

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina



Tesis para optar al título de Médico y Cirujano

Frecuencia, distribución y perfil de resistencia antimicrobiana de las infecciones causadas por bacilos Gramnegativos no fermentadores en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de febrero a diciembre del 2019.

Autor:

Br. Jeffrey Juran Medina Medina

Tutores:

Dr. Armando José Matute Moreno PhD

Especialista en medicina interna

Subespecialista en infectología

UNAN-León

Dr. Erick Amaya Mayorga PhD

Profesor titular del departamento de Microbiología y parasitología, Bacteriólogo.

UNAN-León

León, 18 de marzo de 2020.

“A la libertad por la Universidad”

Dedicatoria

A Dios, por darme la fuerza en momentos de dificultad y permitirme superar todos los obstáculos que encontré en el camino, permitiéndome alcanzar y gozar este logro.

A mi madre, a mi hermana y a mi padre de crianza por ser mi fuente de motivación, pero sobre todo por su apoyo y sus palabras de aliento que me permitieron seguir adelante.

A los pacientes que contribuyeron en este estudio y a mis futuros pacientes porque son la razón por la cual he decidido este camino.

A mis maestros, compañeros y amigos, quienes sin esperar nada a cambio compartieron sus conocimientos, alegrías y tristezas y a todas aquellas personas que de una u otra forma estuvieron a mi lado apoyándome para alcanzar este logro.

Agradecimientos

Agradezco a Dios, por darme la motivación y la oportunidad de llegar a culminar esta importante fase de mi formación.

Agradezco a todas las personas con contribuyeron activamente con la realización de este trabajo

- Dr. Armando Matute, mi tutor, por sus aportes en el desarrollo, ideas consejo, apoyo y sobre todo por su paciencia.
- Dr. Erick Amaya, mi tutor por sus aportes, motivación, consejos y por confiar en mi persona.
- Dr. Samuel Vílchez por sus consejos y apoyo constante hacia mi persona desde el Departamento de Microbiología y Parasitología.
- Al Lic. Roberto Herrera, por el apoyo brindado en el análisis de las muestras en el área del laboratorio de microbiología.

Glosario general de términos

BNGNF: Bacilos Gramnegativos no fermentadores.

CDC: Centro de control y prevención de enfermedades

CMI: Concentración mínima inhibitoria

DM: Diabetes mellitus

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC: Enfermedad renal crónica

HEODRA: Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello

IN: Infección (es) nosocomial (es)

ITU: Infecciones del tracto urinario

NAV: Neumonía asociada a ventilación

OMS: Organización Mundial de la Salud.

RR: Risk ratio

UCI: Unidad de cuidados intensivos

UFC: Unidades formadoras de colonias

ISQ: Infecciones del sitio quirúrgico

MDR: Resistente a múltiples fármacos

XDR: Extensamente resistente a fármacos

PDR: Resistente a todos los fármacos (Pandrug resistance)

Gr: gramos (gr)

IV: intravascular

VO: vía oral

Abreviatura de antibióticos según la asociación Americana de Microbiología.

Antibiótico	Abreviatura
Amoxicilina más ácido clavulánico	AMC
Ampicilina	AMP
Aztreonam	ATM
Cefepime	FEP
Cefpodoxima	CPD
Ceftazidima	CAZ
Ceftriaxona	CRO
Ciprofloxacina	CIP
Clindamicina	CLI
Colistin	CST
Eritromicina	ERY
Gentamicina	GEN
Imipenem	IPM
Kanamicina	KAN
Levofloxacina	LVX
Meropenem	MEM
Penicilina	PEN
Vancomicina	VAN

Resumen

Introducción: Los Bacilos Gramnegativos no Fermentadores (BGNNF) han mostrado un acelerado aumento en las tasas de resistencia antimicrobiana a través del tiempo. Estos patógenos representa un problema de salud pública a nivel mundial, ya que son la principal causa de infecciones relacionadas con los cuidados de la salud.

Objetivo general: Determinar la frecuencia, distribución y el perfil de resistencia antimicrobiana de las infecciones causadas por bacilos gramnegativos no fermentadores en el Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello de febrero a diciembre del 2019.

Diseño metodológico: Se realizó un estudio de corte transversal analítico en las salas de UCI, Medicina Interna, Ortopedia y Cirugía del Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello. Los datos se recolectaron a través de una entrevista al paciente, revisión de expedientes clínicos, así como la toma de muestra de sangre, orina e hisopado de heridas para cultivo y antibiograma.

Resultados: De los 99 pacientes incluidos este estudio el 44.4% pertenecía al grupo de edad entre 41 y 60 años y el 58.0% eran hombres. De las 99 muestras biológicas tomadas, las secreciones de herida fueron las más frecuentes (95). Del total de muestras cultivadas, en 60 hubo crecimiento bacteriano y en el 46.6% se identificó BGNNF. De estos el 62.5% fueron *Pseudomona aeruginosa*, 34.7% *Acinetobacter baumannii* y 21.7% *Proteus spp*. *P. aeruginosa* resultó ser multirresistente con alta tasa de resistencia a Carbapenems (excepto a Imipenem) y una baja tasa de resistencia a Colistin (14.0%). *A. baumannii* también mostró una alta tasa de resistencia a Carbapenems, con una tasa de resistencia a Colistin de 20%.

Conclusión: La prevalencia de las infecciones por BGNNF fue de 46.6%, siendo los patógenos más frecuentes *P. aeruginosa* (62.5%), *A. baumannii* (34.7%) y *Proteus spp* (21.7%). Respecto al perfil de resistencia, solo Imipenem y Colistin mostraron bajas tasas de resistencia.

Palabras claves: Bacilos Gramnegativos; no fermentadores; *P. aeruginosa*; *A. baumannii*; resistencia antimicrobiana.

Tabla de contenidos

Introducción.....	1
Antecedentes	3
Planteamiento de problema.....	6
Justificación.....	8
Objetivo general	9
Objetivos específicos.....	9
Marco teórico.....	10
Definición de infección ⁽²⁰⁾	10
Bacilos Gramnegativos ⁽²¹⁾⁽²⁰⁾	10
Pseudomona aeruginosa	11
Microbiología ⁽²⁰⁾⁽²²⁾	11
Características epidemiológicas ⁽²²⁾	12
Resistencia a antimicrobiana ⁽²⁰⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾	12
Factores de riesgo para infecciones por <i>P. aeruginosa</i> resistente. ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾	13
Antibióticos antipseudomonas ⁽²³⁾⁽²⁰⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾	14
Clínica de las infecciones por <i>Pseudomona aeruginosa</i> ⁽²⁹⁻³¹⁾⁽³²⁾	16
Acinetobacter spp.	17
Microbiología ⁽²⁰⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾	17
Epidemiología ⁽³³⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾	17
Características clínicas ⁽³³⁾⁽³⁶⁾	18
Tratamiento de las infecciones por <i>Acinetobacter</i> ⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾	19
Resistencia antimicrobiana ⁽³⁷⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾	19
Diseño metodológico.....	21
1. Tipo de estudio.....	21
2. Área de estudio	21

3.	Periodo de estudio	21
4.	Población a estudio	21
5.	Criterios de inclusión	22
6.	Criterios de exclusión	22
7.	Instrumento de recolección de datos.....	22
8.	Fuente de información.....	23
	10.Procedimientos de recolección de datos	23
11.	Procedimientos para la toma de muestras biológicas	24
12.	Lugar de análisis.....	26
13.	Técnicas que se utilizarán para el análisis de laboratorio ⁽⁴⁵⁾	27
14.	Plan de análisis	27
15.	Aspectos éticos	28
	Operacionalización de las variables	29
	Resultados	31
	Discusión.....	40
	Conclusiones.....	48
	Recomendaciones.....	49
	Referencias bibliográficas	50
	Anexos	56
	Anexo 1 - Ficha de recolección de datos	56
	Anexo 2 – Consentimiento informado	59
	Anexo 3 - Cronograma.....	62

Introducción

La acelerada aparición de resistencia convierte a las infecciones por bacilos Gramnegativos no fermentadores (BGNNF) en un problema de salud pública a nivel mundial, especialmente en el entorno hospitalario. El 9.3% de las infecciones son causadas por estos microorganismos, siendo las especies más frecuentemente aisladas *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (38.2% y 29.7% respectivamente)⁽¹⁾. Los países con mayor incidencia por este tipo de infecciones son países en vías de desarrollo, y las tasas de resistencias son mayores en países con recursos sanitarios limitados⁽²⁾.

Estas infecciones se presentan con mayor frecuencia en los varones (45%), sujetos mayores de 48 años, pacientes con diabetes mellitus 2 (38.12%), terapia prolongada con esteroides (35.25%), pacientes quemados (22.25%) y cirugía instrumental (7.75%)⁽³⁾.

Así mismo, infección por *P. aeruginosa* multirresistente se presentan en 14 de cada 10,000 pacientes, lográndose identificar los principales factores de riesgo: la ventilación mecánica ((OR==27)), estancia en UCI (OR==17), uso de sonda Foley (OR==6.5) y uso de catéter venoso central (OR== 3.8). La mortalidad secundaria a la infección por *P. aeruginosa* MDR es de 21% (OR: 2.3)⁽⁴⁾.

El mismo comportamiento se registra con las infecciones por *Acinetobacter spp.*, que además de los factores de riesgo que presenta *P. aeruginosa*, con *Acinetobacter spp.* suele haber una alta frecuencia de este patógeno en pacientes con insuficiencia cardíaca (OR: 2.33) y enfermedad pulmonar (OR=1.58). En comparación con *Pseudomonas*, *Acinetobacter* multirresistente presenta una mayor tasa de mortalidad (OR= 6.0), si bien la mayoría de pacientes se encuentran en condición crítica al momento del diagnóstico⁽⁵⁾.

A través del tiempo, los diferentes estudios han mostrado que existe aumento de las tasas de resistencia a antibióticos en *Pseudomonas* y *Acinetobacter*. Esto es resultado del uso irracional de los antibióticos tanto de la población

(automedicación) como por el personal de salud, lo que ha llevado a que emerjan con mayor frecuencia cepas extremadamente resistentes y panresistente. Estas tasas de resistencia generan dificultades en el manejo de estas infecciones, con un aumento significativo de la mortalidad y al aumento de los gastos sanitarios^(3,4,5).

Por tanto, el conocimiento del perfil clínico y bacteriológico de las infecciones por bacilos Gram negativos no fermentadores permitirá actualizar las guías locales en materia de prevención y control de estas infecciones. Con ello, se pretende lograr una disminución de la morbilidad y mortalidad de los pacientes, siendo lo anterior un determinante clave en la calidad de atención de los pacientes y en disminución en los costos hospitalarios.

Por lo antes mencionado, cobra relevancia analizar localmente la distribución de las infecciones causadas por BGNNF y su perfil de resistencia.

Antecedentes

Las infecciones causadas por bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF) son cada vez más frecuente en el medio hospitalario. *Juyal D.* et al., realizaron un estudio de prevalencia sobre las infecciones por BGNNF en India en el año 2013, dicha prevalencia fue de 9.32% ⁽¹⁾. Agregado a esto, un estudio similar realizado por *Sarkar M.* et al., en otra provincia de India en el año 2018, encontraron que dicha prevalencia fue de 13.1%, lo que podría indicar un aumento en la frecuencia de estas infecciones⁽⁸⁾. En ambos estudios, los patógenos más frecuentemente aislados *P. aeruginosa* (38.21%), *A. baumannii* (29.7%) y *Acinetobacter lwoffii* (13.82%)⁽¹⁾⁽⁸⁾.

Aunque en los diferentes reportes, existe mucha variabilidad en la distribución de las infecciones causadas por BGNNF; en el estudio llevado a cabo por *Megha C.* et al., sobre factores de riesgo y patrones de susceptibilidad antimicrobiana en India, encontraron que estas infecciones son más frecuentes en el sexo masculino (58%) y sujetos mayores de 48 años de edad. Así mismo, se reportó que la mayoría de los pacientes en quienes se aisló BGNNF tenían condiciones como diabetes mellitus tipo 2 (38.1%), tratamiento con corticoides (35.2%), quemaduras (22.2%) y cirugía instrumental (7.7%)⁽³⁾

En los pacientes diabéticos existe una alta frecuencia de infecciones por BGNNF y esto ha sido explicado por estudios como el de *Geerling S.* y *Hoepelman A.*, quienes refieren que existe una disfunción del sistema inmune en los pacientes diabéticos, específicamente en los linfocitos NK (asesinos naturales) y los neutrófilos. Esto se complementa con lo encontrado por *Macedo G.* et al., en su estudios sobre desórdenes de la piel en pacientes diabéticos, quienes refieren que la resequedad en la piel producto de las alteraciones vasculares que se manifiestan como complicación en la diabetes, propician la entrada de estos microorganismos^(9,10). Por otro lado, un estudio realizado por *Vásquez-Martínez et al.*, encontraron que el sexo masculino está predispuesto a infecciones por estos microorganismo y está relacionado con el efecto hormonal que produce la testosterona al condicionar la respuesta inmune creando un estado proinflamatorio ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾.

En países como Israel, *Aloush V. et al.*, en su estudio sobre *P. aeruginosa* multirresistente, encontraron que 14 de cada 10,000 pacientes admitidos por año se infectaban de este microorganismo resistente a múltiples fármacos, de estos el 60% fueron mujeres con una edad media de 65 años. Además, el sitio más común donde se aisló *P. aeruginosa* fue de heridas (39%), vías respiratorias (22%) y vías urinarias (18%)(4). Además, *Aloush V. et al.*, también encontraron que los factores de riesgo más importantes para infecciones con *P. aeruginosa* multirresistente fueron: la ventilación mecánica (OR: 27 IC 95% 3.6-19.6), la estancia en UCI (OR: 17 IC 95% 2.3-127), el uso de sonda Foley (OR: 6.5 IC 95% 2.2-18.6), uso de catéter venoso central (OR: 3.8 IC 95%) y consumo de antibióticos en casa (OR: 2.6 IC 95% 0.9-7.2)(4).

Así mismo, *Palavutitotai N. et al.*, en su estudio de epidemiología y factores de riesgo de *Pseudomona* resistente antibióticos, encontraron que, a la severidad de la enfermedad de base, el tratamiento con vasopresores (aminas) y los periodos largos en cama aumentaron el riesgo de infección por *P. aeruginosa* MDR (OR 4.0 Y 3.4 con IC 95% de 1.3-11.9 y 1.4-7.9 respectivamente). También encontraron una tasa de mortalidad de 21% de los pacientes con infecciones por *P. aeruginosa* MDR (OR: 2.3 P: 0.08). Además, *Kara O. et al.*, en su estudio sobre infecciones en pacientes con alteraciones hematológicas malignas hallaron que los pacientes que cursaban con neutropenia, tuvieron 3.5 veces mayor riesgo de infección por *P. aeruginosa*, principalmente MDR(13)(14).

