

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA



PERFILES DE RESISTENCIA DE LOS MICROORGANISMOS MÁS COMÚNMENTE
AISLADOS CAUSANTES DE MENINGITIS BACTERIANA EN EL HOSPITAL SAN
JUAN DE DIOS, GUATEMALA DURANTE LOS AÑOS 2010 A 2015

Adriana Marroquín Pineda

Química Bióloga

Guatemala, noviembre de 2020

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

**PERFILES DE RESISTENCIA DE LOS MICROORGANISMOS MÁS COMÚNMENTE
AISLADOS CAUSANTES DE MENINGITIS BACTERIANA EN EL HOSPITAL SAN
JUAN DE DIOS, GUATEMALA DURANTE LOS AÑOS 2010 A 2015**

Informe de Tesis

Presentado por

Adriana Marroquín Pineda

Para optar al título de

Química Bióloga

Guatemala, noviembre de 2020

JUNTA DIRECTIVA

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal primero
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal segundo
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal tercero
Br. Goivani Rafael Funes Tovar	Vocal cuarto
Br. Carol Merari Caceros Castañeda	Vocal quinto
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria

AGRADECIMIENTOS

A: Universidad de San Carlos de Guatemala y Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Por permitir realizar y publicar los datos obtenidos en la investigación.

A: Hospital General San Juan de Dios. Por permitir registrar sus datos y epidemiología en favor de la mejora de terapias antibióticas adecuadas para pacientes que cursan con meningitis bacteriana.

A: Laboratorio de emergencia del Hospital General San Juan de Dios, especialmente al Lic. Antonio Galindo y a la Licda. Laura Valenzuela. Por asesoría, tiempo y datos para poder llevar a cabo esta investigación.

A: Lic. Martín Gil. Por su asesoría para poder llevar a cabo esta investigación

ACTO A QUE DEDICO

A: Dios, por darme la vida, la familia, la sabiduría y su guía para mi vida profesional

A: Maita, Por ser mi pilar, mi ancla y mi ejemplo a seguir, madre, esto es tuyo.

A: Mis padres, por ser mi apoyo en todos los aspectos, por su amor, paciencia, sabiduría y acompañamiento. Van a la par mía.

A: Mis hermanos, por nunca dejarme desfallecer, por ser mis confidentes y darme siempre el impulso a ser mejor.

A: Mi familia, por ser mi apoyo incondicional, por darme su amor y sus buenos deseos siempre.

A: Mis amigos, que me han acompañado desde el primer día de la Universidad hasta la fecha, me han demostrado verdadera amistad y confianza.

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción.....	2
Antecedentes.....	3
A. Meninges.....	3
B. Líquido cefalorraquídeo	3
C. Funciones del LCR.....	4
D. Meningitis	4
E. Meningitis bacteriana	5
F. Tratamiento.....	9
G. Antibiótico	9
H. Susceptibilidad.....	9
I. Epidemiología.....	14
J. Estudios previos	15
Justificación	18
Objetivos.....	19
Hipótesis	20
Materiales y métodos.....	21
Resultados.....	24
Discusión de resultados	28
Conclusiones.....	34
Recomendaciones	35
Referencias	36

I. RESUMEN

La meningitis es una inflamación grave de las meninges debido a una infección bacteriana que tiene un alto índice de mortalidad. El estudio obtiene la mayor cantidad de información posible acerca de los microorganismos más comúnmente aislados y sus perfiles de resistencia de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) causantes de meningitis bacteriana de todos los servicios del Hospital General San Juan de Dios (HGSJD) de los años del 2010 al 2015. El estudio contribuye a correlacionar los hallazgos del examen químico y citológico con el resultado del cultivo bacteriano para orientar al médico al diagnóstico temprano de la enfermedad y de esta forma evitar el fallo del tratamiento. Finalmente, la información generada se podrá tomar como plataforma para realizar futuras investigaciones que permitan determinar la prevalencia de meningitis en diferentes pacientes (pediátricos, adultos, etc.) correlacionando otros hallazgos de laboratorio (hemocultivo, mielocultivo, química sanguínea, hematología, etc.).

Se evaluaron todos los líquidos cefalorraquídeos, un total de 737, con resultados de cultivo positivo con antibiograma del laboratorio de emergencia del HGSJD durante los años 2010 al 2015 de todos los servicios del hospital, además se recopiló la información de los hallazgos de los exámenes químicos y citológicos de dichos líquidos, por lo que es un estudio descriptivo y retrospectivo. Se determinó que los perfiles de resistencia más comunes en los servicios de adultos son la resistencia a las quinolonas en un 39.6% en las bacterias Gram negativo, Meticilino resistencia en un 36.2% en bacterias Gram positivo y resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (MLS) en un 27.0% en bacterias Gram positivo. En los servicios pediátricos se determinó que hay un 41.5% de resistencia a las quinolonas en las bacterias Gram negativo, Meticilino resistencia en un 32.7% en bacterias Gram positivo y MLS en un 21.2% en bacterias Gram positivo.

Se describe que los microorganismos más comúnmente aislados Gram negativo son *Acinetobacter. Baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* y los Gram positivo son *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus sp.* Por último, se determinó que el parámetro de los exámenes químicos y citológicos más comúnmente alterados es la disminución de glucosa, comprobado en 91 aislamientos de Gram negativo y en 49 aislamientos de Gram positivo.

