Aminoglucósidos						
• Gentamicina	5	6.1	1	1.2	6	7.3
• Amikacina	21	25.6	9	11	30	36.6
Carbapenem						
• Imipenem	11	13.4	38	46.3	49	59.8
• Meropenem	15	18.3	01	1.2	16	19.5
• Doripenem	60	73.2	03	3.7	63	76.8
• Ernapinem	56	68.3	05	6.1	61	74.4
Macrólidos						
• Eritromicina	1	1.2	--	--	1	1.2
Quinilonas						
• Ciprofloxacino	1	1.2	--	--	1	1.2
• Levofloxacino	56	68.3	18	22	74	90.2
• Ácido Nalidixico	30	36.6	4	4.9	34	41.5
Tetraciclinas						
• Doxicilina	5	6.1	10	12.2	15	18.3
• Tetraciclina	3	3.7	--	--	3	3.7
• Minociclina	15	18.3	15	18.3	30	36.3
Colistina	6	7.3	32	39	38	46.3
Fosfomicina	6	7.3	14	17.1	20	24.4
Oxacilina	4	4.9	1	1.2	5	6.1
Trimetropin Sulfametoxazol	--	--	1	1.2	1	1.2
Vancomicina	1	1.2	--	--	1	1.2

Fuente: registro de laboratorio

La tabla 4, muestra la resistencia de las bacterias gram (+) a los antibióticos, donde predominó la resistencia del *estafilococo aureus* a la minociclina (16.7%) y a la oxacilina (20 %).

Tabla 4 Perfil de Resistencia bacteriana de las especies bacterianas Gram positivas aisladas de las muestras de los pacientes ingresados en las salas de Ortopedia y Cirugía, HEODRA, 2017-2019								
Fármacos	Estafilococos aureus (6)		Estafilococos epidermitis (4)		Enterococos (1)		Total	
	No	(%)	No	(%)	No	(%)	No	(%)
Ampicilina (70)	1	1.4	1	1.4	--	--	2	2.8
Oxacilina (5)	1	20	--	--	--	--	1	20
Ceftazidima (58)	6	10.3	2	3.5	1	1.7	9	15.5
Doripenem (63)	--	--	1	1.6	--	--	1	1.6
Minociclina (30)	5	16.7	2	6.7	--	--	7	23.4
Levofloxacino (74)	2	2.7	1	1.4	1	1.4	4	5.5
<i>Fuente: registro de laboratorio</i>								

La tabla 5, muestra la resistencia de las bacterias gram (-) a los antibióticos, donde predominó la resistencia de la *Pseudomona Aeruginosa* al Imipenem (44%) y a la Colistin (47.4%). Seguido de la *Eschericia coli* con resistencia al Imipenem (29%) y la ceftazidima (17.2).

Tabla 5: Perfil de Resistencia bacteriana de las especies bacterianas Gram negativas aisladas de las muestras de los pacientes ingresados en las salas de Ortopedia y Cirugía, HEODRA, 2017-2019

Fármacos	Pseudomona aeruginosa (31)		Acinobacter baumannii (10)		Escherichia Coli (15)		Enterobacter (8)		Proteus spp (4)		Klebsiella spp (3)		Total	
	No	(%)	No	(%)	No	(%)	No	(%)	No	(%)	No	(%)	No	(%)
Ampicilina (70)	2	2.9	1	1.4	4	5.7	3	4.3	2	2.9	--	--	12	17.2
Aztrenoam (4)	--	--	--	--	1	25	--	--	--	--	--	--	1	25
Gentamicina (6)	--	--	--	--	1	16.7	--	--	--	--	--	--	1	16.7
Amikacina (30)	3	10	1	3.3	1	3.3	1	3.3	1	3.3	2	6.6	9	29.8
Ceftriazona (25)	--	--	--	--	1	4	--	--	1	4	--	--	2	8
Cefotaxima (6)	2	33.3	1	16.7	--	--	--	--	1	16.7	--	--	4	66.7
Ceftazidima (58)	4	7	--	--	10	17.2	2	4.2	--	--	--	--	16	28.4
Imipenem (38)	17	44	2	5.4	11	29	2	5.4	4	10.6	2	5.4	38	100
Meropenem (16)	--	--	--	--	1		--	--	--	--	--	--	1	100
Doripenem (63)	1	1.6	--	--	1	1.6	--	--	--	--	--	--	2	3.2
Ernapinem (61)	1	1.6	--	--	2	3.3	--	--	--	--	--	--	3	4.9
Minociclina (30)	1	3.3	3	10	2	6.7	--	--	--	--	--	--	6	20
Doxiciclina (15)	6	40	--	--	2	13.3	--	--	--	--	--	--	8	53.3
Levofloxacino (74)	3	4	4	5.4	3	4	3	4	--	--	--	--	13	17.4
Ácido Nalidixico (34)	2	5.9	1	2.9	--	--	1	2.9	--	--	--	--	4	11.7
Trimetropin Sulfametoxazol (1)	--	--	1	100	--	--	--	--	--	--	--	--	1	100
Fosfomicina (20)	6	12	--	--	6	12	--	--	--	--	2	12	14	36
Colistin (38)	18	47.4	2	5.2	3	7.9	4	10.5	1	2.6	1	2.6	29	76.2