Por otro lado, en 2007 *Abbo et al.*, hallaron que las infecciones por *Acinetobacter baumannii* multirresistentes fueron más frecuentes en hombres (60%) y con edad promedio de 67.7 años. Además, se debe considerar como factor de riesgo el ingreso desde otras instituciones de salud (OR: 2.1 IC 95%: 0.9-4.7) o presentar comorbilidades como enfermedad isquémica cardíaca (OR: 2.3 IC 95% 1.27-4.2), enfermedad pulmonar (OR: 1.58), diabetes (OR: 1.5) y condición de pacientes postransplantes (OR:2.3)(5).

Así mismo, *Abbo V. et al.*, encontró que en los pacientes con infecciones por *A. baumannii* multirresistente las tasas mortalidad aumentan (OR: 6.0 p: <0.001)(5).

Un aspecto importante de estas infecciones lo refiere *Jone R. et al.*, en su estudio de 5 años sobre la epidemiología global y resistencia de los patógenos nosocomiales. En este, identificaron que las tasas de resistencia antimicrobiana son mayores en países latinoamericanos en comparación con Europa o Estados Unidos; Así mismo, reporta que el porcentajes de *P. aeruginosa* MDR fue de 15% en Latinoamérica⁽²⁾.

Agregando a lo anterior, en el reporte del programa SENTRY sobre resistencia antimicrobiana en BGN en Latinoamérica a través de *Gales A. et al.*, mostraron que entre 2008 y 2010 la tasa de resistencia a Meropenem en *P. aeruginosa* fue de 53.8%, 46.7%, 33.3%, y 28.8% en aislados de Argentina, Brasil, Chile, y México, respectivamente. Respecto a *Acinetobacter spp.*, en ese mismo periodo encontraron tasas de resistencia aumentadas de 84.9%, 71.4%, y 50.0% en Argentina, Brasil, y Chile, respectivamente⁽¹⁵⁾. *Rojas J. et al.*, en un estudio llevado a cabo en el departamento de Estelí para el año 2003 en Nicaragua, encontró *P. aeruginosa* MDR en 21% de los aislados. Por otro lado, *Herrera K. et al.*, refieren que en 2007 solo el 12% de las cepas aisladas de *P. aeruginosa* fueron MDR⁽¹⁶⁾. Agregado a esto, *Montenegro A. y Postome M.* para 2010 encontraron que *Pseudomona spp* era sensible a Ceftazidime, Imipenem, Amikacina, Gentamicina y Ciprofloxacina; no así con Cefoxitin el cual era resistente en un 70% y amoxicilina en 40%. Además, encontraron que más del 85.7% de las cepas de *Acinetobacter spp.* Fueron resistentes a Cefoxitin, un 78.5% a Ceftazidime y más del 85.7% de las cepas fueron resistentes a Cefoxitin, un 78.5% a Ceftazidime y un 50% Amoxicilina⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾.

En el HEODRA existe poca información actualizada referente a los patrones de resistencia de los BGNNF y sobre la influencia que tiene su presencia en relación a la mortalidad de los pacientes. Con este estudio se pretende actualizar evidencia sobre este tipo de infecciones y mejorar la toma de decisiones terapéuticas para el manejo de estas mismas con el fin de favorecer principalmente a los pacientes de forma secundaria a la institución con la disminución de los costos en atención que significa el manejo de estas infecciones.

Planteamiento de problema

Las infecciones por BGNNF y su capacidad de hacerse multirresistentes significan un grave problema para la salud a nivel mundial⁽¹⁾. En tal contexto se han descrito exhaustivamente los factores relacionados con el desarrollo de estas infecciones tales como el uso no racional de antibióticos tanto por parte de la población como por el personal de salud, así también la falta de asepsia y antisepsia en procedimientos quirúrgico.

De no ser atendidos los factores antes mencionados, las tasas de resistencia continuaran aumentando, lo que reducirá las opciones terapéuticas para el tratamiento de estas infecciones, llevando a un aumento en la mortalidad de estos pacientes. Esto significaría un problema de salud pública, así como económico para las instituciones de salud.

Localmente, existe poca información concerniente al comportamiento clínico y epidemiológico de las infecciones por microorganismos gramnegativos no fermentadores, así como una carencia de datos en relación con los patrones de sensibilidad y resistencia de estos microorganismos. Además, de una deficiencia en el conocimiento de los factores implicados en su transmisión y desarrollo.

Estos vacíos de información se pueden observar en la alta frecuencia de consumo de antibióticos sin prescripción médica o la administración innecesaria de los mismos de parte del personal de salud. De igual forma, influye el cumplimiento inadecuado de las medidas destinadas a evitar el desarrollo de este tipo infecciones. Ambos factores se relacionan con la aparición de microorganismos resistentes y la inminente elevación de la morbimortalidad secundaria al desarrollo de estas infecciones y cuyo resultado práctico es el aumento de los costos institucionales derivados de la atención de estos pacientes.

Si bien localmente en los últimos años se ha avanzado en materia de vigilancia y control de infecciones multirresistentes, aún existe una gran brecha para alcanzar los estándares internacionales, explicándose tal diferencia por la carencia de

intervenciones en salud focalizadas a nuestra realidad. De acuerdo con lo antes expuesto, se considera pertinente dirigir los esfuerzos de investigación en torno a la siguiente pregunta:

¿Cuál es la frecuencia, distribución y el perfil de resistencia antimicrobiana de las infecciones causadas por bacilos gramnegativos no fermentadores en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de febrero a diciembre del 2019?

Justificación

Tomando como referencia el llamado de emergencia generado en estudios de alcance mundial y las proyecciones hechas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) quienes reflejan que para 2050 la principal causa de muerte serán las enfermedades infecciosas causadas por microorganismos multirresistentes. Esto ya ha sido relacionado con las altas tasas de consumo de antibióticos sin prescripción médica, la utilización irracional de estos mismos por el personal de salud y la disponibilidad limitada de recursos sanitarios y todos estos factores están presentes en los países latinoamericanos. Por lo anterior, se hace necesaria una investigación para conocer la situación actual sobre la resistencia antimicrobiana, sobre todo en BGNNF, a nivel local⁽¹⁹⁾.

Por tanto, con los datos obtenidos en este estudio se pretende producir información actualizada, que permita perfilar el comportamiento clínico y bacteriológico de las infecciones por BGNNF en el HEODRA, con el fin de mejorar las guías existentes a nivel local, en materia de prevención y el control de tales infecciones.

También se pretende aumentar la evidencia existente que permita un mayor conocimiento por parte del personal de salud acerca de esta problemática a nivel local, que optimice las decisiones terapéuticas razonadas con la finalidad de reducir la morbilidad y mortalidad de los pacientes infectados por estos patógenos a mediano plazo y con ellos disminuir los costes de hospitalización en el HEODRA

De forma adicional, se aspira a que este trabajo sirva como modelo para el diseño de estudios similares a realizarse en otras unidades de salud del entorno nacional, además se espera que este esfuerzo de investigación sea utilizado como referente para la implementación de programas nacionales de vigilancia continua en materia de infecciones nosocomiales.

Objetivo general

Determinar la frecuencia, distribución y el perfil de resistencia antimicrobiana de las infecciones causadas por bacilos gramnegativos no fermentadores en el Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello de febrero a junio del 2019.

Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de los procesos infecciosos causados por bacilos gramnegativos no fermentadores en el HEODRA.
2. Establecer la distribución de los microorganismos aislados en pacientes con infecciones causadas por no fermentadores.
3. Analizar el perfil de resistencia de los bacilos gramnegativos no fermentadores aislados en los procesos infecciosos.
4. Identificar los factores asociados a procesos infecciosos bacilos gramnegativos no fermentadores.

Marco teórico

Definición de infección⁽²⁰⁾

Es la penetración al organismo de gérmenes nocivos tales como algunas bacterias, virus, hongos o protozoos, y su posterior multiplicación y difusión por este. En dependencia de la virulencia del germen, su concentración y los mecanismos de defensa del huésped, una infección puede desencadenar la expresión de signos y síntomas clínicos, y en estos casos se le denomina **enfermedad infecciosa**.

Las bacterias causantes de infecciones suelen clasificarse según su forma, su tipo de metabolismo, características enzimáticas y la tinción de Gram (Positivos o Negativos) y una pequeña población de ácido alcohol resistentes. La presencia de uno u otro tipo de microorganismo en los procesos infecciosos depende de muchos factores, entre ellos el sitio de infección, el origen de la infección (hospitalaria o adquirida en la comunidad), entre otras.

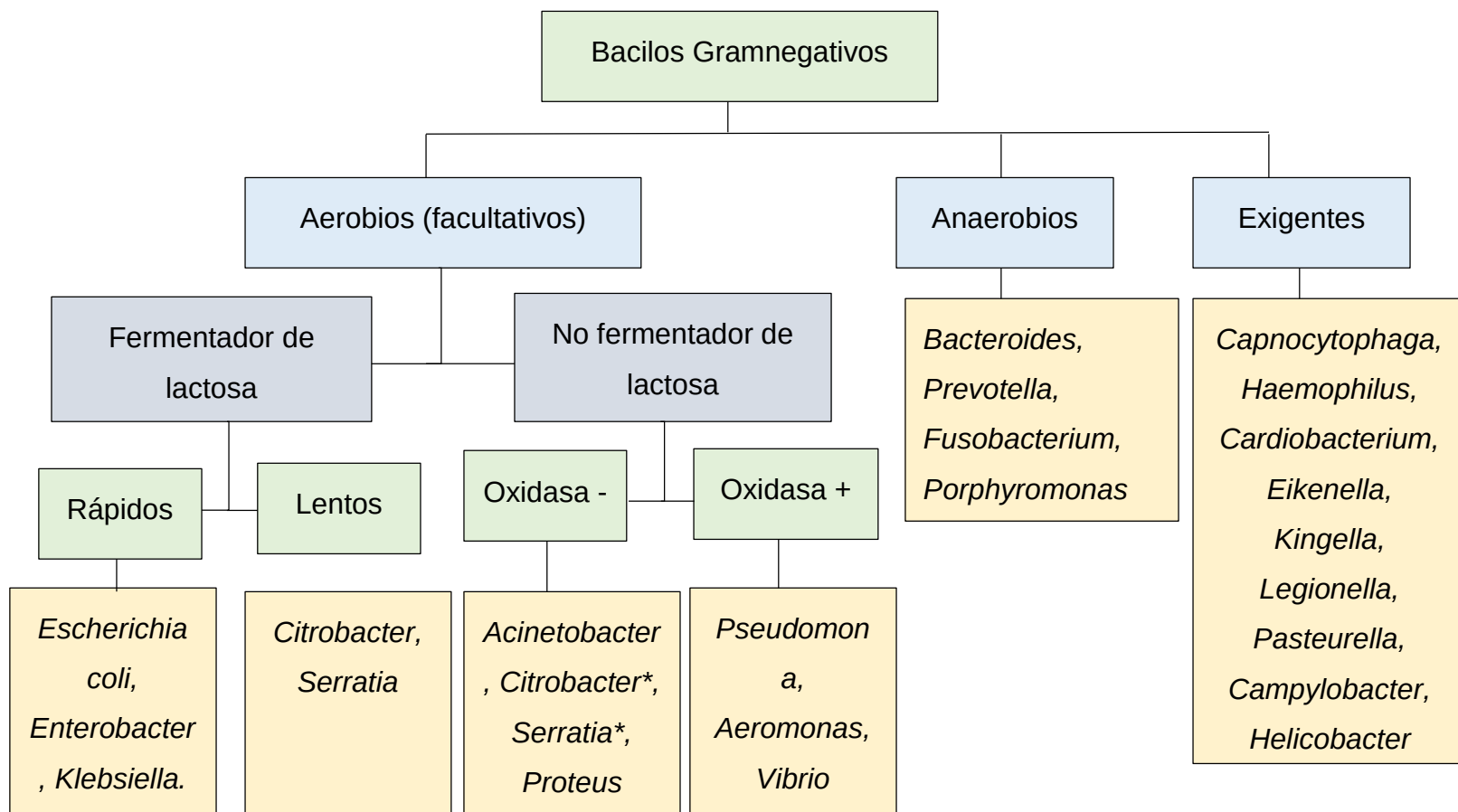
Las bacterias Gram negativas son todas aquellas que se tiñen de un color rosado tenue en la tinción de Gram, y suelen dividirse en dos grandes grupos como *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*; y los bacilos.

Bacilos Gramnegativos⁽²¹⁾⁽²⁰⁾

Esta familia de microorganismo suele subdividirse según su metabolismo en aerobios facultativos, anaerobios y exigentes. Así mismo, los aerobios facultativos se clasifican según su capacidad de fermentar la lactosa. Entre los fermentadores se encuentran: *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*. De igual forma, se encuentran los no fermentadores, quienes suelen tener otra subclasificación en dependencia de la presencia de oxidasas. Se obtiene los no fermentadores oxidasa negativo como: *Acinetobacter*, *Shigella*, *Serratia*, *Citrobacter*; y los no fermentadores oxidasa positivo como: *Pseudomonas*, *Aeromonas*, *Achromobacter*.

Entre los anaerobios se encuentran: *Bacteroides*, *Prevotella* y *Fusobacterium*. Y entre los exigentes se encuentran: *Legionella*, *Campylobacter*, *Eikenella*.

Gráfico 1. Clasificación y subclasificación de los bacilos Gram Negativos.



Pseudomona aeruginosa

Microbiología⁽²⁰⁾⁽²²⁾

Como se muestra en el esquema anterior, *Pseudomona* es un bacilo, Gram negativo, no fermentador, oxidasa positivo. Dentro de sus principales características morfológicas en medios de laboratorio incluye la producción de pigmentos en especial la fenacina soluble de color azul llamado piocianina. El nombre *aeruginosa* procede del color verde azulado que se observa en los medios de cultivo.

Las colonias *Pseudomona aeruginosa* se propagan sobre la placa, se extiende con un brillo metálico y suelen producir un aspecto viscoso como gelatina, especialmente en zonas de gran crecimiento. La mayoría de las cepas también producen un olor característico a la uva o similar al taco de maíz.