II. INTRODUCCIÓN

La meningitis es una infección bacteriana grave de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal, puede causar importantes daños cerebrales y es mortal en el 50% de los casos no tratados. El objetivo de este estudio retrospectivo es obtener la mayor cantidad de información posible acerca de los microorganismos más comúnmente aislados y sus perfiles de resistencia de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) causantes de meningitis bacteriana de todos los servicios del Hospital General San Juan de Dios (HGSJD).

Los resultados de la investigación se obtendrán recolectando los datos generados de los años 2010 a 2015, estos datos incluyen antibiograma que permitirá determinar los perfiles de resistencia de los microorganismos aislados, posteriormente se establecerá los datos demográficos de más importancia para el presente estudio, así como los valores de los análisis químicos y citológicos de los LCR que presenten crecimiento bacteriano.

La información generada en el presente estudio será de gran utilidad para proporcionar guías de administración de antibiótico que permitirán eliminar el uso de tratamientos empíricos en pacientes con diagnóstico presuntivos de meningitis bacteriana, para disminuir la tasa de complicaciones y mortalidad. También el estudio contribuye a correlacionar los hallazgos del examen químico y citológico con el resultado del cultivo bacteriano para orientar al médico al diagnóstico temprano de la enfermedad y de esta forma evitar el fallo del tratamiento.

Finalmente, la información generada en el presente estudio se podrá tomar como plataforma para realizar futuras investigaciones que permitan determinar la prevalencia de meningitis en diferentes pacientes (pediátricos, adultos, etc.) correlacionando otros hallazgos de laboratorio (hemocultivo, mielocultivo, química sanguínea, hematología, etc.).

III. ANTECEDENTES

A. Meninges

Son cubiertas de tejido conectivo que rodean y aíslan al encéfalo y medula espinal de los huesos del cráneo y las vértebras. Están constituidas por tres capas: duramadre la más externa, aracnoides la intermedia y piamadre la más interna (Moore y Dalley, 2009).

1. Duramadre

Está constituida por tejido conectivo denso, que en la zona de contacto con la aracnoides es más laxo. La duramadre que rodea al encéfalo se encuentra en contacto con el periostio de los huesos del cráneo mientras que la que rodea a la médula se encuentra separada del periostio vertebral por el espacio epidural, constituido por tejido conectivo laxo, tejido adiposo y un plexo venoso.

2. Aracnoides

Está constituido por una capa de células planas y otra capa de células, que emiten una serie de prolongaciones hacia el espacio subaracnoideo que se ponen en contacto con la piamadre. En el espacio subaracnoideo se encuentra el líquido cefalorraquídeo. En algunas localizaciones, la aracnoides puede penetrar en la duramadre y llegar hasta los senos venosos y constituir unas dilataciones que se denominan vellosidades aracnoides. El área entre las aracnoides y la duramadre es muy laxa y en algunas ocasiones, como consecuencia de lesiones, puede acumularse sangre y constituir un espacio denominado espacio subdural, que en condiciones fisiológicas no aparece.

3. Piamadre

Es una capa fina que se adhiere estrechamente a la superficie del encéfalo y médula espinal y las recubre en todos sus contornos. Está constituida por tejido conectivo muy vascularizado, donde abundan las fibras colágenas y elásticas y en el que aparecen macrófagos, linfocitos y mastocitos. La cara de contacto con la aracnoides está revestida por un epitelio simple plano.

(Moore y Dalley, 2009).

B. Líquido cefalorraquídeo (LCR)

El líquido cefalorraquídeo es un líquido claro e incoloro compuesto principalmente por agua, que protege el encéfalo y la medula espinal de daños físicos y químicos. Además,

transporta oxígeno y glucosa desde la sangre a las neuronas y neuroglia. El LCR circula continuamente a través de las cavidades del encéfalo y de la medula, y por el espacio subaracnoideo (entre aracnoides y la pía madre) que rodea a estos órganos. El volumen total del LCR es de 80 a 150 mL en el adulto. El LCR puede contener pequeñas cantidades de glucosa, proteínas, ácido láctico, urea, cationes (Na, K, Ca, Mg) y aniones (Cl y HCO₃); también presenta algunos leucocitos (Hall, 2011)

Las cuatro cavidades llenas de LCR se denominan ventrículos. Los ventrículos laterales se localizan en cada uno de los hemisferios cerebrales y están separados por delante de una membrana fina, el septum pellucidum. El tercer ventrículo es una cavidad estrecha a lo largo de la línea media superior del hipotálamo y entre las mitades derecha e izquierda del tálamo. El cuarto ventrículo se halla entre el tronco del encéfalo y el cerebelo leucocitos (Hall, 2011)

C. Funciones del LCR

1. Protección mecánica

Representa un medio que amortigua los impactos y protege el delicado tejido nervioso del encéfalo y la medula espinal de movimientos que provocarían su roce con las paredes óseas del cráneo y el conducto vertebral. El líquido también sostiene al encéfalo de manera tal que este “flota” en la cavidad craneal.

2. Función homeostática

El pH del LCR afecta la ventilación pulmonar y el flujo sanguíneo cerebral, algo muy importante para mantener los controles homeostáticos del tejido encefálico. El LCR también sirve como sistema de transporte de hormonas polipeptídicas secretadas por neuronas hipotalámicas que actúan en sitios remotos del encéfalo.