Fuente: registro de laboratorio

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Para desarrollo del estudio se contó con 150 cultivos bacterianos de los cuales existió un crecimiento en el 54.7% correspondientes a 82 muestras predominando la presencia de bacterias Gram (-) siendo la principal *Pseudomonas aeruginosa* seguido de la *Eschericia coli*, la bacteria Gram (+) de mayor representatividad corresponde a *Estafilococos aureus*, estos resultados corresponden a los reportes de la OMS quien refiere que estas tres bacterias en conjunto con *Streptococcus pneumoniae* son las de mayor frecuencia en colonización en medios hospitalarios por su capacidad de diseminarse fácilmente en ambientes con uso elevado de antimicrobianos y la presencia de pacientes debilitados y susceptibles.

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública que va incrementándose en los últimos años, las bacterias Gram negativas siguen siendo a nivel internacional las bacterias aisladas con mayor frecuencia a nivel intrahospitalario y las que tienen mayor importancia clínica, lo que es confirmado en el presente estudio. En la fuente de obtención de la muestras predominó las de origen de secreciones, extraídas de pacientes con pie diabético correspondiendo a la mayoría de cepas de *Estafilococos aureus* y *Pseudomona aeruginosa* provienen de la sala de ortopedia, en cuanto a *Eschericia coli*, el predominio de muestras fue en la sala de cirugía, correspondiendo a los reportes internacionales encabezados por la OMS donde resalta la colonización de estas bacterias en pacientes sometidos a hemodiálisis, diabéticos, pacientes con lesiones cutáneas, siendo estas condiciones las que hacen que la diseminación sea un fenómeno común.

La bacteria gram positiva que predominó fue el *estafilococo aureus* y *epidermitidis*, esto coincide con el estudio del instituto de seguro social de México que las menciona con el mayor porcentaje encontrado en aproximadamente 1,480 muestras tomadas en varios hospitales del distrito federal⁹. Estudios nacionales^{12,13} mencionan a estas bacterias en prevalencia similares, lo que confirma que la afectación por esta bacteria se ha mantenido en el contexto intrahospitalario.

La bacteria gram negativa que predominó fue la *Pseudomonas aeruginosa*, seguida de la *Eschericia coli*, lo que tiene similitud en los estudios internacionales. Ambas patógenos son los más frecuentes, encontrándose estudios donde prevalece una sobre otra. Así sucede en un estudio nacional realizado en el contexto hospitalario

español, ocupando la *Pseudomona aeruginosa* el segundo lugar en cuanto a frecuencia de aislamiento, tras *Eschericia coli*³³.

Al igual que en los informes de la OMS, la *E. coli* siempre forma parte de la lista de vigilancia y, ocupa el primer lugar en importancia en la lista de bacterias aislada a nivel intrahospitalarios, en un estudio a nivel nacional en tres hospitales nacionales la bacteria *E. coli* fue la segunda bacteria aislada con frecuencia, también presenta altas tasas de resistencia a cefalosporina y fluoroquinolonas. En este estudio la *Pseudomona aeruginosa* fue resistente ante el Imipenem específicamente y no al resto de carbapenemes, así como una resistencia mayor al colistin, uno de los antibióticos poco estudiados, pero con gran eficacia para resolver procesos infecciosos severos.