P. aeruginosa, tiene capacidad para crecer en muchos medios y puede metabolizar una gran variedad de fuentes de carbono. Crece en medios aerobios mucho mejor que en medios anaerobios, donde necesita la presencia de nitratos como aceptor final de electrones. Aunque no es fermentadora de lactosa o sacarosa, suele producir ácidos a partir de azúcares como la glucosa, fructosa y xilosa. Puede crecer a temperaturas de 42°C y es positiva en prueba de indofenol oxidasa.

Características epidemiológicas⁽²²⁾

Es encontrado frecuentemente como un patógeno oportunista y es un patógeno importantes en pacientes quemados, en bacteriemias graves en pacientes neutropénicos y pacientes con fibrosis quística.

Pseudomona aeruginosa es la sexta causa de infecciones relacionadas con los cuidados de la salud de forma general (7.3%), es la segunda causa más común de neumonía asociada a ventilador (16.5%), es la tercera causa más común de IVU asociada a catéter urinario (10.3%) y es la quinta causa más frecuente de infecciones de sitio quirúrgico (5.7%).

Resistencia a antimicrobiana⁽²⁰⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾

Su resistencia natural y la capacidad de *P. aeruginosa* para adquirir resistencia durante la terapia son factores que favorecen la virulencia de esta bacteria.

Los mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa*, registrados son:

- AmpC betalactamasa.
- Betalactamasa de espectro extendido.
- Regulación a la baja de la proteína de membrana externa OprD, una porina específica de carbapenems.
- Bombas de eflujo multidrogas.
- Capacidad de *P. aeruginosa* para formar biopelículas.
- Posible transferencia de un gen 16S ARNr metilasa de Actinomycetes.

El CDC y el ECDC han desarrollado una terminología estándar para los bacilos gramnegativos resistentes a los antimicrobianos donde hace mención de:

- Resistente a múltiples fármacos (MDR) se refiere a la no susceptibilidad adquirida de un agente infeccioso al menos a tres clases de antimicrobianos diferentes.
- Extensivamente resistente a los medicamentos (XDR) se refiere a la no susceptibilidad de un agente infeccioso al menos a un antibiótico en cada familia de antimicrobiano, excepto en dos familias cuales quiera que estas sean.
- Resistente a todos los fármacos (Pandrug resistance: PDR) se refiere a la no susceptibilidad a todos los agentes antimicrobianos que pueden usarse para el tratamiento de este agente infeccioso.

La resistencia antimicrobiana de *Pseudomona* ha evolucionado a través del tiempo, tiene una variación según el sitio geográfico, este factor tiene importancia para elegir la terapia empírica.

Entre 2005 y 2010 en Norteamérica la resistencia a fluoroquinolonas entre los aislados de infección abdominal y el tracto urinario aumentó del 22 al 33% respectivamente, la resistencia a Imipenem (20%) y a otros betalactámicos como Piperacilina-tazobactam, Cefepime (23%) y Ceftazidima (26%) se mantuvo invariable; por otro lado, la resistencia a Amikacina disminuyó (11 al 3%). Sin embargo, en otros lugares como Sudáfrica la resistencia a Piperazilina Tazobactam fue de 8% y a Cefepime, ceftazidime e Imipenem fue de 25 a 26%. Mientras tanto en países como China la resistencia a Amikacina y a Piperacilina-tazobactam fue de 12 y 8% respectivamente.

Factores de riesgo para infecciones por *P. aeruginosa* resistente.⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

En países donde los recursos hospitalarios son limitados se ha mostrado que las tasas de resistencia son mayores. Así mismo, dichas tasas también suelen ser altas en las siguientes situaciones:

- Estancia en UCI.
- Estado postrado en cama.
- Presencia de dispositivos invasivos.

- Uso previo de ciertos antibióticos, incluidas cefalosporinas de amplio espectro, aminoglucósidos, carbapenems, fluoroquinolonas.
- Diabetes mellitus.
- Sometidos a algún procedimiento quirúrgico.

Además, suele asociarse alta tasa de resistencia a antimicrobianos en pacientes que cursan con hospitalizaciones prolongadas y se ha relacionado este factor con altas tasas de mortalidad.

Antibióticos antipseudomonas⁽²³⁾⁽²⁰⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Antibióticos intravenosos:

Factores como el sitio de infección, la tasa de resistencia local, datos de cultivos, e historial de alergias del paciente deben ser considerados a la hora de la elección de los antimicrobianos. Algunos de estos fármacos se utilizan a dosis superiores a las utilizadas para el tratamiento antipseudomonas. Ver **Tabla 1**

El uso de infusión por cuatro horas de piperazilina-tazobactam ha demostrado tener mejores resultados en pacientes graves. Por otro lado, el uso de cefalosporinas en combinación con agentes antibetalactamasas se prefiere en pacientes con infecciones intrabdominales o del tracto urinario complicadas. Alternativo a los monobactámicos, fluoroquinolonas y los carbapenems, se pueden usar algunos agentes para *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos como: Colistin intravenosa y Polimixina B.

Existen otros agentes, que no deben ser utilizados como monoterapia, estos son agentes adyuvantes como los aminoglucósidos: Tobramicina, Gentamicina, Amikacina, Plazomicina. De estos, el que tiene mayor actividad intrínseca contra *Pseudomona spp* es Tobramicina, aunque no se dispone de este mismo en todas las unidades de salud.

Tabla1. Familia de antibióticos antipseudomonas y posología.

Clase	Agente	Dosis
Combinaciones de penicilina-beta-lactamasa	Ticarcilina + Clavulanato	3,1 g cada 4 horas
	Piperacilina-tazobactam	4.5 g cada 6 horas
Cefalosporinas	Ceftazidima	2 g cada 8 horas
	Cefepime	2 g cada 8 o 12 horas
	Cefoperazona	2 g cada 12 horas
Combinaciones avanzadas de inhibidores de beta-lactamasa	Ceftazidima-avibactam	2.5 g cada 8 horas
	Ceftolozano-tazobactam	1.5 a 3 g cada 8 horas
	Meropenem-vaborbactam	4 g cada 8 horas (infundido durante 3 horas)
Monobactámicos	Aztreonam	2 g cada 8 horas
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina	400 mg cada 8 horas
	Levofloxacina	750 mg una vez al día
Carbapenems	Imipenem	500 mg cada 6 a 8 horas
	Meropenem	1 g cada 8 horas
	Doripenem	500 mg cada 8 horas
Aminoglucósidos	Tobramicina	. La dosificación varía según la condición del paciente
	Gentamicina	
	Amikacina	
	Plazomicina	
Polimixinas	Colistin	La dosificación varía según la condición del paciente
	Polimixina B	

Los fármacos administrados por vía oral como las fluoroquinolonas: Levofloxacina y Ciprofloxacina, ninguno de ellos tiene ventaja uno sobre el otro. Existen, además,

formulaciones alternativas como los antibióticos inhalados contra *P. aeruginosa* resistente y para prevenir exacerbaciones de bronquiectasia en la fibrosis quística.

En algunas circunstancias se puede utilizar terapia combinada cuando se considere que existe un alto riesgo de resistencia a los antibióticos o en huéspedes para quienes una terapia inapropiada se asocie a una alta tasa de mortalidad como en:

- Pacientes quemados.
- Pacientes con signos de sepsis grave o shock séptico.
- Tasas del antibiótico seleccionado para una posible monoterapia que sea mayor de 10-15%.

Las combinaciones se deben elegir con antibióticos que poseen distintos mecanismos de acción. Y debe valorarse siempre y cuando no existan contraindicaciones de su uso. Los betalactámicos y los aminoglucósidos han sido una de las combinaciones ampliamente utilizadas para el tratamiento de estas infecciones.

Clínica de las infecciones por *Pseudomona aeruginosa*⁽²⁹⁻³¹⁾⁽³²⁾

Piel y tejidos blandos: suelen ser infecciones clásicas causadas por *P. aeruginosa* el ectima gangrenoso, quemaduras infectadas, foliculitis asociadas a exposición a Jacuzzi, síndrome de la uña verde. Estas infecciones frecuentemente se asocian a resultados desfavorables en comparación a las causadas por otros patógenos.

En los pacientes con pie diabético, *P. aeruginosa* suele aislarse en úlceras profundas y las que se infectan crónicamente. Suele aislarse *P. aeruginosa* en el 20% de los cultivos iniciales y la probabilidad de crecimiento de este patógeno aumenta con úlceras maceradas, el remojo de los pies y la exposición al agua o ambientes húmedos.

Las infecciones del torrente sanguíneo causadas por *P. aeruginosa* suelen ser adquiridas en el hospital. No difiere clínicamente de las bacteriemias causadas por otros patógenos (fiebre, taquicardia y taquipnea). Hay factores que favorecen el desarrollo de bacteriemia por *P. aeruginosa*, como: neutropenia u otra inmunodeficiencia, edad avanzada, enfermedad del tracto pancreatobiliar,

quemaduras graves, catéter venoso central, catéter urinario permanente, terapia antimicrobiana en los últimos tres meses, heridas traumáticas contaminadas con agua dulce y hospitalizaciones recientes.

En la neumonía asociada a ventilación mecánica, *Pseudomona spp*, representan el 13% de los aislados. Su diagnóstico es clínico y debe sospecharse cuando se tiene un nuevo infiltrado radiográfico o uno ya existente pero progresivo asociado a fiebre, leucocitosis o leucopenia y secreciones purulentas. Suelen aumentar la probabilidad de muerte de los pacientes críticos.

Acinetobacter spp.

Microbiología⁽²⁰⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Son cocobacilos gramnegativos, son no móviles que generalmente están encapsulados, metabólicamente son aerobios estrictos, catalasa-positivo y oxidasa negativos, no fermentan glucosa ni reducen el nitrato. Crecen a 44°C y provocan hemólisis de los eritrocitos.

Acinetobacter baumannii representa el 90% de los aislados de especies de *Acinetobacter*. *A. baumannii* geno especie 2 del complejo ACB, es la más resistente de las geno especies y es la de mayor importancia clínica. Se caracteriza por su resistencia a los factores ambientales adversos, esta propiedad le permite que dichos organismos se propaguen rápidamente y desarrollen resistencia a todos los antimicrobianos convencionales.

Epidemiología⁽³³⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Entre los aislados gramnegativos más comunes *Acinetobacter* suele frecuentar ciertas entidades como:

- Neumonía asociada a ventilador (12.8%).
- Bacteriemias asociadas a vías centrales (8.8%).
- Infección de vías urinarias (1.3%).
- Infecciones de sitio quirúrgico (1.3%).

Las infecciones por *Acinetobacter baumannii* tienden a aparecer en pacientes críticos en la UCI y con mayor frecuencia en los adultos mayores y niños. Los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de una infección por este patógeno son: cirugías recientes, cateterismo vascular central, ventilación mecánica y antibioticoterapia con cefalosporinas, fluoroquinolonas o antibióticos de carbapenems.

Acinetobacter ha crecido a partir de numerosas fuentes humanas incluida la piel, esputo, orina, las heces y las secreciones vaginales. Hasta un 25% de los adultos sanos ambulatorios presenta colonización cutánea y el 15% de los adultos y lactantes presentan colonización faríngea transitoria. Es el patógeno gramnegativo más frecuente que el personal hospitalario lleva en la piel.

El hecho que la infección por *Acinetobacter* tienen mayor frecuencia en los pacientes graves, no han sido concluyente la relación entre la infección por este patógeno y la mortalidad de los pacientes. Sin embargo, existen algunos factores que aumentan la probabilidad de muerte en pacientes con infección por *Acinetobacter*: resistencia a Imipenem, periodos largos de ingreso a UCI, género femenino, vejez, neumonía, diabetes y shock séptico.

A pesar de ser un patógeno importante en las infecciones relacionadas con los cuidados de la salud, las infecciones adquiridas en la comunidad a pesar de ser raras, suelen ser agresivas como la neumonía, y suele tener altas tasas de letalidad.

Características clínicas⁽³³⁾⁽³⁶⁾

Dentro de las manifestaciones más frecuentes de las infecciones por *Acinetobacter* se encuentran la neumonía asociada a ventilación mecánica y del torrente sanguíneo. Además, en humanos, puede colonizar la piel, las heridas, vías respiratorias y tracto gastrointestinal.

Neumonía adquirida en el hospital: en diferentes países del mundo es el principal patógeno aislado en esta entidad, se asocia con tasas de mortalidad es del 35 al 70%, aunque la mortalidad atribuible es controversial ya que la mayoría de los pacientes que la desarrollan presentan condiciones clínicas graves. Médicamente se presenta de forma tardía, clínicamente suele manifestarse como sepsis en un

25% de los pacientes, como sepsis grave en otro 25%. La bacteriemia ocurre aproximadamente 20% de los casos de NAV, el pulmón es el foco de origen más frecuente de bacteriemia por *A. baumannii*.

En las infecciones del torrente sanguíneo, *Acinetobacter baumannii* representa el 1.5 al 2.4%. La Fuente más frecuente son los catéteres vasculares y el tracto respiratorio. Los factores de riesgo para este tipo de infecciones son: ventilación mecánica, uso previo de antibióticos de amplio espectro, inmunosupresión, traumatismo, quemaduras, neoplasias, catéteres venosos centrales, procedimientos invasivos y estancia prolongada en el hospital.

Por otro lado, *A. baumannii*, puede contaminar heridas quirúrgicas y traumáticas, lo que lleva a una infección severa de los tejidos que puede progresar a osteomielitis. Las heridas quirúrgicas están relacionadas con material protésico y generalmente requieren un desbridamiento extensor. Son raras las infecciones de la piel adquiridas en la comunidad.

Tratamiento de las infecciones por *Acinetobacter*⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾

Agentes de primera línea: en patógenos sensibles se puede utilizar cefalosporinas de amplio espectro como Ceftazidima o Cefepime, o carbapenems como Imipenem, Meropenem o Doripenem.

Agentes alternativos: dentro de las principales se encuentran las polimixinas como Colistin, seguido de Minociclina y Tigeciclina,

La tabla 1 explica con mejor detalle la terapia utilizada para el manejo de las infecciones por *Acinetobacter*. (similar al manejo de infecciones por *Pseudomona aeruginosa*).