3. Circulación

El LCR es un medio para el intercambio menor de nutrientes y productos de desecho entre la sangre y el tejido nervioso adyacente.

(Matamoros, 2013)

D. Meningitis

Presencia de inflamación meníngea originada por la reacción inmunológica del huésped ante la presencia de un germen patógeno en el espacio subaracnoideo. El compromiso parenquimatoso adyacente a las meninges definirá la presencia de meningoencefalitis

(encéfalo), meningoencefalomielitis (encéfalo y médula), meningomielorradiculitis (encéfalo, médula y raíces nerviosas). Los diferentes tipos de meningitis se pueden definir de acuerdo con el perfil clínico, hallazgos de LCR y la etiología. Se definen como meningitis aséptica aquellos casos de meningitis en los cuales luego de un estudio completo no se identifica una bacteria y los cultivos y las pruebas inmunológicas deben ser negativo; es de origen viral por lo general. La meningitis séptica es causada por bacterias. Tiene con la meningitis aséptica un perfil diferente del LCR; su tratamiento y pronóstico son completamente distintos a la anterior (Uribe, 2009).

La meningitis crónica se define arbitrariamente como aquella con una evolución mayor de cuatro semanas luego de haberse documentado clínicamente que el paciente no se encuentra en una fase de recuperación de una meningitis aguda. La meningitis recurrente se refiere a aquellos casos que clínicamente presenta dos o más episodios de meningitis aguda (Uribe, 2009).

E. Meningitis bacteriana

Está producida por microorganismos patógenos y se adquiere de manera predominante en la comunidad. Pacientes hospitalizados presentan factores de riesgo tales como cirrosis hepática, neoplasias, diabetes mellitus, tratamientos inmunosupresores, infección por HIV. Para contraer meningitis bacterianas nosocomiales (Mateos y Porta, 2014).

1. Transmisión

La bacteria se transmite de persona a persona a través de gotículas de las secreciones respiratorias o de la garganta. La propagación de la enfermedad se ve facilitada por el contacto estrecho y prolongado (besos, estornudos, tos, dormitorios colectivos, vajillas y cubiertos compartidos) con una persona infectada (OMS, 2017).

2. Síntomas

Los síntomas más frecuentes son rigidez de nuca, fiebre elevada, fotosensibilidad, confusión, cefalea y vómitos. Incluso cuando se diagnostica tempranamente y recibe tratamiento adecuado, un 5 a 10% de los pacientes fallece, generalmente

en las primeras 24 a 48 horas tras la aparición de los síntomas. La meningitis bacteriana puede producir daños cerebrales, sordera o discapacidad de aprendizaje en un 10 a 20% de los supervivientes (OMS, 2017).

3. Diagnóstico

Ante la sospecha clínica de meningitis se debe realizar analítica general, hemocultivos y punción lumbar. En la analítica habitualmente hay leucocitosis con neutrofilia. Un recuento leucocitario normal o disminuido suele constituir un signo de mal pronóstico. También hay aumento de reactantes de fase aguda:

- Procalcitonina (> 4 h evolución)
- Proteína C reactiva (PCR) (> 6-8 h evolución)
- Velocidad de eritrosedimentación (VSG) (> 24 h de evolución)

La punción lumbar (punción raquídea) es el procedimiento fundamental. El objetivo es recoger LCR para analizarlo mediante estudios físicos, citológicos, químicos y microbiológicos. El análisis del LCR permite diferenciar cuatro categorías de enfermedades importantes del SNC: infección meníngea, hemorragia subaracnoidea, neoplasias del SNC y enfermedades desmielinizantes. El examen de LCR incluye un examen macroscópico y microscópico:

a. Examen macroscópico

Se evalúan los siguientes parámetros:

i. Volumen

El volumen varía de 100 a 150 mL aproximadamente, es por ello que la extracción de 10 a 12 mL es inocua (Juárez, 2013).

ii. Aspecto:

El aspecto inicial del LCR, normalmente límpido y cristalino, puede proporcionar valiosa información diagnóstica. La terminología para describir el aspecto del LCR es límpido, ligeramente turbio, turbio, lechoso, xantocrómico y hemolisado o sanguinolento. Una muestra

turbia, lechosa u opalescente puede ser indicativo del aumento de las proteínas e infección por presencia de leucocitos (Juárez, 2013).

iii. Xantocromía:

Termino para describir el sobrenadante rosa, anaranjado o amarillo del LCR, que puede estar causado por varios factores, como presencia de productos de degradación de los eritrocitos, elevación de la bilirrubina sérica, presencia del pigmento caroteno y la concentración muy aumentada de proteínas y el pigmento del melanoma (Mateos y Porta 2014).

b. Examen químico

i. Detección de proteínas:

El LCR normal contiene una cantidad de 15 a 45 mg/dL, sin embargo, pueden observarse valores elevados en lactantes y personas mayores. Se constituyen por albúmina y prealbúmina como componentes más importantes. Los valores elevados de las proteínas totales se observan con mayor frecuencia en condiciones patológicas. Las causas de proteínas elevadas incluyen el daño de la barrera hematoencefálica, la producción de inmunoglobulinas dentro del sistema nervioso central (SNC), la disminución de la depuración de las proteínas normales del líquido y la degeneración de tejido neural. La meningitis y otros procesos hemorrágicos que dañan la barrera hematoencefálica son las causas más comunes de elevación de proteínas del LCR (Izquierdo y Barbera, 2002).