Este estudio pone de manifiesto el problema de la multi-resistencia de los aislados de *P. aeruginosa* identificados en los hospitales de Latinoamérica. El panorama no es alentador al comparar nuestra información con la obtenida en otros estudios. De acuerdo a datos previos en Colombia, *P. aeruginosa* ha presentado una disminución en la resistencia a amino glucósidos, este mismo patrón se evidencia con la ceftriaxona. Sin embargo, este curso favorable no se ha observado en otras familias de antimicrobianos, principalmente en el Imipenem, que hace algunos años era considerado como el mejor antibiótico en infecciones intrahospitalarias en centros de Estados Unidos³³. Este estudio muestra una baja de resistencia a levofloxacin, ampicilina y al resto de la familia de los carbapenemes, especialmente al meropenem.

Al comparar estos datos de resistencia al colistin, se contradice con un estudio chileno donde la *P. aeruginosa* tiene una sensibilidad en 14 centros hospitalarios superior a 90% únicamente frente a colistin³⁴. En general, comparando con los datos disponibles de Latinoamérica, la resistencia en Nicaragua ser inferior, pero si significativa y para valorar con un mayor número de muestras y en diferentes hospitales.

Los resultados encontrados en el presente estudio coinciden con los reportados En estudios recientes en Cumana y Venezuela muestran que las *E. coli* de origen intrahospitalario han adquirido resistencia a la mayoría de las cefalosporinas, en esta

investigación a *E. coli* tiene un alto porcentaje (31.7%) de resistencia a ceftazidima. La OMS reporta que esta se ha convertido en la bacteria aislada con mayor frecuencia, podemos pronto considerarla una de las súper bacteria dentro del ámbito de las gram negativas³⁰⁻³⁴.

Con respecto a las otras bacterias gram negativas según Casellas la proporción de cepas de *Klebsiella pneumoniae* es superior al 40% en América Latina, en este estudio la *Klebsiella pneumoniae* fue uno de las cepas menos aislada sin embargo mostró resistencia a amikacina y a Imipenem.

Se observó con mayor presencia el *Acinobacter baumannii* la cual ha emergido como una bacteria de gran importancia clínica. Esta bacteria ha sido relacionada con altos porcentajes de mortalidad y posee una alta capacidad para diseminarse en el ambiente hospitalario. Con el paso del tiempo, *Acinetobacter baumannii* ha adquirido diferentes mecanismos de resistencia a los antibióticos y en la actualidad se reporta resistencia a carbapenémicos, aminoglicósidos, quinolonas y polimixinas, lo que ha complicado el manejo de las infecciones ocasionadas por esta bacteria. El problema se agrava aún más con las limitaciones en el diagnóstico y la carencia de métodos fenotípicos estandarizados que permitan detectar los mecanismos de resistencia específicos.

En América Latina, la resistencia de *Pseudomona aeruginosa* a flouoroquinolonas sobrepasa el 70% en algunos centros hospitalarios, y con moderada resistencia al Imipenem y al colistin. En este estudio en este estudio se encontró sensible al ernapenem, meropenem y al Doripenem.

Las limitaciones encontradas al realizar el estudio, es el costo de los cultivos, es muy complejo y difícil conseguir apoyo de laboratorio para realizar mayores muestras en los pacientes. Se ha trabajado para concluir este trabajo estando consciente que apenas estamos generando pequeños aportes e indicios de conocimiento que servirán en un futuro a nuevos investigadores en la búsqueda de tratar de resolver el problema de la resistencia a nivel hospitalario.

X. CONCLUSIONES

1. Un total 150 muestras en el período de estudio donde se identificaron 9 tipos de microorganismos, siendo la mayoría de ellos (87%) bacterias Gram negativas y únicamente (13%) resultaron bacterias Gram positiva.
2. La bacteria aislada más frecuente fue la *Pseudomona aeruginosa*, seguida de *Eschericia Coli*. El *Estafilococos aureus* predominó en las bacterias gram positiva.
3. El sitio más frecuente de donde se obtuvieron las muestras biológicas fue de piel y tejidos blandos del pie diabético en la sala de ortopedia.
4. Entre las Gram Negativas: La *Pseudomona aeruginosa* mostró elevada resistencia al Imipenem y al colistin. Así mismo la *Eschericia coli* mostro elevada resistencia a la ceftazidima y al Imipenem. Entre las gram positivas predominó el *Estafilococo aureus* teniendo mayor resistencia a la minociclina y a la oxacilina.