Resistencia antimicrobiana⁽³⁷⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾

En 2009 el informe MYSTIC reflejaba que *Acinetobacter* presentaba resistencia a Ceftazidima y Ciprofloxacina en 61 y 67% respectivamente, superior a los obtenidos en 2007 donde dichos porcentajes correspondían a 34 y 40%. Así mismo, se ha notado una disminución de la susceptibilidad a Carbapenems y Tobramicina. La

resistencia a múltiples fármacos aumento al 35% entre 2009 y 2012, mayor a registrado durante el 2003 al 2005 que dicho valor se situaba en 21%. ⁽³⁷⁾⁽⁴²⁾

Por otro lado, se ha registrado cepas emergentes resistentes a carbapenems que a nivel mundial variaba entre 47 y 77% entre 2010 y 2012; en algunos países como Vietnam la resistencia a carbapenems de 90%. El uso irracional de las cefalosporina de tercera generación, Aztreonam e Imipenem ha empeorado el problema de resistencia a carbapenems.⁽⁴²⁾

Las polimixinas que suelen ser parte del manejo de especies de *Acinetobacter* resistentes también ha registrado cierta resistencia por parte de dicho patógeno siendo de 2.7 en Europa y de 1.7 entre Norteamérica y Latinoamérica. ⁽⁴⁰⁾

Diseño metodológico

1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio de corte transversal, analítico.

2. Área de estudio

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello. Se desarrolló en este escenario, porque este cumple las condiciones como recursos sanitarios limitados y la población tiene una alta frecuencia de automedicación (antibióticos), estas condiciones han sido descrita por estudios internacionales y suelen significar tasas de infecciones por BGNNF multirresistentes más altas.

Este hospital cuenta con 414 camas, de las cuales 336 son censables y 78 no censables utilizadas en las diferentes áreas. Además, se atiende un promedio de 1800 pacientes mensualmente. Así mismo, el índice de camas ocupadas radica entre 68 y 71%.

3. Periodo de estudio

El estudio se llevó a cabo entre febrero y diciembre del año 2019.

4. Población a estudio

Comprendió todos los pacientes que fueron diagnosticados con algún proceso infecciosos en los diferentes servicios del HEODRA: Cirugía, Medicina interna, UCI, ortopedia y ginecobstetricia.

La sala de pediatría no se incluyó en este estudio por la capacidad y tiempo del investigador para la recolección de datos, ya que se debían recolectar en otros servicios. La sala de pediatría presenta ciertas dificultades por la poca aceptación para participar en este estudio por parte de los padres de los pacientes pediátricos.

Finalmente, se seleccionaron a 99 pacientes con procesos infecciosos de los cuales se obtuvieron la misma cantidad de especímenes biológicos para el posterior cultivo y realización de test de sensibilidad.

La selección de cada paciente fue no probabilística, por conveniencia.

5. Criterios de inclusión

- Paciente que fueron diagnosticados con algún proceso infeccioso (adquirido en la comunidad o relacionado con los cuidados de la salud).
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio, mediante la firma de un consentimiento informado, sea por el titular o por un representante legal cuando aplique.

6. Criterios de exclusión

- Pacientes a quienes su condición clínica no se le permitió la toma de muestras como hemocultivos (anemia severa, flebitis)
- Pacientes pediátricos.

7. Instrumento de recolección de datos

Se utilizó una ficha de recolección de datos (**ver Anexo 1 – Instrumento de recolección de datos**) la cual fue estandarizada mediante la aplicación de una prueba piloto, utilizando el método de las formas alternas. Con esta estrategia se refinó el instrumento de recolección de datos a fin de optimizar su sensibilidad para extraer la información necesaria que de salida a los objetivos del estudio.

Dicho instrumento fue diseñado con base en estudios similares realizados a nivel internacional^(15,40), en los que se cuestionó sobre aspectos fundamentales para el desarrollo de infecciones por BGNNF y para el desarrollo de resistencia antimicrobiana por parte de estos mismos. Adaptando esta información se elaboró la ficha de recolección de datos que está dividida en tres acápites principales:

Datos generales: abordan información básica del paciente como sus datos sociodemográficos, tiempo de estancia en el HEDORA, características antropométricas, diagnóstico (s) de ingreso y egreso, entre otros.

Factores externos e internos relacionados con el desarrollo de infección por BGNNF: en este punto se abordaron los antecedentes personales patológicos y no patológicos, el uso actual de dispositivos médicos, estancia en UCI, terapia actual

o reciente con corticoides, antineoplásicos o con fármacos antimicrobianos, además del tiempo de exposición a los mismos. De igual forma, buscar información pertinente a la presencia de una infección por BGNNF y sus características.

Finalmente, los resultados de laboratorio: en esta sección recopilará información pertinente al tipo de microorganismo causante de la infección, su morfología y su patrón de resistencia - sensibilidad hacia los antibióticos.

8. Fuente de información

Primaria, a través de la exploración clínica del paciente y de la aplicación de una encuesta a este mismo.

Secundaria, a través de la revisión de expedientes clínicos y los resultados proporcionados por el laboratorio de microbiología.

10.Procedimientos de recolección de datos

Inicialmente se presentó una solicitud formal por escrito en la dirección del HEODRA destina a conseguir el permiso de esta institución y poder obtener acceso rutinario a los diferentes servicios y a los pacientes objeto de estudio, así como a sus expedientes, durante toda la duración del estudio.

El investigador, asistió diariamente al hospital con el objetivo de registrar a todos los pacientes que ingresen en esta unidad con algún proceso infeccioso o a los que se le detecte alguna infección durante su estancia en el hospital, así como para efectuar el seguimiento de aquellos pacientes que hayan sido seleccionados como participantes del estudio. Dicho seguimiento finalizó hasta que el paciente salió del Hospital. Durante estas visitas se procedió a llenar los acápites correspondientes del instrumento de recolección de datos (**ver Instrumento de recolección de datos**).

Previo al inicio de recolección de los datos, a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les solicitó la firma de un consentimiento informado con la finalidad de corroborar su libre deseo de participar en el estudio. En caso de que la situación clínica del paciente no permitiese la firma de tal consentimiento, esta firma deberá ser solicitada al familiar a cargo o responsable legal del paciente.

Para realizar el diagnóstico de cualquier proceso infeccioso, se utilizó como primer parámetro los hallazgos clínicos encontrados en el paciente, además, se tomó en cuenta todos los criterios descritos en el estado del arte tanto nacional como internacional. La decisión de diagnosticar al paciente con una infección fue tomada exclusivamente por el personal de salud a cargo, este diagnóstico debía estar reflejado en el expediente clínico para poder ser aceptado por el investigador. Posteriormente, con la colaboración de dicho personal, se procedió a la toma de una muestra biológica, tomando en cuenta para ello el presunto foco de infección. Esta muestra biológica será utilizada para realizar el cultivo microbiológico y para la valoración de los perfiles de resistencia antimicrobiana (antibiograma).

11. Procedimientos para la toma de muestras biológicas

Hemocultivo⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾

Se seleccionó la vena cubital o femoral de acuerdo con el estado clínico del paciente, palpando la piel, esto con la finalidad de facilitar la identificación de la vena de interés. Se realizó asepsia y antisepsia de la región con agua y jabón, después se procedió a realizar el secado de la zona.

De forma secuencial, los pasos que se siguieron fueron:

- Colocación de guantes estériles.
- Se limpió el tapón de hule del tubo para muestras de sangre con algodón y solución yodada al 2%.
- Limpieza la piel del sitio de extracción de sangre. Esta limpieza se realizará de forma circular (círculo de 5 cm de diámetro) y frotando vigorosamente con alcohol al 70%.
- Aplicación de una solución yodada al 2%, partiendo del centro del círculo hasta completar la limpieza completa del área. Se permitirá que la solución antiséptica permanezca en la piel por lo menos un minuto.
- Introducción de la aguja dentro de la vena y extracción de sangre.
- Se usó un sistema de vacío para conseguir la extracción de 10 ml de sangre por cada cultivo.

- Se tomaron dos muestras diferentes con un intervalo de 10 minutos entre cada una.
- Mover los frascos gentilmente para que la sangre y el medio de cultivo se mezclen de forma homogénea.
- Rotulación apropiada de las muestras.

Urocultivo⁽⁴⁴⁾

Es posible realizar la toma inmediatamente después del recambio de la sonda, utilizando las medidas de asepsia y antisepsia adecuadas.

En pacientes que tengan colocada un catéter urinario, los pasos a seguir para recolectar la muestra serán:

- Pinzar la sonda a 10 cm del meato durante 1 a 2 dos horas como máximo, sin despinzar, desinfectar la sonda con solución yodada al 10% a 3-4 cm por encima de la pinza.
- Extraer orina de la sonda con una jeringa y aguja (5-10ml aproximadamente).
- Colocar la orina en un frasco estéril.
- Rotular el frasco con los datos del paciente.
- Coloca el frasco de recolección en un termo temperado a 4°C grados para su respectivo transporte al laboratorio de microbiología.

No transcurrieron más de dos horas entre la recolección de la muestra y su respectiva recepción, almacenamiento o procesamiento definitivo en el laboratorio de microbiología.

Muestra del tracto respiratorio inferior

Expectoraciones⁽⁴⁴⁾

Este tipo de muestra biológica es solo parcialmente representativa de la situación bacteriológica existente en el tracto respiratorio inferior, esto debido a que las expectoraciones son una mezcla de secreciones que proceden de todo el árbol traqueobronquial y además recogen la flora saprofítica de la orofaringe, con lo cual podríamos obtener una idea errónea del presunto microorganismo causal en los

pacientes con sospecha de infecciones radicadas en las vías respiratorias inferiores.

Para la obtención de este tipo de muestra, los pasos en secuencia a seguir son:

- Enjuagar la boca con agua destilada estéril o solución salina.
- Obtener el esputo tras una expectoración profunda luego de un esfuerzo de tos, preferentemente matinal.
- La muestra debe provenir del sector bajo del tracto respiratorio.
- Se debe alcanzar un volumen de 2-10 ml si es posible.
- La muestra debe ser depositada por el paciente en un frasco estéril, sellado y rotulado con los datos del paciente.

Muestra de herida superficiales o incisiones quirúrgicas⁽⁴⁴⁾⁽²⁹⁾

- Descubrir la herida.
- Irrigar con solución salina fisiológica (No agregar jabón ni yodo antes de la toma de muestra).
- Se toma el hisopo y se introduce en la herida, se toma la muestra de los bordes internos de la herida.
- Se introduce el hisopo en el tubo de transporte, se rotula y se envía al laboratorio.

La muestra no necesita más que la temperatura ambiente para ser transportada.

12.Lugar de análisis

El análisis se realizó en el laboratorio de Microbiología del Campus Médico, ubicado en la zona norte del segundo piso del edificio correspondiente a la Facultad de Ciencias Médicas, en el Departamento de Microbiología de la UNAN-León. Las muestras fueron transportadas con un máximo de dos horas para las muestras de orina y un máximo de 24 horas para las de secreciones de heridas y hemocultivos. Posteriormente serán almacenadas, acatando las medidas de preservación de muestras biológicas y de bioseguridad, desde el HEODRA hasta este laboratorio.

13. Técnicas que se utilizarán para el análisis de laboratorio⁽⁴⁵⁾

Este procedimiento se realizó por un equipo de bioanalistas clínicos adscritos al Departamento de Microbiología.

Inicialmente, se tipificó y valoró la morfología del microorganismo a través de la tinción de Gram. Así mismo, para lograr el crecimiento del microorganismo, las muestras recolectadas se cultivarán usando medios como agar sangre, agar CLED, agar bilis esculina, agar chocolate y agar McConkey. Estos fueron incubados a una temperatura de 37°C durante 48 a 72 horas. Posteriormente de ser necesario se realizaron pruebas bioquímicas (catalasa o coagulasa) para comprobar ciertas facultades propias de algunos microorganismos.

Posteriormente, con los microorganismos aislados, se procedió a la realización del antibiograma. Este se realizará con el método de difusión en agar de Kirby-Bauer, para los siguientes antibióticos: AMC, AMP, ATM, FEP, CPD, CAZ, CRO, CIP, CLI, CST, ERY, GEN, IMP, KAN, VVX, MEM, PEN, VAN (**Ver abreviatura de antibióticos**) La determinación de la sensibilidad o resistencia se hizo de acuerdo con las medidas indicadas por los discos de difusión (en mm) y tomando como referencia los estándares internacionales (Instituto de Estándares Clínico y de Laboratorio, CLSI). Con lo anterior, las bacterias aisladas se clasificaron de acuerdo con el antibiótico probado como sensible, sensibilidad intermedia y resistente.

14. Plan de análisis

Los datos fueron analizados mediante la utilización del paquete estadístico SPSS versión 25, utilizando una base de datos diseñada por el autor del estudio. En un primer momento, tanto para las variables categóricas como continuas, se realizó un análisis univariado, utilizando porcentaje. La información obtenida será resumida en forma de gráficos y tablas.

Para el análisis bivariado la variable dependiente fue la presencia de infección por bacilos gramnegativos no fermentadores, la cual se obtendrá mediante el aislamiento bacteriológico de estos patógenos en el laboratorio.

Con la finalidad de establecer si los factores asociados al consumo de alcohol tienen relación estadísticamente significativa con las infecciones por BGNNF se aplicó prueba de χ^2 y la prueba exacta de Fisher (con significancia estadística si el valor de $p < 0.05$). Para determinar el aumento o no de la prevalencia de infecciones por BGNNF debido a la presencia de estos factores asociados se calculó la RP con su respectivo nivel de confianza del 95%.

15. Aspectos éticos

Se siguió fielmente las políticas internacionales en materia de investigación con humanos. Cada paciente incluido en el estudio estuvo en el derecho de abandonar o continuar en dicho trabajo de investigación durante cualquier fase. En caso de que el estado clínico del paciente no le permita tomar una decisión informada, tales decisiones ser efectuó por el representante legal de este.

A cada participante se le aseguró que la información recolectada no sería divulgada, y además esta información fue manipulada exclusivamente por el investigador principal y por tutor del estudio, con el fin de dar salida a los objetivos planteados en esta investigación. Por ende, el proceso de tratamiento de la información se efectuó de manera individualizada y anónima. Si se requiriese la información obtenida para la realización de otro proyecto de investigación, los sujetos incluidos deberán ser notificados, solicitándoles la firma de otro consentimiento informado **(ver abajo Anexos, Anexo 2 – Consentimiento informado)**.

Además, cada participante recibió (para lectura personal) y se le hizo lectura de un consentimiento informado, mediante el cual se le explique los objetivos de la investigación y los criterios de selección utilizados. Este documento contuvo los posibles riesgos y beneficios de participar en el estudio. Se aseguró que la decisión de participar y/o retirarse en cualquier momento del estudio, sea facultad estricta de cada paciente. Dicho consentimiento informado ser firmó por cada paciente (o representante legal), como señal de su aceptación de participar en el estudio. Cada consentimiento informado quedó bajo el resguardo del autor del estudio.

Operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Valores
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha de obtención de los datos.	Reportar la edad del paciente.
Procedencia	Área geográfica de donde proviene el individuo estudiado	1= Urbano 2= Rural
Infección por BGNNF	Cualquier proceso infeccioso que en el que se aíse bacilos gramnegativos no fermentadores.	1 = Si 2 = No
Diagnóstico de ingreso	Causa o motivo por el cual el paciente es admitido al HEODRA	Reportar el diagnóstico de ingreso
Procedencia	Características geográficas y sociales del entorno donde el individuo reside de forma permanente actualmente.	1 = Rural 2 = Urbano
Patógeno aislado	Microorganismo que logra ser reconocido posterior a la realización de un cultivo microbiológico de la muestra biológica proporcionada por el paciente.	Reportar patógeno aislado.
Sensibilidad a antibióticos	Capacidad de las bacterias para tolerar los efectos de los antibióticos destinados a eliminarlas o reducir su velocidad de multiplicación.	1 = Sensible 2 = Resistencia intermedia 3 = Resistente
Perfil de resistencia antimicrobiana	Antibiótico (s) a los cuales el microorganismo aislado presenta resistencia .	Antibiótico (s)
Presencia de comorbilidades	Toda enfermedad crónica con la que el paciente haya sido diagnosticado por un personal sanitario calificado, en un momento previo a la hospitalización actual o	1 =DM 2 =HTA 3 = ERC 4 = Cardiopatías 5 = LES

	previo a su admisión en la UCI.	6 = Otras (especificar cuáles)
Ventilación mecánica	Presencia de apoyo ventilatorio mecánico externo, el cual ha sido instaurado por decisión de los médicos de la UCI en base a criterios clínicos estándares.	1 = Si 2 = No
Catéter venoso central	Presencia de un dispositivo intravascular colocado a nivel venoso central con un fin diagnóstico y/o terapéutico.	1 = Si 2 = No
Catéter en vías urinarias	Presencia de catéter urinario colocado en las vías urinarias con un fin diagnóstico y/o terapéutico.	1 = Si 2 = No
Antibioticoterapia previa	Antibiótico que fue administrado antes o durante su estancia hospitalaria con fines profilácticos o terapéuticos.	Especificar ¿Cuáles?
Antibioticoterapia actual	Antibióticos que están siendo administrados al paciente mientras está en la UCI.	Especificar ¿cuál (es)?
Tipo de egreso del paciente	Resultado clínico final del episodio de infección por BGNNF	1 = Alta 2 = Fallecido 3 = Abandono
Glicemia	Concentración plasmática de glucosa expresada en mg/dL	Reportar valor del resultado
Creatinina	Sustancia generada por el metabolismo de los músculos que se utiliza para medir la función de excreción renal	Reportar creatinina encontrada al día del ingreso, al día del cultivo positivo.

Resultados

Se realizó un estudio de corte transversal analítico en un periodo total de 11 meses donde se tomaron y analizaron un total de 99 muestras (secreciones de heridas, sangre y orina) que corresponden igual número de pacientes que fueron ingresados en los servicios medicina interna, UCI, ortopedia y cirugía del HEODRA.

Del total de la muestra (n=99), el rango de edad de los pacientes estuvo comprendido entre 20 y 98 años, siendo el grupo de 41 a 60 años el de mayor frecuencia. El sexo predominante fue el masculino y la mayor parte de la población procedía del sector urbano. **Ver tabla 1**

Se recolectaron muestras de orina (2), sangre (2), exudado (95), de las cuales el 49/99 (49.4%) fueron positivas, y de estas últimas 25/49 (51.0%) eran hombres. Del total de cultivos positivos en 41 se aisló una sola bacteria y en el resto se aislaron dos o más bacterias, dando un total de 60 patógenos aislados.

Tabla 1. Distribución porcentual de las características demográficas de los pacientes con procesos infecciosos en el HEODRA en el año 2019. (n=99)

Características	n= 99 (%)	%
Edad		
20-40 años	22	22.2
41-60 años	44	44.4
Mayores de 60	33	33.3
Sexo		
Masculino	58	58.6
Femenino	41	41.0
Procedencia		
Urbano	87	87.9
Rural	12	12.1
Servicio		
Ortopedia	53	53.5
Cirugía	36	36.3
Medicina interna	7	7.0

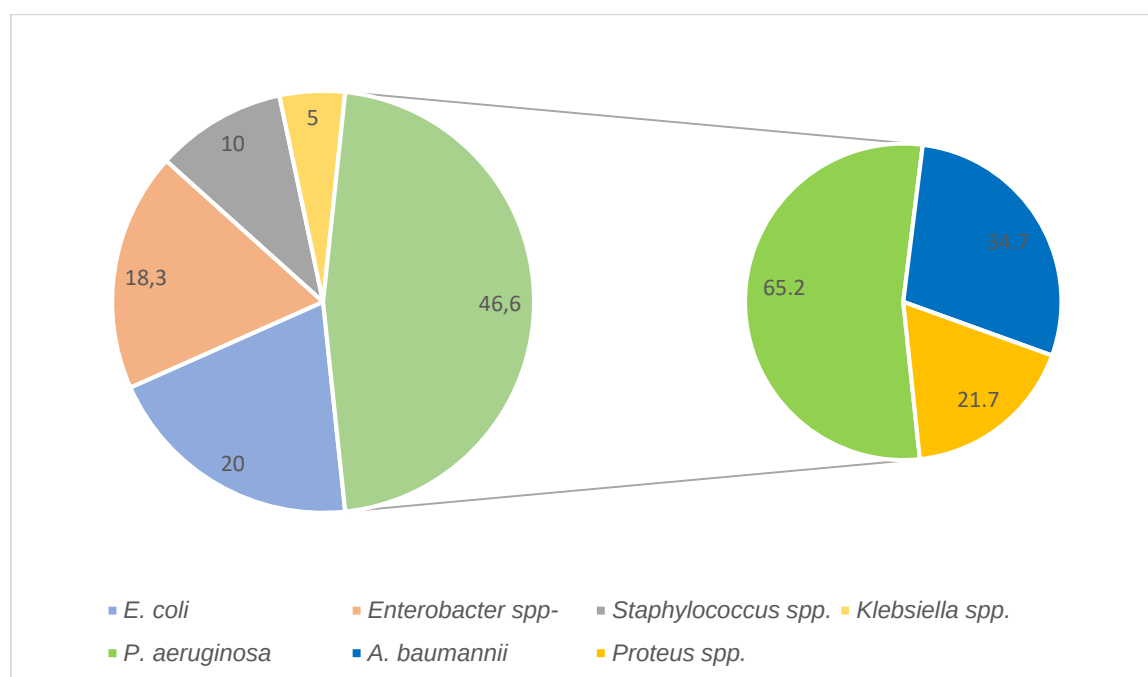
UCI	2	2.0
Ginecoobstetricia	1	1.0

Fuente: fichas de recolección de datos y expedientes clínicos

Del total de patógenos aislados (60), se encontraron los siguientes microorganismos en orden de frecuencia: *Pseudomona aeruginosa* (25.0%), *Escherichia coli* (18.3%), *Enterobacter spp.* (18.3%), *Acinetobacter spp* (13.3%%), *Staphylococcus spp.* (10%), *Proteus spp.* (8.3%), *Klebsiella spp.* (5%%), y *Citrobacter spp.* (1.6%). **Ver Gráfico 1**

Gráfico 1

Gráfico 1. Distribución porcentual de los patógenos aislados en los pacientes con procesos infecciosos en el HEODRA, febrero a diciembre 2019. n=49



Fuente: Ficha de recolección de datos y expedientes clínicos.

Del total de cultivos positivos, 25/49 (51.0%) fueron aislados al menos un bacilo gramnegativo no fermentador; y de las 60 bacterias aisladas (incluye los cultivo con crecimiento polimicrobiano) 28/60 (46.3%) fueron BGNNF. De estos, se encontró ellos *P. aeruginosa* (25%), *Acinetobacter spp.* (13.3) y *Proteus spp* (8.3 %). De ellos *P. aeruginosa* fue más frecuente en hombres en un porcentaje no significativo

comparado con las mujeres; por otro lado, la presencia de *A. baumannii* y *Proteus spp* se aisló en mayor porcentaje en el sexo femenino. **Ver tabla 2**

El grupo de edad entre 41 y 60 años se aislaron con mayor frecuencia BGNNF y la sala de cirugía y ortopedia presentaron mayor porcentaje de aislamientos de estos microorganismos. Así mismo, se observó que la frecuencia de BGNNF era mayor mientras más días de estancia intrahospitalaria tenía el paciente. Además, los pacientes con diabetes mellitus presentaron altas frecuencias de infecciones por BGNNF, sobre todo por *Acinetobacter baumannii*. **Ver tabla 2**

Tabla 2. Distribución porcentual de los BGNNF según Sexo, grupo de edad, servicio, días de estancia hospitalaria, sitio de infección y las comorbilidades de los pacientes en el HEODRA, año 2019. n=28

Variable	<i>Pseudomona aeruginosa</i> n=15	%	<i>Acinetobacter spp</i> n=8	%	<i>Proteus spp</i> n=5	%
Sexo						
Masculino	8	53.3	2	25.0	1	20.0
Femenino	7	46.7	6	75.0	4	80.0
Total	15	100	8	100	5	100
Grupo de edad						
20-40	1	6.7	-	-	-	-
41-60	9	60.0	7	87.5	4	80.0
Mayores de 60	5	33.3	1	12.5	1	20.0
Total	15	100	8	100	5	100
Servicio						
Medicina interna y UCI	1	6.7	1	12.5	-	-
Cirugía	7	46.6	2	25.0	1	20.0
Ortopedia	7	46.6	5	62.5	4	80.0
Total	15	100	8	100	5	100
Días de estancia hospitalaria						
1-5 días	-		1	12.5	-	-
6-10 días	2	13.3	4	50.0	3	60.0

<i>Mayor de 10 días</i>	13	66.7	3	37.5	2	40.0
<i>Total</i>	15	100	8	100	5	100
Sitio de infección						
<i>Vía urinaria</i>	-	-	-		-	-
<i>Vascular</i>	-	-	1	12.5	-	-
<i>Piel y tejidos blandos</i>	15	100	7	87.5	5	100
<i>Total</i>	15	100	8	100	5	100
Comorbilidades del paciente						
<i>Diabetes mellitus</i>	12	57.2	9	75.0	3	50.0
<i>HTA</i>	-	-	-	-	-	
<i>ERC</i>	-	-	-	-	2	33.3
<i>Cardiopatías</i>	2	9.5	-	-	-	
<i>Enfermedades cerebrales</i>	2	9.5	1	8.3	-	
<i>EVP</i>	3	14.3	2	16.7	-	
<i>Carcinomas</i>	2	9.5	-	-	1	16.7
<i>Total</i>	21	100	12	100	6	100

Fuente: Fichas de recolección de datos y expedientes clínicos.

Los pacientes con pie diabético fueron los que mayor aislados de BGNNF sobre todo en el grado III según la escala de *Wagner*. De igual forma, los abscesos glúteos presentaron una alta frecuencia de aislados de BGNNF sobretodo de *Acinetobacter spp.* y *Proteus spp.* Además, se aisló *Acinetobacter spp.* en una muestra de sangre en una paciente con Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV). **Ver tabla 3**

Tabla 3. Diagnósticos clínicos de los pacientes con algún proceso infeccioso que se aislaron BGNNF en el HEODRA, año 2019. n=28

Diagnóstico	<i>Acinetobacter spp</i> n=8	<i>Pseudomona aeruginosa</i> n=15	<i>Proteus spp</i> n=5.
Absceso glúteo	2	1	2
Absceso pilonidal	-	1	-
Erisipela ampollosa	-	1	-
Herida de toracostomía	-	1	-
Masa tumoral mama	-	1	-
NAV	1	-	-
Osteomielitis crónica	-	1	-
Pie diabético II	1	-	-
Pie diabético III	3	3	-
Pie diabético IV	1	1	1
Pie diabético V	-	1	-
Úlcera bitrocantérica	-	1	-
Úlcera en mama	-	1	-
Úlcera en pierna derecha	-	1	-
Úlcera trocanterica	-	-	1
Úlcera venosa infectada	-	1	1

Fuente: ficha de recolección de datos y expedientes clínicos.

Resistencia antimicrobiana

P. aeruginosa (n=15) mostró altas tasas de resistencia a Amikacina (55%), Ertapenem (93%), Doripenem (86%), Levofloxacino (86%), Ácido nalidíxico (100%), Aztreonam (74%), Tigeciclina (64%) y Minociclina (63%). Por otro lado, los únicos antibióticos a los cuales mostró mayor sensibilidad fueron Imipenem (81%), Doxiciclina (80%) y Colistin (86%); además de los aislados que fueron testados con betalactámicos como: Ampicilina, Ampicilina/sulbactam, Cefepime, Cefoxitina,

Cefoxitina y Ceftriaxona, todas resultaron resistentes a dichos antibióticos. **Ver tabla 4**

Acinetobacter baumannii (n=8) se encontró altas tasas de resistencia a Doripenem, Ertapenem y Aztreonam (100% para los tres), además se presentó tasas de resistencia de Levofloxacino de 40%. Sin embargo, la susceptibilidad a Colistin fue de 80%. En cuanto a *Proteus spp* (n=5), presentó resistencia a Doripenem, Ertapenem y Colistin (100% para todos ellos), sin embargo, se presentó una susceptibilidad de 66% a Doxiciclina, y 100% a Imipenem. **Ver tabla 4**

Además, se encontró una frecuencia de CRPa (*Pseudomona* resistente a carbapenems) en fue de 66.7% en los aislados *P. aeruginosa* y CRAb (*Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenems) fue de 62.5% en los aislados de *Acinetobacter spp*.

Tabla 4. Patrón de resistencia de los BGNNF principalmente aislados en pacientes con procesos infecciosos en el HEODRA, año 2019. n=28

Familia de antibióticos	<i>Acinetobacter spp</i> n=8			<i>Pseudomona aeruginosa</i> n=15			<i>Proteus spp.</i> n=5		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Aminoglucósidos									
Amikacina	-	-	1	4	-	5	-	1	1
Betalactámicos									
Cefepime	-	-	1	-	-	2	-	-	-
Carbapenems									
Doripenem	-	-	5	-	2	13	-	-	2
Ertapenem	-	-	5		1	14		-	2
Imipenem	1	-	1	9	-	2	2	-	-
Meropenem	-	-	1	-	-	3		-	-
Aztreonam	-	-	5	1	4	9	1	-	1
Quinolonas									
Ciprofloxacino	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Levofloxacino	2	1	2	2	-	13	1		1

Ácido nalidíxico	1	-	-	-	-	11	-	-	1
Tetraciclinas									
Tetraciclina	-	-	-	-	1	2	-	-	-
Doxiciclina	1	-	-	4	-	1	4	-	2
Minociclina	1	-	-	-	4	7	1	-	1
Tigeciclina	1	3	1	2	3	10	1	-	1
Fosfonatos									
Fosfomicna	-	1	-	2	-	1	-	-	-
Polimixina									
Colistin	4	-	1	13	-	1	-	-	2

Fuente: Fichas de recolección de datos y expedientes clínicos.