ii. Detección de glucosa:

La glucosa ingresa al LCR por el transporte selectivo a través de la barrera hematoencefálica que produce un valor normal de 60 al 70% de la glucosa sérica, para una evaluación exacta de la glucosa en LCR debe realizarse la determinación de la glucosa para su comparación y

debe obtenerse dos horas antes de la punción lumbar para permitir que transcurra el tiempo necesario para el equilibrio entre la sangre y LCR. El hallazgo de glucosa marcadamente disminuida acompañado por un recuento elevado de leucocitos y gran porcentaje de neutrófilos es indicativo de meningitis bacteriana. Los valores disminuidos son causados por alteraciones en los mecanismos de transporte de la glucosa y por el mayor uso de la glucosa por microorganismos causantes de meningitis (Mateos y Porta, 2014).

c. Examen microscópico

i. Análisis citoquímico del LCR:

El recuento celular se realiza de manera habitual. La presencia de eritrocitos puede determinarse por el aspecto de la muestra, por consiguiente, los recuentos de eritrocitos sólo se determinan cuando se produjo una punción traumática y se desea realizar la corrección para leucocitos o proteínas. Todos los recuentos celulares deben de realizarse de inmediato, porque los leucocitos y los eritrocitos comienzan a lisarse dentro de una hora, con desintegración de un 40% de leucocitos después de 2 horas (Izquierdo y Barbera, 2002).

ii. Evaluación del sedimento de LCR:

Las células presentes en el líquido son forzadas a formar sedimento mediante la centrifugación y de esta manera evaluar los componentes principales, dentro de los cuales se encuentran linfocitos y monocitos. En una meningitis bacteriana puede observarse un predominio de leucocitos polimorfonucleares (Juárez, 2013).

d. Examen microbiológico del LCR:

- Tinción de Gram: pueden observarse cocos Gram positivo, cocos Gram negativo o bacilos Gram negativo. Es positivo en el 75-90% de los casos sin antibioterapia previa.

- Cultivo del LCR: diagnóstico definitivo en el 70-85% de los casos sin antibioterapia previa.
- Detección rápida de antígenos bacterianos capsulares de meningococo, neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo B, *S. agalactiae* y *E. coli*. Es muy útil cuando la tinción de Gram, el cultivo del LCR o los hemocultivos son negativos. La técnica más empleada es la aglutinación en látex (Baquero, Vecino y Del Castillo, 2011).

F. Tratamiento

El tiempo del inicio del tratamiento de las meningitis bacterianas influye significativamente en el pronóstico. El LCR es el principal soporte diagnóstico en la elección de la terapia adecuada, pero en muchas ocasiones la punción lumbar debe diferirse en aquellos casos de pacientes en coma, con signos neurológicos focales y ante la presencia de crisis convulsivas. La terapia empírica se escogerá de acuerdo con los grupos de edad, la sensibilidad antibiótica de los microorganismos involucrados, su sensibilidad antibiótica y el estado inmune de los pacientes. La tinción de Gram puede ser una guía inicial de utilidad, pero no es tan eficaz en todos los casos. Se debe iniciar el tratamiento antibiótico precozmente tras la recogida de cultivos, monitorear diuresis, nivel de conciencia y focalidad neurológica (Uribe, 2009).

G. Antibiótico

Sustancia usada para el tratamiento de infecciones bacterianas que suprime el crecimiento de microorganismos y puede finalmente destruirlos (Torres, 2002).

H. Susceptibilidad

Consiste en estudios *in vitro* donde se enfrentan bacterias con antimicrobianos; se utiliza el mismo número de bacterias a diferentes concentraciones de antibiótico, para obtener la concentración mínima inhibitoria y la resistencia antimicrobiana.

- Concentración mínima inhibitoria (CIM): Es la concentración menor de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento de 10 bacterias en 1mL de medio de cultivo tras 18-24 horas de incubación.
- Concentración mínima bactericida (CBM): Es la menor concentración capaz de destruir o matar 10 bacterias en 1mL de caldo nutritivo tras 18-24 horas de incubación.

Los valores obtenidos son *in vitro* y son variables que dependen del antibiótico y del microorganismo a tratar. El objetivo primario de la terapéutica consiste en obtener una concentración tisular del antibiótico que supere la CIM (Cabello, 2007). Dependiendo del efecto del antibiótico sobre las bacterias, estas se pueden clasificar en:

1. Susceptible

Se dice que un microorganismo es susceptible a la acción de un antibiótico, si dicho microorganismo es afectado por concentraciones terapéuticas del antibiótico (Cabello, 2007).