XI. RECOMENDACIONES

A las autoridades del Hospital:

- Poner en prácticas los protocolos establecidos por el ministerio de salud, tomando en cuenta los hallazgos del presente estudio para disminuir la resistencia de los antibióticos.
- Promover la realización de al menos dos cultivos en pacientes con infección activa, uno al ingreso y otro luego de terapia para diagnóstico y valoración de éxito o fracaso de esto.

Al ministerio de salud

- Vigilar periódicamente el perfil de sensibilidad y resistencia de las bacterias causantes de los más frecuentes procesos infecciones en los pacientes.
- Garantizar todos los insumos médicos necesarios para el cumplimiento de estudio microbiológico con antibiograma y tratamiento antimicrobiano de las diversas entidades de origen infeccioso en los pacientes.

A la Universidad:

- Promover en los médicos residentes investigaciones con diferentes diseños metodológicos para obtener datos más concretos sobre el perfil de sensibilidad y resistencia de los microorganismos aislados en los pacientes.
- Elaborar protocolos de atención dirigidos al correcto uso de los antibióticos en los pacientes tomando en cuenta la resistencia encontrada en el presente estudio.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- García-Altez, A.; Jovell, A.J.; Aymerich, M. La otra cara de la moneda: Análisis socioeconómico de las resistencias a los antibióticos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*; 17 Sup 2:27-31.
- 2.- Organización mundial de la Salud. Resistencia Antibacteriana. Ficha técnica. 5 February 2018
- 3.- Golkar Z, Bagazra O, Pace DG. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *J Infect Dev Ctries* 2014;13;8(2):129–136.
4. Gould IM, Bal AM. New antibiotic agents in the pipeline and how they can overcome microbial resistance. *Virulence* 2013;4(2):185–191
- 5.- Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart HP. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol* 2013;4:47.
6. Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. April 2013.
7. WHO. Antimicrobial resistance. Global report on surveillance. *World Heal Organ [Internet]*. 2014;61(3):12–28.
8. SADER HS. Resistencia antimicrobiana en Latinoamérica: ¿Cómo estamos? [Internet]. Vol. 19, *Revista chilena de infectología. scieloc*; 2002. p. S5–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-1018200201910000>
- 9- López M. Frecuencia de bacterias patógenas su patrón de sensibilidad antibiótica en el HGR no 25 en relación con el cuadro básico de medicamentos. 2013
10. Padgett D, Luque M, Rivera D, Galindo C, Zepeda L, Hernandez A. Resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas en el instituto hondureño de seguridad social.

- Rev Med Hondur [Internet]. 2011;79(3):117–21. Available from: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2011/pdf/Vol79-3-2011-3.pdf>
11. Alejandra Corso, Fernando Pasteran, Celeste Lucero ET. Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA) [Internet]. O M S. 2016 [cited 2018 Jun 19]. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/surveillance/es/>
12. Herrera K, Espinoza M, Mejía Y, Zambrana LE, Silva E, Rojas J. Resistencia antimicrobiana en Hospitales nor-occidentales de Nicaragua. Rev Univ Unan Leon [Internet]. 2007;1(1):27–32. Available from: <http://revista.unanleon.edu.ni/index.php/universitas/article/view/5>
13. Jalinas JC. Resistencia bacteriana en cultivos de pacientes ingresados en el Hospital Humberto Alvarado de Masaya en el periodo de Enero de 2014 a Enero de 2015. [Internet]. 2016. Available from: <http://repositorio.unan.edu.ni/1561/>
14. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos: una amenaza mundial. Bol Medicam esenciales. 2000;28–29:1–36.
15. Belloso WH. Historia de los antibióticos. Rev Hosp Ital Buenos Aires [Internet]. 2009;29(2):102–11. Available from: https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/7482_102-111-belloso.pdf
http://www.hiba.org.ar/archivos/noticias_attachs/47/documentos/7482_102-111-belloso.pdf
16. Baquero F, Lanza VF, Campos R, Coque TM. Public health evolutionary biology of antimicrobial resistance: Priorities for intervention. Evol Appl. 2015;8(3):223–39.
17. Vignoli R, Seija V. Principales mecanismos de resistencia antibiótica. In: Book [Internet]. 2nd ed. 2000. p. 649–62. Available from: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/cefaed2006.htm>
18. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(10):692–9.