Al realizarse el análisis bivariado entre los factores predisponentes y la presencia de infección por BGNNF, solamente ser mayor de 45 años mostró asociación estadística. Al calcularse la razón de prevalencia con su respectivo intervalo de confianza se puede notar que en los mayores de 45 años la prevalencia aumenta 4 veces su valor (RP=4.2, $p=0.010$). Así mismo al observar en los pacientes del sexo femenino la prevalencia de infecciones por BGNNF aumentó 1.5 veces su valor, sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo. **Ver tabla 5**

Los pacientes con más de 5 días de hospitalización tuvieron 3 veces mayor prevalencia de infección por estos microorganismos (RP=3.03), así mismo los pacientes que ingresaban desde otra institución hospitalaria presentaron 1.9 veces más prevalencia de infección por BGNNF (RP=1.91). En relación a las comorbilidades, los pacientes con carcinomas (RP=2.40), enfermedad vascular periféricas (RP=1.65), enfermedades cerebrales (RP=1.47) y diabetes mellitus tipo 2 (RP=1.49) aumentó la prevalencia de infecciones por BGNNF cuando estos factores estaban presentes en los pacientes. Sin embargo, estos últimos no fueron estadísticamente significativos. **Ver tabla 5**

Tabla 5. Relación entre los factores asociados y la presencia de infecciones por BGNNF en los pacientes del HEODRA, febrero a diciembre 2019. n=23

Factor	Presencia de BGNNF				Valor <i>P</i>	RP	IC95%
	Si		No				
	N	%	n	%			
Edad							
Mayor de 45	21	30.4	48	69.6	0.010	4.5	1.14-18.24
45 años o menos	2	6.7	28	93.3			
Sexo							
Femenino	12	29.3	29	70.7	0.334	1.54	0.756-3.151
Masculino	11	19.0	47	81.0			
Días de hospitalización							
Mayor de 5	1	8.3	11	91.7	0.285	3.03	0.44-20.51
5 días o menos	22	25.3	65	74.7			
Ingreso desde otra institución hospitalaria							
Si	9	36.0	16	64.0	0.101	1.91	0.93-3.91
No	13	18.9	56	81.1			
Comorbilidades							
<i>Diabetes mellitus</i>							
Si	13	28.3	33	71.7		1.49	0.72-3.08
No	10	18.9	43	81.1			
<i>HTA</i>							
Si	2	13.3	13	86.7	0.509	0.53	0.139-2.04
No	21	25.0	63	75.0			
<i>ERC</i>							
Si	1	9.1	10	90.9	0.449	0.3	0.54-2.44
No	22	25.0	66	75.0			
<i>Cardiopatías</i>							
Si	1	20.0	4	80.0	1.000	0.85	0.14-5.12
No	22	23.4	72	76.6			

Enfermedades cerebrales

<i>Si</i>	2	33.3	4	66.7	0.621	1.47	0.44-4.86
-----------	---	------	---	------	-------	------	-----------

<i>No</i>	21	22.6	72	77.4
-----------	----	------	----	------

Carcinoma

<i>Si</i>	1	50.0	1	50.0	0.412	2.40	0.52-9.24
-----------	---	------	---	------	-------	------	-----------

<i>No</i>	22	22.7	75	77.3
-----------	----	------	----	------

Enfermedad vascular periférica

<i>Si</i>	8	88.9	1	11.1	0.265	1.65	10.81-3.35
-----------	---	------	---	------	-------	------	------------

<i>No</i>	15	20.0	60	80.0
-----------	----	------	----	------

Fuente: Fichas de recolección de datos y expedientes clínicos.

Los pacientes en los que se aisló BGNNF, la mortalidad fue 6 veces que en los que no la presentaron (RP=6.89, P=0.009). Así mismo este se asoció as más días de estancia hospitalaria.

Discusión

Las infecciones por BGNNF representan un problema de salud pública a nivel mundial⁽⁴⁾, entre estos *P. aeruginosa* y *A. baumannii* son los principales agentes causales de infecciones relacionadas con los cuidados de la salud⁽⁴⁶⁾. Dichos microorganismos, han presentado un rápido aumento de la resistencia antimicrobiana lo que ha significado un aumento en las tasas de mortalidad en los pacientes, lo que conlleva a incremento de los gastos de las instituciones de salud para el manejo de estas infecciones.

En el presente estudio, se trató de determinar la frecuencia de infecciones por BGNNF en pacientes ingresados al HEODRA, además de describir los patrones de resistencia de los BGNNF; con el fin de mejorar la toma de decisiones en la terapia antimicrobiana en los pacientes afectados por estos patógenos.

De los 99 pacientes incluidos en este estudio, el 58.0% fueron del sexo masculino, este porcentaje que coincide con lo reportado por *Meghna C. et al.*, en su estudio sobre factores de riesgo y susceptibilidad en BGNNF en India, quienes encontraron que el 58.3% de su muestra eran de dicho sexo⁽³⁾. En cambio, en un estudio realizado por *Postome M. et al.*, sobre el perfil de resistencia antimicrobiana en infecciones en Nicaragua, encontraron que el 66.6% de su muestras fueron del sexo femenino⁽¹⁷⁾.

Añadiendo a lo anterior, en este estudio se encontró que el grupo de edad más afectado fueron los mayores de 45 años, este dato fue similar a lo encontrado por el estudio ya mencionado de *Meghan C. et al.*, quienes reportaron que los más afectados fueron los mayores de 48 años. Sin embargo, otros estudios como el realizados por *Fariñas M. et al.*, sobre bacterias Gramnegativas multirresistente suelen presentar una media de edad de 68 años y el grupo más afectado son los mayores de 60 años^(3,47). Esto puede deberse a lo encontrado por *Sadighi A. et al.*, en su estudio sobre la edad y el sistema inmune quienes reportan que en edades avanzadas existe un deterioro de la inmunidad innata y adaptativa que predispone a enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes y cáncer⁽⁴⁸⁾.

La frecuencia de infecciones por BGNNF encontrada en este estudio fue de 46.6%, este dato es muy superior a lo registrado en estudios como el de *Juyal D. et al.*, sobre prevalencia de BGNNF y susceptibilidad in vitro, quienes reportaron una prevalencia de 9.32%⁽¹⁾. De igual forma, en el grupo de BGNNF aislados en este estudio, se encontró una frecuencia de *P. aeruginosa* de 62.5%, *Acinetobacter spp.* de 34.7% y *Proteus spp.* 21.7%. Esto es inferior a lo encontrado por *Juyal D. et al.*, quienes reportaron una frecuencia de *P. aeruginosa* de 38.2% y *Acinetobacter spp.* de 29.2%⁽¹⁾. Esta frecuencia suele depender del área geográfica ya que en esta área predominaron solo 3 especies diferentes BGNNF y en otras poblaciones suelen aislarse de 5 a 6 especies diferentes de BGNNF⁽¹⁵⁾.

En este estudio se aisló *P. aeruginosa* con un ligero predominio del sexo masculino (51%) mientras que en el sexo femenino se aisló con mayor frecuencia *A. baumannii* (75.0%) y *Proteus spp.* (80.0%). Aunque el predominio de *P. aeruginosa* sobre el sexo masculino no es una diferencia significativa, *McClellan E. et al.*, en su estudio sobre las diferencias de género en la respuesta inmune a las infecciones, quienes reportaron que es común encontrar una mayor frecuencia de estas infecciones en hombres. Por otro lado, el predominio de *A. baumannii* sobre el sexo femenino es poco común por lo encontrado por *McClellan E. et al.*, quienes explican que existe una condición relacionada con los niveles hormonales y la respuesta inmune innata que vuelve al hombre más susceptible a las infecciones por estos patógenos; Aunque no está claro, este hallazgo puede deberse al estado anti-inflamatorio proporcionado por la testosterona y a la falta de ventajas evolutivas presentes en el cromosoma X⁽⁴⁹⁾. Así mismo, la alta frecuencia de *Proteus spp.* en el sexo femenino es similar a lo que reportaron *Champs C. et al.*, en su estudio sobre relevancia clínica de *Proteus spp.* quienes refieren que las mujeres suelen presentar un mayor predominio en las infecciones por *Proteus* (59.0%)⁽⁵⁰⁾.

En este estudio, las salas del hospital que presentaron mayor frecuencia de aislados de BGNNF fueron Ortopedia (57.1%) y Cirugía (28.5%) esto es diferente a lo encontrado por *Cruz-Martínez S. et al.*, en su estudio sobre BGNNF en infección nosocomial, quienes hallaron que estos patógenos se manifiestan con mayor frecuencia en UCI (23.0%), cirugía general (19.0%) y en menor medida Ortopedia y

Traumatología (8.0%). Este hallazgo puede ser explicado, estas dos son especialidades quirúrgicas y el instrumental médico puede ser colonizado por *Pseudomona spp* y *Acinetobacter spp*. aumentando la frecuencia de infecciones por estos microorganismos. Así mismo el uso de instrumental no quirúrgico como tijeras, procedimiento de curaciones pueden propiciar las infecciones por BGNNF⁽³⁾. Se debe señalar que la poca cantidad de muestras obtenidas en UCI en este estudio no permite determinar la frecuencia real de las infecciones por BGNNF.

En este estudio, los análisis mostraron que los pacientes con estancia superior a 5 días en el hospital presentaron una alta frecuencia de infecciones por BGNNF. Esto es similar a los estudios realizados por *Martínez-Martínez L. et al.*, *Peñuela L. et al.* y quienes reportaron que la estancia prolongada en los hospitales aumenta la probabilidad de aparición de estas infecciones, ya que estos microorganismos son considerados patógenos oportunistas con una amplia distribución en el ambiente hospitalario^(47,51).

Los pacientes que estaban siendo afectados por BGNNF eran principalmente pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (50%), este hallazgo fue superior a lo encontrado por *Meghan C. et al.*, en su estudio sobre desordenes de la piel en pacientes con diabetes, quienes reportaron que en los pacientes diabéticos la frecuencia de BGNNF fue de 38.1%. Esto puede estar condicionado por lo descrito por *Macedo G. et al.*, quienes refieren que las alteraciones vasculares que conllevan a la resequedad de la piel limitando la función biológica de esta como barrera; sumado a lo que explican *Geerlings S. y Hoepelman A.*, en su estudio sobre la disfunción del sistema inmune en pacientes diabéticos, quienes reportan que en los pacientes diabéticos existe un deterioro del sistema inmune que afecta la inmunidad innata (sobre todo a los linfocitos NK y los neutrófilos) y la inmunidad adaptativa (glucosilación de las proteínas), son determinantes para que estos pacientes estén predispuestos a infección por estos microorganismos ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

Los patrones de resistencia observados en este estudio pueden sugerir que actualmente se cuenta con pocas opciones terapéuticas para el tratamiento de las infecciones por BGNNF. Esto se asemeja a contexto internacional que nos muestra

el programa SENTRY, quienes reportan que las tasas de resistencia aumentan rápidamente disminuyendo las opciones terapéuticas y aumentando el riesgo de muerte de los pacientes⁽²⁾.

Resistencia a *P. aeruginosa*

De los BGNNF aislados en este estudio, *P. aeruginosa* presentó tasas de resistencia a Doripenem, Ertapenem, Meropenem e Imipenem de 86%, 93%, 100% y 18.0% respectivamente. Dentro de la familia de los carbapenems, según lo encontrado por *Fuchs P. et al.*, Ertapenem no es utilizado clínicamente para el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* y su actividad *in vitro* es menor que la de otros carbapenems⁽⁵²⁾. Sin embargo, es utilizado para los test de sensibilidad por la amplia variabilidad en la sensibilidad que muestra *P. aeruginosa* a los carbapenems ya que esta familia presenta diferencias en la afinidad a las proteínas de fijación a Penicilina (PBP) que son primordiales para el mecanismo de acción de estos antibióticos. *Livermore D. et al.*, encontraron que Ertapenem suele presentar una mayor afinidad a las PBP3 y su penetración a *P. aeruginosa* a través de porinas (OrpD) es reducido, lo que podría explicar la alta tasa de resistencia observada en este estudio⁽⁵³⁾.

Por otra parte, Doripenem, Meropenem e Imipenem forman parte de los esquemas clínicos de tratamientos para las infecciones causadas por *P. aeruginosa*. Según el programa de vigilancia de resistencia antimicrobiana SENTRY mostró que las tasas de resistencia a Meropenem e Imipenem fueron de 34.7 y 27.6% respectivamente. En contraste, entre lo que reporta el programa SENTRY y este estudio se encontró una mayor tasa de resistencia a Meropenem y una menor tasa de resistencia a Imipenem (18.0%)⁽¹⁵⁾. Además, las tasas de resistencia a Doripenem encontradas en este estudio, fueron inferiores a la reportadas por *Castanheria M. et al.*, sobre epidemiología y resistencia a carbapenems quienes reportaron un 57.3.%⁽⁴⁵⁾.

La alta tasa de resistencia mostrada en este estudio a la mayoría de carbapenems (Doripenem, Ertapenem y Meropenem), podría estar relacionado con lo descrito por *Zhang D. et al.*, en su estudio sobre factores de riesgo para resistencia a Carbapenems en *P. aeruginosa*, quienes refieren que la exposición previa a

carbapenems y el tiempo de tratamientos como estos mismos son factores de riesgo para resistencia a esta familia de antibióticos⁽⁵⁴⁾. Sumado a lo anterior, *Masuda N. et al.*, refiere que *P. aeruginosa* resistente a Meropenem y Doripenem presentan una disminución de la expresión de porina OprD así como un aumento de la expresión de bombas de eflujo y la expresión de betalactamasas tipo AmpC⁽⁵⁵⁾.

La baja tasa de resistencia a Imipenem que reportó este estudio favorece a seguir considerando este antibiótico para la terapia antimicrobiana de las infecciones por *P. aeruginosa*. Sin embargo, existen reportes como el realizado por *Carmeli Y. et al.*, quienes encontraron que con el uso de Imipenem, las bacterias como *P. aeruginosa* tienden a mostrar un fenotipo de resistencia que se manifiesta durante el tratamiento antimicrobiano⁽⁵⁾.