2. Resistente

Las bacterias poseen una gran capacidad adaptativa. Bajo el concepto de resistencia nos referimos a la capacidad que posee el microorganismo de desarrollar mecanismos que restan eficacia o hacen inútil a un antibiótico. El microorganismo se hace resistente al ambiente nocivo inducido por el antibiótico. Si la concentración del fármaco requerido para inhibir o matar al microorganismo es mayor que la concentración que puede alcanzarse sin riesgo ni peligro, se dice que el microorganismo no es susceptible al antibiótico. Cuando una especie bacteriana fue inicialmente sensible a la acción de un antibiótico y posteriormente, como consecuencia del contacto entre el microorganismo y el antibiótico, alguna de sus cepas ha ido perdiendo sensibilidad, el fenómeno se denomina resistencia (Cabello, 2007).

a. Mecanismos de resistencia

i. Betalactamasas de espectro extendido (BLEE):

Son una familia de enzimas producidas por bacilos Gram negativo, que en su mayoría derivan de las betalactamasas clásicas TEM y SHV a partir de una serie de mutaciones puntuales que afectan a su centro activo. Se han descrito fundamentalmente en cepas de *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp, aunque también en microorganismos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*. Estas enzimas confieren resistencia a un gran número de antibióticos de uso común como penicilina, ampicilina, cefalosporinas de cualquier generación (excepto cefamicinas), aztreonam. Este patrón de multirresistencia supone una dificultad terapéutica, que explica su asociación en numerosos estudios con mayor mortalidad, duración de la estancia hospitalaria y coste económico.

La mayoría de ellas han evolucionado como resultado de mutaciones en el centro activo de las betalactamasas plasmídicas clásicas TEM-1, TEM-2 y SHV- 1. Estas modificaciones de la cadena aminoacídica que surgen como respuesta a la presión ejercida por el amplio uso de las cefalosporinas de tercera generación, les permiten modificar su perfil de sustrato mejorando su capacidad de hidrólisis frente a los betalactámicos (García, et. al., 2011).

ii. Carbapenemasas

Son enzimas capaces de hidrolizar los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) prácticamente el último escalón de tratamiento frente a bacilos Gram negativo multirresistentes (Morejón, 2012)

Las carbapenemasas representan la familia de β -lactamasas más versátil, con un amplio espectro. Aunque se conocen como “carbapenemasas”, la mayoría de estas enzimas reconocen e hidrolizan a casi todos los β -lactámicos y son resistentes a la acción de los inhibidores de los β -lactámicos. Las

carbapenemasas han sido principalmente aisladas en la familia *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Dentro de las enterobacterias, estas enzimas se aíslan principalmente en *K. pneumoniae* y en menor medida en *E. coli* y otras especies (Pena, 2015).

iii. Meticilino-resistencia

La meticilino-resistencia se produce cuando se presenta el gen *mec a*, responsable de la resistencia a este antibiótico, ya que codifica una proteína fijadora de penicilina (PBP 2a) con baja afinidad por los antibióticos betalactámicos y sus asociaciones con inhibidores de betalactamasas. El término resistencia a meticilina incluye resistencia a derivados β -lactámicos, las cepas SARM presentan, en general, resistencia múltiple a varios grupos de antibióticos. A través de diversos mecanismos, estos aislados presentan resistencia al cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos, lincosaminas, aminoglucósidos e, incluso, quinolonas, describiéndose cada vez con mayor frecuencia brotes SARM sensibles sólo a los glucopéptidos (Camerana y Sánchez, 2010).

iv. Resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B (MLS)

Staphylococcus aureus es un patógeno humano versátil que se adapta a los antimicrobianos, siendo capaz de generar mecanismos de resistencia eficientes. En este microorganismo se han descrito múltiples mecanismos de resistencia. Entre estos, existen 3 mecanismos de resistencia para los macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B (MLS):

- Modificación del sitio de acción (codificado por el gen *erm*)
- Bomba de eflujo (codificado por el gen *msr A*)
- Inactivación (codificado por el gen *mph*)

La mayor parte de las cepas de *Staphylococcus aureus* que son resistentes a la eritromicina lo son también a las Lincosamidas. Esto es codificado por el gen *erm* que induce la metilación de la subunidad 23S ribosomal lo que

conlleva a la modificación del sitio de unión de estos antibióticos (Montoya, et. al., 2009).

v. Resistencia a quinolonas

Las quinolonas son fármacos que penetran en bacterias Gram negativo a través de porinas, pudiendo también hacerlo directamente a través de la bicapa lipídica, y luego atraviesan la membrana interna para alcanzar el citoplasma. En bacterias Gram positivo la penetración ocurre directamente a través de la envuelta celular hasta alcanzar el citoplasma. Posteriormente actúan a nivel del ADN bacteriano produciendo la inhibición de las topoisomerasas (ADN-girasa y topoisomerasa IV). Al unirse las fluoroquinolonas a las subunidades de la ADN-girasa se produce la aparición de extremos libres de ADN, sobre los cuales actuarán exonucleasas que producirán la muerte celular.

El extenso uso de estos antimicrobianos ha generado la aparición de bacterias resistentes a estos agentes. Los principales mecanismos implicados en esta resistencia han sido dos (ambos mediados por elementos cromosómicos): alteraciones en las dianas de las quinolonas y disminución en la acumulación del antibiótico en el interior bacteriano por impermeabilización de la membrana (pérdida de porinas o alteraciones del lipopolisacárido) o por expresión de sistemas de expulsión activa. El gen *qnr* es el responsable genético de la resistencia y se encuentra dentro de un elemento móvil. La diseminación horizontal de mecanismos de resistencia a fluoroquinolonas abre la posibilidad de una rápida expansión de la resistencia a estos antimicrobianos (Rodríguez, 2005).

b. Aumento de la resistencia microbiana según OMS:

En el 2014 se realizó un informe del avance de las resistencias antimicrobianas en donde se llegó a las siguientes conclusiones:

- i. La resistencia a los antibióticos carbapenémicos, último recurso terapéutico para las infecciones potencialmente mortales por *Klebsiella pneumoniae* (una bacteria intestinal común) se ha extendido a todas las regiones del mundo. *K. pneumoniae* es una causa importante de infecciones nosocomiales, como las neumonías, las septicemias o las infecciones de los recién nacidos y los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. Esa resistencia hace que en algunos países los antibióticos carbapenémicos ya no sean eficaces en más de la mitad de las personas con infecciones por *K. pneumoniae* (OMS, 2017).
- ii. La resistencia a las fluoroquinolonas, una de las clases de fármacos antibacterianos más utilizadas en el tratamiento de las infecciones urinarias por *E. coli*, está muy extendida. En los años ochenta, cuando aparecieron estos fármacos, la resistencia a ellos era prácticamente inexistente. Hoy día hay países de muchas partes del mundo en los que este tratamiento es ineficaz en más de la mitad de los pacientes (OMS, 2017).
- iii. La resistencia a los antibióticos prolonga la duración de las enfermedades y aumenta el riesgo de muerte. Por ejemplo, se calcula que las personas infectadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina tienen una probabilidad de morir un 64% mayor que las infectadas por cepas no resistentes. La resistencia también aumenta el costo de la atención sanitaria, pues alarga las estancias en el hospital y requiere más cuidados intensivos (OMS, 2017)

I. Epidemiología

La incidencia de meningitis bacteriana es de aproximadamente 5 casos por cada 100,000 adultos por año en países desarrollados y puede ser 10 veces más alta en países menos desarrollados, entre los principales patógenos se encuentra *Streptococcus pneumoniae*. El 70% de los casos de meningitis bacteriana se presenta

en los lactantes y preescolares siendo esta enfermedad causa de muerte en niños de todo el mundo sin distinción de raza, nivel económico o sociocultural (Schut, et. al., 2008)

En un estudio de la Universidad de San Carlos de Guatemala en el 2011 determinó que el agente causal de mayor incidencia de meningitis bacteriana fue *Staphylococcus coagulasa negativo* (19% de aislamientos). Mientras que *Acinetobacter baumannii/haemoliticus* le sigue con un 11.4% (Rivera, Martínez, Melini, Cabrera, 2011).

En Guatemala luego de más de 10 años sin reporte de casos de meningococo (*S. pneumoniae*), la notificación viene cambiando y según el boletín epidemiológico de los últimos 2 años, se describen entre 5 a 13 casos de meningococo y de los pocos tipificados documentan los serogrupos C y B, la mayoría en lactantes, niños pre y escolares, así como en personas jóvenes (Ministerio de Salud y Asistencia Social Guatemala, 2012)

La mayor frecuencia de la enfermedad se registra en el África subsahariana, en el llamado «cinturón de la meningitis», que va desde Senegal al oeste hasta Etiopía al este. Antes de 2010 y de las campañas preventivas de vacunación colectiva, se estimaba que el meningococo del grupo A suponía un 80-85% de todos los casos registrados en el cinturón de la meningitis, donde se declaraban epidemias a intervalos de 7-14 años. Desde entonces, la proporción del serogrupo A se ha reducido drásticamente. En la temporada epidémica de 2014, 19 países africanos que reforzaron la vigilancia notificaron 11 908 casos sospechosos, 1 146 de ellos mortales, las cifras más bajas desde la puesta en marcha de la vigilancia reforzada a través de una red funcional (OMS, 2015).

J. Estudios previos

En España en el 2002 se realizó un estudio de meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico, donde su objetivo era conocer la incidencia, así como los serotipos

implicados y los patrones de resistencia antibiótica de meningitis producidas por *S. pneumoniae* en niños españoles. Se encontraron 52 casos. La incidencia anual por 100.000 niños en el primer y segundo año de vida fue de 17,75, siendo en los primeros 2 y 5 años de vida de 13,13 (IC 95 %, 9,29–18,02) y 6,29 (IC 95 %, 4,57–8,45) casos, respectivamente. Casi la mitad de las cepas aisladas (47,6 %) mostraron sensibilidad disminuida a la penicilina. Se concluye que la incidencia de meningitis neumocócica en niños de las 5 comunidades autónomas españolas es elevada. La mitad de las cepas mostraron sensibilidad disminuida a la penicilina (Casado, et. al., 2002).

En Colombia de los años 2002 al 2004 se realizó un estudio de meningitis agudas en Córdoba en el cual su objetivo era establecer las características epidemiológicas y microbiológicas de las meningitis agudas del departamento de Córdoba. Se realizó un estudio descriptivo de vigilancia epidemiológica en el Hospital San Jerónimo de Montería. Se analizaron 503 muestras de LCR, confirmados por cultivos 11.3% casos y 16.8% casos probables. Con un 26.9% bacilos Gram negativo no fermentadores, 25.4% *Streptococcus pneumoniae* y 1% Enterobacterias. El estudio permitió determinar los aspectos epidemiológicos y microbiológicos hasta ahora desconocidos de las meningitis agudas en el departamento de Córdoba. *S. pneumoniae* (25,4%) fue el principal agente causal de meningitis, los aspectos epidemiológicos establecidos confirman la necesidad de fortalecer e implantar medidas para el control y vigilancia de las meningitis en Córdoba (Tique, Alvis, Parodi, Bustos, y Mattar 2006).