19. Diseases I. Antimicrobial resistance: revisiting the “tragedy of the commons”. Bulletin of the World Health Organization. 2010;88(11):805–6.
20. Tafur D, Villegas V. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. Infectio [Internet]. 2008;12(3):217–26. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v12n3/v12n3a07.pdf>
21. Mosquito S, Ruiz J, Bauer JL, Ochoa TJ. Mecanismos moleculares de resistencia antibiotica en Escherichia coli asociadas a diarrea. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2011;28(4):648–56. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v28n4/a13v28n4.pdf>
22. Azparren A, Servicio A, Farmacéuticas DP. Fluoroquinolonas. 2009;5(5):1–11.
23. Ruiz A, Alina, Aguila D, R H, Sanchez V, I M. Evaluación de la prescripción de Meropenem en el Hospital General “Mártires del 9 de Abril” Sagua la Grande, Villa Clara. Cuba [Internet]. 2016.
24. Mandell G. Douglas y Bennett., George. KJ, Rosenthal MP. Staphylococcus aureus 2010.
25. Daza D. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. Información Terapéutica del Sist Nac Salud [Internet]. 1998;22(3):57–67.
26. Farmaindustria. La aportación de los antibióticos a la salud: el valor del medicamento [Internet]. 2014. Available from: http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_1069.pdf
27. Caceres M. Resistencia Bacteriana. Iatreia- 2003;6(1):46–50. Available from: <http://blocs.xtec.cat/ferrerfrancesch/files/2009/06/002620resistencia.pdf>
28. Arias LFC, Espinal JSL, Ortiz JIM, Ibarra JJS, Aldana AÁ. Relación entre superantigenicidad, resistencia antimicrobiana y origen de aislamientos de staphylococcus aureus. Colomb Med [Internet]. 2016;47(1):15–20. Available from: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/1818/2787>

29. Rodríguez Alcayna MR. Identificación y caracterización de dos islas genómicas implicadas en la resistencia a los antibióticos [Internet]. Universidad Autónoma de Madrid; 2013. Available from: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/660456/rodriguez_alcayna_manuel_copia.pdf?sequence=1
30. Sierra JM, Vila J. Mecanismos de acción y resistencia a los antimicrobianos en bacterias Gram-positivas [Internet]. Infecciones E Inmunología. Barcelona España; 2005. p. 22–32. Available from: https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2419/02.JMSO_ARTICLE_I.pdf
31. Rincón S, Panesso D, Díaz L, Carvajal LP, Reyes J, Munita JM, et al. [Resistance to “last resort” antibiotics in Gram-positive cocci: The post-vancomycin era]. *Biomedica* [Internet]. 2014;34 Suppl 1(0 1):191–208.
32. Beltran JM. Resistencia a antibioticos betalactamicos [Internet]. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2013. Available from: <http://biblioteca.ucm.es/tesis/19911996/D/1/AD1008701.pdf>
- 33.- Gales A C, Castanheira M, Jones R N, Sader H S. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73: 354-60.
- 34.- Silva O F, Cifuentes D M, Pinto C M. Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: Consolidando una red. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28: 19-27.

XIII. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Tema: Perfil de resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de diferentes procesos infecciosos en el Hospital escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, León en el período de enero 2017 a diciembre de 2019.

Código de la Muestra _____

No de la Muestra _____

Fecha _____

1.- Servicio Hospitalario

Pediatría____ Ortopedia____ Medicina Interna____ Cirugía____ UCI____

Gineco-Obstetricia____ UCIN____

2.- Estancia Hospitalaria

Menor de 48 horas____ 48 horas –6 días____ 7-10 días____ 11-15 días____

Mayor de 15 días____

3.- Aspectos Microbiológicos

H. Sitio de la Muestra

Tejido Blando____ Urocultivo____ Hemocultivo____ Dreno____

- a. Penicilina Cristalina
- b. Gentamicina
- c. Amikacina
- d. Cefoxitime
- e. Clindamicina
- f. Metronidazol
- g. Imipinem

4. Bacterias Aislada: _____

5. Perfil de Resistencia Antimicrobiana. Bacteria: _____

GRUPO ANTIBIÓTICO	RESISTENTE	INTERMEDIO	SENSIBLE.
Penicilina			
Macrólidos			
Carbapenen			
Quinolonas			
Lincosamidas			
Imidazoles			
Cefalosporinas			
Otros			