De igual forma, en este estudio se encontró una alta tasa de resistencia de Aztreonam y Levofloxacina (74 y 86% respectivamente) en *P. aeruginosa*, esto es similar a lo que reporta la vigilancia en *P. aeruginosa* a través del programa SENTRY en los últimos 20 años quienes reportan tasas de resistencia a Aztreonam de 66.4%⁽⁵⁶⁾. Por otro lado, la resistencia registrada a Levofloxacina fue superior a la encontrada en estudios como el de *Karlowsky J. et al.*, en su estudio de vigilancia en estados unidos en el año 2000 y a lo reportado por *Yang X. et al.*, en su estudio de resistencia a quinolonas en un hospital en china en el año 2015, donde dichas tasas fueron 27 y 28.5% respectivamente^(39,57). Este aumento de la resistencia a Levofloxacina, según lo encontrado por *Lee Y. et al.*, propicia la resistencia a otros antibióticos de la familia de las quinolonas, situación que no se ha demostrado con Ciprofloxacina⁽³⁹⁾.

Por otro lado, según lo reportado por el Programa SENTRY, en Latinoamérica la resistencia a Colistin es de 0.3% y es altamente usado y considerado para el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* MDR⁽¹⁵⁾. En este estudio se encontró una tasa de resistencia a Colistin de 14.0%, lo que contrasta con un aumento en esta tasa que es producto de cepas emergentes resistentes a Colistin. Según lo encontrado por *Goli H. et al.*, en su estudio sobre resistencia emergente a Colistin

en *P. aeruginosa* encontraron que las cepas resistentes a Colistin se asocian a hospitales que tienen este fármaco en sus farmacias y que es usado en sus unidades en comparación con hospitales de otras regiones que no lo poseían⁽⁵⁸⁾. De igual forma Goli H. et al., encontraron 2 aislados resistentes a Colistin que no habían tenido exposición previa a dicho antibiótico, pero que molecularmente sobreexpresaron bombas de eflujos que podrían indicar resistencia cruzada por otros antibióticos y desinfectantes⁽⁵⁸⁾.

Resistencia de *Acinetobacter spp*

Aunque en este estudio el número de *Acinetobacter spp.* aislados fue muy bajo (8) en comparación con *P. aeruginosa*, a 5 (62.5%) de ellos se le testó con Doripenem, Ertapenem y Aztreonam resultando resistentes en todos los testados. Considerando que la resistencia en este caso es de 100%, ese valor es muy superior a lo reportado por Li Y. et al., en su estudio de vigilancia a Doripenem en China, quienes encontraron una tasa de resistencia a Doripenem de 62.7%; por otro lado, la actividad de Ertapenem sobre *Acinetobacter spp* es reducida y no es considerada para el tratamiento de las infecciones por este microorganismo y esto explica la alta tasa de resistencia a Ertapenem por este microorganismo encontrada en este estudio⁽⁵⁴⁾.

Además, se han reportado casos donde la sensibilidad a carbapenems es discordante y puede existir sensibilidad a Imipenem y resistencia a Meropenem y viceversa, así lo reportaron Lesho E. et al., en un su estudio sobre una infección fatal por *A. baumannii* y susceptibilidad a carbapenems discordante⁽⁵⁹⁾. Por otro lado, Sousa D. et al., reportaron que el uso de Ertapenem en *A. baumannii* no tuvo impacto sobre la susceptibilidad a Imipenem⁽⁵²⁾.

Así mismo, se testó Levofloxacin en 5 aislados de *A. baumannii* de los cuales 2 resultaron resistentes y uno resultó con sensibilidad intermedia, con una aparente tasa de resistencia de 40%, esto es inferior a lo reportado por Chávez M. et al., en su estudio sobre los patrones de resistencia de *A. baumannii* en Colombia donde reportaron tasas de resistencia a Levofloxacin de 90.4%⁽⁶⁰⁾. Esto puede ser

explicado por la poca cantidad de aislados de *A. baumannii* en este estudio, por lo que sería importante enfocar los esfuerzos en la realización de un estudio longitudinal en el que pueda determinar el número real de aislados que afectan a estos pacientes, así como conocer con mayor exactitud la tasa de resistencia.

De los antibióticos testados el que menor tasa de resistencia mostró en los antibiogramas fue Colistin (4 de 5 aislados fueron sensibles), esta tasa de resistencia es superior a la reportada por el programa SENTRY antes mencionado, donde dicha resistencia fue de 1.9%⁽¹⁵⁾. Esto puede ser explicado por lo que reportaron Qureshi Z. et al., sobre *A. baumannii* resistente a Colistin mostraron que 20 de 38 aislados (52.6%) fueron resistentes a Colistin, y 19 de ellos tuvieron exposición previa a Colistin o CMS (profármaco de Colistin)⁽⁶¹⁾. Además, en ese mismo estudio añaden que el principal mecanismo de resistencia fue las modificaciones del Lípido A. Añadiendo a lo anterior, Yilmaz G. et al., en su estudio sobre factores de riesgo para resistencia a Colistin en bacilos Gramnegativos (incluido *A. baumannii*) reportaron que la exposición a Colistin, quinolonas y carbapenems en los tres meses previos fue un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a dicho fármaco⁽⁶²⁾.

Resistencia a *Proteus spp*

En este estudio se aislaron 5 *Proteus spp.*, estos se testaron 2 aislados para Doripenem y Ertapenem resultado resistente ambos aislados. De igual forma se testaron 2 con Levofloxacin resultando resistente 1 de ellos. Por otro lado, dos aislados testados con Imipenem no presentaron resistencia in vitro a este. Esto es diferente a lo encontrado por Wang J. et al., sobre susceptibilidad antimicrobiana en *Proteus mirabilis* quienes reportan tasas de resistencia a Ertapenem e Imipenem de 0.5% y 32.8% respectivamente. Así mismo, Wang J. et al., reporta tasas de resistencia a Ciprofloxacina fue de 48.0%⁽¹⁴⁾. Aunque no se muestra resistencia in vitro a Imipenem en *Proteus spp.*, este posee resistencia intrínseca a este antibiótico así lo muestra Van Duin D. et al., en su estudio sobre resistencia a Carbapenems

en Enterobacteriaceae, por tanto, que no debe ser considerado como una opción terapéutica⁽⁶³⁾.

A como se comentó en párrafos anteriores respecto al *Acinetobacter spp.*, un estudio longitudinal y/o un sistema de vigilancia continua sobre las infecciones hospitalarias brindaría mejor información sobre el número real de casos en los que se aísla *Proteus spp.*

Las tasas de resistencia antibacteriana encontradas en este estudio, sobre todo a Carbapenems y el aislamiento de cepas con resistencia emergente a Colistin son alarmantes. Sin embargo, se debe tener en consideración que una limitante de este estudio fue el tamaño de la muestra y la cantidad de BGNNF aislados debido que este fue realizado por un solo investigador y al rechazo de algunos pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

Dentro de las fortalezas se encuentran el apoyo del Laboratorio del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León quienes realizaron los cultivos y antibiogramas de las muestras recolectadas de forma gratuita; así mismo, LA anuencia por parte de las autoridades y el personal de salud del HEODRA quienes permitieron el acceso a la información de expedientes clínicos, anamnesis y la toma de muestra a los pacientes ingresados en las salas del hospital incluidas en este estudio.

Los sesgos de información fueron controlados con la revisión sistémica y continua del expediente clínico, realización de entrevista al paciente o sus familiares con lo que se minimizó la cantidad de datos ausentes. Los sesgos de selección fueron controlados con la comprobación en el expediente clínico del diagnóstico de un proceso infeccioso, aquí se logró filtrar pacientes que no cumplían los criterios de procesos infecciosos.

Conclusiones

- La prevalencia de las infecciones por BGNNF fue de 46.6%, siendo los patógenos más frecuentes *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *Proteus spp.*
- Las mujeres fueron las más afectadas por BGNNF, principalmente por *A. baumannii*, y *Proteus spp.*
- El grupo de edad más afectado fueron los de 41 a 60 años, de procedencia urbana y que estaban ubicados en las salas de ortopedia y cirugía.
- La mayor estancia intrahospitalaria significó una mayor frecuencia a las infecciones por BGNNF. Además, los pacientes con diabetes mellitus tipos 2 presentaron un mayor porcentaje de aislados de BGNNF sobre todo en el grado III según Wagner
- El principal BGNNF aislado fue *P. aeruginosa*, la que a su vez presentó la mayor tasa de resistencia a los antibióticos de la familia carbapenems (excepto Imipenem).
- La frecuencia de *P. aeruginosa* resistente a Carbapenems (CRPa) y *A. baumannii* resistente a Carbapenems (CRAb) fueron de 66.7 y 62.5% respectivamente.
- Los pacientes mayores de 45 años fueron los que presentaron mayor asociación con infecciones por BGNNF (RP=4.0 p=0.010)
- En los pacientes en los que se aisló BGNNF la mortalidad fue 6 veces mayor que en los que no la presentaron (**RP=6.89, P=0.009**).
- De las mayores dificultades en este estudio fue a la hora de tomar muestras de cultivo, pues en su mayoría ya habían recibido la primera dosis de antibiótico.

Recomendaciones

1. Realizar un estudio longitudinal sobre el tema para establecer de una manera más completa el número real de pacientes afectados por infecciones causadas por BGNNF, así como también extrapolar este estudio a otros hospitales del país.
2. Fortalecer los mecanismos que permitan vigilar el perfil de resistencia de estos patógenos, mediante el trabajo conjunto entre el MINSA y los proyectos de investigación científica.
3. Realizar estudios que valoren la eficacia terapéutica de los Carbapenems en los BGNF, por la alta tasa de resistencias registradas en este estudio.
4. Fortalecer la docencia en tema de antibioticoterapia, para reducir el uso no racional de los antimicrobianos, esto como primera medida para reducir las tasas de resistencia.

Referencias bibliográficas

1. Juyal D, Prakash R, Shanakarnarayan SA, Sharma M, Negi V, Sharma N. Prevalence of non - fermenting gram negative bacilli and their in vitro susceptibility pattern in a tertiary care hospital of Uttarakhand : A study from foothills of Himalayas. *Saudi J Heal Sci*. 2013;2(2):19–23.
2. Jones RN. Global Epidemiology of Antimicrobial Resistance among Community-Acquired and Nosocomial Pathogens: A Five-Year Summary from the SENTRY Antimicrobial Program (1997–2001) Surveillance. Vol. 24, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003.
3. Meghna C, SevithaBhat, V. Risk Factors And Antibiotic Susceptibility Pattern Among Non-Fermenting Gram Negative Bacilli In A Teaching Hospital [Internet]. *J Pharm Biomed Sci.*, Member journal. Committee of Publication ethics (COPE) and Journal donation project. JDP; 2014. Available from: www.jpbums.info
4. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jan;50(1):43–8.
5. Abbo A, Carmeli Y, Navon-Venezia S, Siegman-Igra Y, Schwaber MJ. Impact of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* on clinical outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(11):793–800.
6. Logan LK, Gandra S, Trett A, Weinstein RA, Laxminarayan R. *Acinetobacter baumannii* Resistance Trends in Children in the United States, 1999–2012. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(2):136–42.
7. Hofer U. The cost of antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019;17(1):3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0125-x>
8. Sarkar M, Jena J, Pattnaik D, Mallick B. Prevalence of nonfermentative gram-negative bacilli and their antimicrobial susceptibility profiles in a tertiary care hospital of Eastern India. *Int J Adv Med*. 2018;5(2):366.
9. de Macedo GMC, Nunes S, Barreto T. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2016 Aug 30;8(1):63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27583022>
10. Geerlings SE, Hoepelman AIM. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3–4):259–65.
11. Karagianni P, Polyzos SA, Bougiouklis D, Tsapas A, Paletas K. Investigating the role of Natural Killer T-cells in gram negative infections of patients with type 2 diabetes mellitus. *Hippokratia*. 2015;19(3):231–4.

12. Vázquez-Martínez ER, García-Gómez E, Camacho-Arroyo I, González-Pedrajo B. Sexual dimorphism in bacterial infections. *Biol Sex Differ*. 2018;9(1):1–20.
13. Palavutitotai N, Jitmuang A, Tongsai S, Kiratisin P, Angkasekwinai N. Epidemiology and risk factors of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *PLoS One* [Internet]. 2018 Feb 22;13(2):e0193431–e0193431. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29470531>
14. Wang L, Wang Y, Fan X, Tang W, Hu J. Prevalence of Resistant Gram-Negative Bacilli in Bloodstream Infection in Febrile Neutropenia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Med (United States)*. 2015 Nov 1;94(45):e1931.
15. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. 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 Aug;73(4):354–60.
16. Herrera K, Espinoza M, Mejía Y, Zambrana LE, Silva E, Rojas J, et al. Resistencia antimicrobiana en Hospitales nor-occidentales de Nicaragua. 2007.
17. Martha Gema Potosme Rosales, Alicia Yadira Montenegro Guevara. Perfil de resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de Infecciones de piel y tejidos blandos en pacientes de I Hospital Pedro Altamirano de La Trinidad – Estelí, Marzo-Agosto 2010. Leon; 2010.
18. Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2004/07/27. 2004 Sep;38(9):1449–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15280512>
19. Shankar Pr. Book review: Tackling drug-resistant infections globally. *Arch Pharm Pract*. 2016;7(3):110.
20. Zumla A. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. *Lancet Infect Dis*. 2010;
21. Freeman J, Roberts S. Approach to Gram stain and culture results in the microbiology laboratory. *UpToDate* [Internet]. 2014;(picture 1). Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-gram-stain-and-culture-results-in-the-microbiology-laboratory?csi=01acdc74-60e9-4023-82c0-af35ce4af962&source=contentShare>
22. Kanj ASS, Sexton DJ. Epidemiología , microbiología y patogénesis de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* . 2020;1–27.
23. Kanj ASS, Sexton DJ. Principios de la terapia antimicrobiana de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. 2020;1–29.
24. Miyoshi-Akiyama T, Tada T, Ohmagari N, Viet Hung N, Tharavichitkul P,