En Argentina en 2007 se realizó un estudio de los factores de riesgo de meningitis bacteriana para el desarrollo de complicaciones agudas. Tuvo como objetivo estimar la incidencia de complicaciones neurológicas agudas en las meningitis bacterianas, valorar la correlación entre valores de laboratorio, la edad del paciente y complicaciones neurológicas. Se incluyeron 81 pacientes con meningitis bacteriana. De los cuales presentaron complicaciones neurológicas 18,51%, fallecieron 3,7%. La hiperproteíorraquia ($p= 0,011$; $\beta=5,68$; IC 95%= 1,5-21,52), la menor edad del paciente ($p= 0,022$; $\beta=0,61$; IC 95%= 0,40-0,93) y los hemocultivos positivos ($p= 0,003$; $\beta=13,22$; IC 95%= 2,35-74) se asociaron a mala evolución. Se concluyó que los hemocultivos positivos, el aumento de la proteíorraquia y la menor edad de los

pacientes exhiben una asociación estadísticamente significativa con la aparición de complicaciones agudas en la meningitis bacteriana (Davenport, Del Valle, Gallegos, Kannemann y Bokser 2007).

En Guatemala en el año 2011 se realizó un estudio de la prevalencia de meningitis en pacientes pediátricos del HGSJD de la ciudad de Guatemala. Su objetivo fue determinar la prevalencia de meningitis bacterianas, micobacterias y fúngicas en los pacientes adultos y pediátricos del HGSJD. Se demostró que la meningitis bacteriana fue la más prevalente en la población estudiada; sin embargo, se observó que *C. neoformans*, un hongo levaduriforme, fue el microorganismo aislado con más frecuencia, principalmente en pacientes con VIH. La población que se observó con mayor predisposición a padecer la infección fue la masculina adulta (Rivera, Martínez, Melini, Cabrera, 2011).

IV. JUSTIFICACIÓN

La meningitis bacteriana es una enfermedad infecciosa severa, de distribución universal, que afecta a individuos de todas las edades y, en especial, a los menores de 5 años. A pesar del diagnóstico precoz y del tratamiento antibiótico adecuado, se asocia con una alta tasa de complicaciones neurológicas y un elevado riesgo de morbilidad a largo plazo. Por lo tanto, es importante reconocer elementos clínicos y de laboratorio que puedan predecir la evolución de las meningitis bacterianas. La meningitis se encuentra entre las principales causas de mortalidad en el mundo, principalmente en pacientes neonatos y pediátricos. Esta puede representar más del 20% de las defunciones en niños menores de 5 años en algunos países de América Latina y el Caribe (Gabastou, et. al., 2008). En Guatemala existían muy pocos estudios que permitían obtener información de los agentes causantes de meningitis bacteriana. Este estudio brindó resultados que permiten proponer guías de terapia antibiótica apropiada para los pacientes que sean atendidos en hospitales nacionales. Los resultados del estudio van dirigidos a la cantidad total de microorganismos aislados y no de la cantidad de cultivos positivos pues hay casos de infecciones por más de un agente causal, poli-infecciones. Los esfuerzos de este estudio estaban enfocados en determinar los principales microorganismos involucrados en meningitis bacteriana, así como determinar los perfiles de resistencia de los mismos.

V. OBJETIVOS

A. Objetivo general

Determinar los perfiles de resistencia de los microorganismos causantes de meningitis bacteriana en el Hospital San Juan de Dios, en ciudad de Guatemala, durante los años 2010 al 2015.

B. Objetivos específicos

1. Establecer los microorganismos aislados en todos los servicios del HGSJDD causante de meningitis bacterianas.
2. Determinar los perfiles de resistencia más comunes según el tipo de microorganismo aislado.
3. Determinar la prevalencia de todos los servicios del HGSJD con cultivos de líquidos cefalorraquídeos positivos.
4. Relacionar los hallazgos citológicos y químicos de los líquidos cefalorraquídeos con cultivos bacterianos positivos de los microorganismos de más relevancia.

VI. HIPOTESIS

El presente estudio es descriptivo por lo que no se formula hipótesis

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Universo y muestra

1. Universo:

Todos los líquidos cefalorraquídeos analizados en el laboratorio de emergencias del HGSJDD durante los años 2010 al 2015.

2. Muestra:

Todos los análisis con resultados de cultivo positivo con antibiograma de LCR del laboratorio de emergencia del HGSJDD durante los años 2010 al 2015 de todos los servicios del hospital

B. Recursos

1. Humanos

Tesista Adriana Marroquín Pineda

Asesor: Lic. Martín Gil

Co-asesor: Lic. Antonio Galindo

Co-asesora: Licda. Laura Valenzuela

2. Institucionales

Laboratorio del Hospital General San Juan de Dios

3. Materiales

— Libros de archivo de la sección de líquidos corporales del laboratorio de emergencia del HGSJD de los años 2010 a 2015.

— Sistema LIS *Helix* del laboratorio del Hospital General San Juan de Dios.

— Computadora dentro de las instalaciones.