- Pokhrel BM, et al. Emergence and Spread of Epidemic Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Genome Biol Evol* [Internet]. 2017 Dec 1;9(12):3238–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29202180>
25. Hernández A, Yagüe G, García Vázquez E, Simón M, Moreno Parrado L, Canteras M, et al. Nosocomial infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* (carbapenems included): predictive and prognostic factors. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2018;31(2):123–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29564870>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6159385>
 26. Enoch DA, Birkett CI, Ludlam HA. Non-fermentative Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(SUPPL. 3):33–41.
 27. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2018/02/23. 2018 Feb;31(1):78–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480677>
 28. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin T-J, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv* [Internet]. 2018/11/27. 2019;37(1):177–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500353>
 29. Kanj ASS, Sexton DJ. *Pseudomonas aeruginosa* infecciones de piel y tejidos blandos. 2020;1–27.
 30. Kanj ASS, Sexton DJ. Bacteriemia y endocarditis por *Pseudomonas aeruginosa*. 2020;1–20.
 31. Weintrob AAC, Sexton DJ. Manifestaciones clínicas , diagnóstico y tratamiento de las infecciones diabéticas de las extremidades inferiores . 2020;1–24.
 32. Scheich S, Weber S, Reinheimer C, Wichelhaus TA, Hogardt M, Kempf VAJ, et al. Bloodstream infections with gram-negative organisms and the impact of multidrug resistance in patients with hematological malignancies. *Ann Hematol* [Internet]. 2018/07/04. 2018 Nov;97(11):2225–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974230>
 33. Kanafani ZA, Kanj SS. *Acinetobacter* infection: Epidemiology, microbiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis. *UpToDate*. 2016;1–12.
 34. Lee C-R, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2017 Mar 13;7:55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28348979>
 35. Tukenmez Tigen E, Dogru A, Koltka EN, Unlu C, Gura M. Device-associated nosocomial infection rates and distribution of antimicrobial resistance in a

medical-surgical intensive care unit in Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2014;

36. Almasaudi SB. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2016/02/11. 2018 Mar;25(3):586–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29686523>
37. Kanafani ZA. *Acinetobacter* infection: Treatment and prevention. *UptoDate*. 2014;1–15.
38. Vila J, Pachón J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2008 Mar;9(4):587–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18312160>
39. Jung SY, Lee SH, Lee SY, Yang S, Noh H, Chung EK, et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: A systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Crit Care*. 2017 Dec 20;21(1).
40. Martínez-Martínez L, Calvo J. El problema creciente de la resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos: situación actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Sep;28(SUPPL. 2):25–31.
41. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2010/01/04. 2010 Mar;35(3):219–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20047818>
42. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Apr 3;66(8):1290–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29165604>
43. Doern G. Bacteremia: Blood cultures and other diagnostic tools. *UptoDate* [Internet]. 2019;1–15. Available from: https://www.uptodate-com.puce.idm.oclc.org/contents/bacteremia-blood-cultures-and-other-diagnostic-tools?search=bacteriemia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H11455815
44. Laboratorio D De, Hospital C. Manual De Toma De Muestras Para Y Micológico Facultad De Medicina. 2004;1–69.
45. Humphries RM, Ambler J, Mitchell SL, Castanheira M, Dingle T, Hindler JA, et al. CLSI Methods Development and Standardization Working Group Best Practices for Evaluation of Antimicrobial Susceptibility Tests. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2018 Mar 26;56(4):e01934-17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29367292>
46. Kara Ö, Zarakolu P, Aşçıoğlu S, Etgül S, Uz B, Büyükaşık Y, et al. Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Infect Dis (Auckl)*. 2015;47(10):686–93.

47. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(6):402–9.
48. Sadighi Akha AA. Aging and the immune system: An overview. *J Immunol Methods* [Internet]. 2018/08/14. 2018 Dec;463:21–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30114401>
49. McClelland EE, Smith JM. Gender specific differences in the immune response to infection. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2011;59(3):203–13.
50. Champs C De, Bonnet R, Sirot D, Chanal C, Sirot J. JAC Clinical relevance of *Proteus mirabilis* in hospital patients : a two year survey. 2000;1996:537–9.
51. Peñuelas Cota JE et al. Infecciones nosocomiales en un hospital de alta especialidad. Factores asociados a mortalidad. *Soc Médica del Hosp Gen Culiacán “Dr Bernardo J Gastélum”* [Internet]. 2008;2(3):86–90. Available from: http://hgculiacan.com/revistahgc/archivos/rev6_Art_1_Factores_Asociados_a_mortalidad_materna.pdf
52. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2001 Jun;45(6):1915–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11353653>
53. Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2003/08/13. 2003 Sep;52(3):331–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12917243>
54. Li Y, Lv Y, Xue F, Zheng B, Liu J, Zhang J. Antimicrobial resistance surveillance of doripenem in China. *J Antibiot (Tokyo)*. 2015;68(8):496–500.
55. Masuda N, Sakagawa E, Ohya S, Gotoh N, Tsujimoto H, Nishino T. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-oprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2000 Dec;44(12):3322–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11083635>
56. Shortridge D, Gales AC, Streit JM, Huband MD, Tsakris A, Jones RN. Geographic and temporal patterns of antimicrobial resistance in *pseudomonas aeruginosa* over 20 years from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2016. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Suppl 1):S63–8.
57. Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahm DF. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(5):1681–8.
58. Goli HR, Nahaei MR, Rezaee MA, Hasani A, Kafil HS, Aghazadeh M.

Emergence of colistin resistant *Pseudomonas aeruginosa* at Tabriz hospitals, Iran. Iran J Microbiol. 2016;8(1):62–9.

59. Lesho E, Wortmann G, Moran K, Craft D. Fatal *Acinetobacter baumannii* infection with discordant carbapenem susceptibility. Clin Infect Dis [Internet]. 2005 Sep 1;41(5):758–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16080102>
60. Chávez Castillo M, Cacho Ordoñez W, Saucedo Amaya E, Muñoz Ganoza E, Robles Castillo H, Otiniano García M. Frecuencia y susceptibilidad a los antimicrobianos de *Proteus mirabilis* aislados de pacientes con infecciones urinarias. “Hospital Belén de Trujillo”, Perú. Ucv - Sci. 2011;3(1):49–56.
61. Qureshi ZA, Hittle LE, O’Hara JA, Rivera JI, Syed A, Shields RK, et al. Colistin-resistant *acinetobacter baumannii*: Beyond carbapenem resistance. Clin Infect Dis. 2015;60(9):1295–303.
62. Yilmaz GR, Dizbay M, Guven T, Pullukcu H, Tasbakan M, Guzel OT, et al. Risk factors for infection with colistin-resistant gram-negative microorganisms: a multicenter study. Ann Saudi Med [Internet]. 2016;36(3):216–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27236394>
63. van Duin D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: What we know and what we need to know. Virulence [Internet]. 2017/04/12. 2017 May 19;8(4):379–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28402724>

Anexos

Anexo 1 - Ficha de recolección de datos

Datos generales			
Número de Ficha: _____	Número de expediente: _____		Fecha de recolección de Datos: _____
Nombres y apellidos: _____			Procedencia: Urbano: __ Rural: __
Sexo: Masculino: ____ Femenino: ____	Edad: ____	Fecha de Ingreso: _____	Peso: ____ Talla: ____ IMC(Kg/m²): ____
Fecha de egreso: _____		Ingresó proveniente de otra Institución de salud: Si: ____ No: ____	Tipo de Egreso: Alta: __ Fallecido: __ Abandono: __
Servicio donde se encuentra ubicado -Medicina Interna: ____	-Cirugía: ____ -Ortopedia: ____ Ginecoobstetricia: __	Días de hospitalización.	
Diagnóstico de ingreso a UCI:		Diagnóstico de Egreso:	
Factores de riesgo externos e internos.			
Comorbilidades del paciente: Diabetes mellitus: ____ HTA: ____ ERC: ____ Enfermedades cardíacas: ____ Enfermedad hepática crónica: ____ Carcinomas: ____ Enfermedades inmunológicas: ____ Alcoholismo: ____ Quemaduras: ____ Uso de corticoides ____ Enfermedad cerebral con compromiso de consciencia ____		Exposición del paciente:	Tiempo expuesto (días)
		Herida quirúrgica: ____	
		Catéter Urinario: ____	
		Sello (SSN o Heparina): ____	
		Ventilación mecánica: ____	
		Catéter intravascular: ____	
		Toracocentesis: ____	
		Sonda nasogástrica ____	
		Diálisis peritoneal: ____	
		Hemodiálisis: ____	

EPOC____ Inmunocompromiso:____	Desbridamiento Qx	
	Otros: _____	
Paciente estuvo ingresado en UCI : Si:____ No:____	Días en UCI:_____	Durante estancia en UCI el paciente estuvo con: Aminas vaso activas: Si ____ NO____ Perdió la consciencia: Si ____ NO____
Terapia con corticoides: Si____ No:____ Dosis:_____ Frecuencia:_____ Duración de la terapia:_____		
Terapia antibiótica previa: Si:____ No:____ Tipo de Antibiótico:_____ Dosis:_____ Frecuencia:_____ Fecha de inicio:_____ Duración de la terapia:_____		
Profilaxis antibiótica: Si:____ No:____ Fármaco específico:_____ Dosis:_____		
Otro tratamiento farmacológico: Si:____ No:____ Fármaco:_____ Posología:_____		
Infección Si:____ No:____		
Sitio de infección: (De ser posible describir el tipo específico)		
Vías urinarias		
Vascular		
Pulmonar		
Herida quirúrgica		
Piel y tejidos blandos		
Gastrointestinales		
Otros sitios		
Exámenes complementarios		
BHC: Leucocitos más altos:_____ Neutrófilos más altos:_____ Hemoglobina más baja:_____ Plaquetas:_____	AST:_____ ALT:_____ Bilirrubina más alta:_____ Fosfatasa alcalina:_____ Glucosa más alta:_____ Albúmina más baja:_____ Creatinina: ingreso. _____ Durante estancia _____ Alta:_____	
Antibióticos prescritos al ingreso	AB 1: _____ Fecha de inicio:_____ Fecha de finalización:_____ Dosis:_____ Vía:_____ Frecuencia:_____ Motivo de finalización del antibiótico:_____ AB 2: _____ Fecha de inicio:_____ Fecha de finalización:_____ Dosis:_____ Vía:_____ Frecuencia:_____ Motivo de finalización del antibiótico:_____	

		AB 3: _____ Fecha de inicio:_____ Fecha de finalización:_____ Dosis:_____ Vía:_____ Frecuencia:_____ Motivo de finalización del antibiótico:_____	
Resultados de laboratorio.			
Microorganismo Aislado: Gram(+):_____ Gram(-):_____		Infección es polimicrobiana: Si:_____ No:_____	
		De ser si: Qué otros microorganismos se aislaron: _____	
Tipo específico de bacteria: _____			
Antibióticos a los que es sensible 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.	Antibióticos a los que es resistentes. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.	Antibióticos a los que es resistente 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.	
Microorganismo es carbapenemasa positivo? Si:_____ No:_____			

Anexo 2 – Consentimiento informado

Descripción general

Este escrito pretende ser utilizado con fines médico – legales y debe entenderse como un documento de autorización, en el cual se registre la espontánea voluntad del paciente para participar en el estudio.

Mi nombre es Jeffrey Juran Medina Medina, actualmente estudiante del quinto año de la Carrera de Medicina en la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN-León. Mi persona, como parte de los requisitos establecidos en el pensum de la Carrera de Medicina, con la autorización y apoyo de la dirección del HEODRA, y bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tema, estoy llevando a cabo una investigación sobre las características de las infecciones que ocurren en esta institución hospitalaria.

Actualmente, estas infecciones representan un grave problema en los pacientes que las desarrollan, pudiendo poner en peligro sus vidas. Es por esto, que estamos muy interesados en conocer cuáles son los aspectos que aumentan la vulnerabilidad de los pacientes para desarrollar estas infecciones. Una vez obtenida esta información pretendemos mejorar la calidad de atención de los pacientes y aumentar sus probabilidades de recuperación.

Para la realización de este estudio, es necesaria la participación de pacientes que cumplan con ciertas características. La característica más importante para realizar este estudio es que los pacientes incluidos estén ingresados este hospital y presentan, por lo tanto, esto lo convierte en un candidato ideal.

Su colaboración es sumamente importante para obtener los resultados esperados con esta investigación. Si usted acepta participar, se le solicitaría responder un cuestionario el cual incluye cierta información personal e información relacionada con sus antecedentes médicos. Adicionalmente, si usted desarrollase algún proceso infeccioso, le solicitaremos una muestra biológica (la cual pudiese ser de sangre, orina, secreción y/o líquido corporal, esto en dependencia del tipo de infección que llegase a presentar). Esta muestra biológica se tomará con el fin de identificar al microorganismo causante de su infección. Es importante mencionar que tales

muestras biológicas serán recolectadas por el personal médico y/o de enfermería de este hospital. Además, estas muestras biológicas serán analizadas en el Campus Médico de la UNAN, León y los resultados obtenidos serán entregados al personal encargado de su atención sanitaria, además de ser de su conocimiento.

Si bien para nosotros su participación es valiosa, la decisión de participar es voluntaria y puede negarse en cualquier momento del estudio. Debemos aclarar que por su participación usted no recibirá ningún incentivo monetario o de cualquier otro tipo. De no aceptar participar en el estudio, esto no afectará la calidad de su atención sanitaria, teniendo los mismos derechos de cualquier otro paciente ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Se da fe que la información recolectada sobre su persona se mantendrá en estricta confidencialidad y tal información será manipulada estrictamente por el investigador principal y el tutor de este estudio. Esta información solo podrá ser utilizada con el fin de dar salida a los objetivos de esta investigación y de necesitarse para otro cometido usted será notificado, solicitándosele para ello un nuevo consentimiento informado.

Formulario del consentimiento informado

Yo, _____ de _____ años, he leído o me ha sido leída completamente información referente a la finalidad de este estudio, su autor, el tutor, los objetivos de la investigación, las entidades implicadas, mis derechos tras aceptar participar, mis deberes, los beneficios y los riesgos que implica mi participación; además me han aclarado cualquier duda concerniente a mi participación / la participación de mi familiar.

Habiendo analizado toda la información presentada, consiento voluntariamente mi participación / la participación de mi familiar en este estudio. Me doy por enterado además que no pagaré algún coste adicional por participar. De igual forma, entiendo que los riesgos por participar son mínimos, limitándose a aquellos inherentes a los procedimientos convencionales de extracción de muestras biológicas. Estoy consciente de que los datos obtenidos no serán revelados ante ninguna circunstancia y por tanto acepto plasmar mi firma la final del documento.

León, _____ del mes de _____ del año _____.

Firma del paciente: _____

Firma y número de carné del investigador: _____

Firma y código del tutor del estudio
UNAN-León

Anexo 3 - Cronograma

Actividad asignada.	Periodo de elaboración (días).	Fecha.
Delimitación del tema.	3	11/11/2019
Planteamiento del problema.	3	15/12/2019
Redacción de objetivos.	3	15/12/2019
Introducción.	2	20/12/2019
Justificación y antecedentes.	15	17/12/2019
Diseño Metodológico.	15	19/12/2019
Discusión y análisis de resultados.	25	30/01/2020