— Hojas

— Bolígrafos

C. Metodología

1. Procedimiento

a. Se recopiló los siguientes datos de los libros de trabajo del Laboratorio de emergencia del HGSJD tales como:

- Historia clínica del paciente
- Número de orden
- Fecha del estudio
- Nombre del paciente
- Microorganismo(s) aislados

b. Con los números de historia clínicas obtenidas, y mediante el sistema LIS se obtuvo los siguientes datos:

- Examen químico y citológico donde se recolectó los siguientes parámetros:
 - Muestras con turbidez
 - Muestras con xantocromía
 - Muestras con leucocitos en examen citológico
 - Muestras con bacterias en tinción de Gram
 - Muestras con glucosa baja
 - Muestras con proteínas elevadas

- Servicios donde se solicitó el examen
- Mecanismos de resistencia antibiótica.

c. Criterios de inclusión y exclusión:

i. Inclusión:

- Líquido con cultivo positivo para meningitis bacteriana
- Líquido ingresado del 2010 al 2015

ii. Exclusión:

- Otros líquidos corporales (Ascítico, pericárdico, amniótico, semen, articular, pleural).
- Líquidos positivos para otros microorganismos patógenos (Hongos y levaduras).
- Líquidos cefalorraquídeos sin orden de cultivo
- Líquidos cefalorraquídeos fuera de los años 2010 al 2015.

D. Diseño estadístico de la investigación

La presente tesis cuenta con:

- Tipo de investigación: Descriptivo
- Tipo de estudio: Retrospectivo
- Tipo de diseño: Longitudinal
- Tipo de muestra: No probabilístico

Este estudio se cataloga como análisis descriptivo retrospectivo. El análisis estadístico consistió en el cálculo frecuencias e interpretación mediante el programa WHONET

IX. RESULTADOS

Tabla No. 1

En la Tabla No.1 se presentan cultivos positivos para meningitis bacteriana en los servicios del HGSJD, donde se observa una mayor cantidad de cultivos positivos en los servicios de adultos, con un 56.31% del total de los cultivos con antibiograma.

Cultivos positivos para meningitis bacteriana en los servicios del HGSJD según servicio

Tipo de servicio	Cantidad	Porcentaje
Servicios pediátricos	322	43.69
Servicios adultos	415	56.31
Total	737	100

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Hospital General San Juan de Dios de Guatemala.

Tabla No. 2

En la Tabla No. 2 se presenta la cantidad de aislamientos con cultivos positivos para meningitis bacterianas en el HGSJD con alteraciones en los exámenes químico y citológico según la tinción de Gram, donde se observa que el examen químico que presenta más alteraciones es la disminución de glucosa y el examen citológico con más alteración es la presencia de leucocitos.

Cantidad de aislamientos con alteraciones en exámenes químicos y citológicos

MOO	Glucosa disminuida	Proteínas elevadas	Presencia leucocitos	Bacterias en tinción de Gram	Sin reactivo
Gram negativo	91	78	61	48	35
Gram positivo	49	55	50	15	12
Total	140	133	111	63	27

Valores normales de glucosa en LCR: 50 – 80mg/dL

Valores normales de proteínas en LCR: 1.5 – 6 mg/dL

*MOO: Microorganismo

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Hospital General San Juan de Dios de Guatemala.

Tabla no. 3

En la Tabla No. 3 se presentan los servicios de Adultos y Pediatría que tienen más cultivos positivos para meningitis bacteriana en el HGSJDD, donde se observa que el servicio de Adultos con mayor cantidad de cultivos positivos es el de Emergencia, seguido de la Neurocirugía, mientras que en los servicios de Pediatría es el de Espina Bífida, seguido de la Emergencia de Pediatría.

Aislamientos positivos por servicios del HGSJD

Pediatría	Espina bífida	Emergencia pediatría	Hemato-pediatría	Otros servicios	Total
	184	58	31	49	322
Adultos	Emergencia	Neurocirugía	*ECA	Otros servicios	Total
	121	87	31	176	415

* ECA: Emergencia cirugía adultos

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Hospital General San Juan de Dios de Guatemala.

Tabla no. 4

En la Tabla No. 4 se presenta la cantidad de microorganismos aislados en los servicios de adultos, en donde se observa una mayor frecuencia de bacterias Gram negativo, con un predominio de *A. baumannii*. Mientras que la bacteria Gram positivo con más predominio es *S. aureus*. También se muestra la frecuencia de mecanismos de resistencia según los microorganismos más frecuentes. En bacterias Gram negativo predomina la resistencia a quinolonas y las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y en bacterias Gram positivo la metilino resistencia y el mecanismo de MLS.

Microorganismos aislados de líquidos cefalorraquídeos con sus mecanismos de resistencia encontrados en servicios de Adultos

Gram Negativo	MOO	Mecanismo			Sin Mecanis.	Total, aislamientos	
		BLEE*	Carba.	Resistencia a Quinolonas			Multidrogo-resistencia
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	11	32	22	4	6	75
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	10	25	1	5	51
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	5	5	5	4	26
	Otros Gram negativo	12	3	38	1	21	75
	TOTAL, Aislamientos Gram negativo	40	50	90	11	36	227
		17.6%	22.0%	39.6%	4.8%	16.0%	100%
Gram Positivo	MOO	Mecanismo			Sin Mecanis.	Total, aislamientos	
		MRS**	MLS***	Resistencia a Quinolonas			Multidrogo-resistencia
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17	14	6	0	2	39
	<i>Staphylococcus aureus</i>	20	5	5	4	7	41
	<i>Staphylococcus</i> sp coagulasa negativo	8	7	3	0	7	25
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0	0	0	0	0
	Otros Gram positivo	18	21	16	2	12	69
	TOTAL, Aislamientos Gram positivo	63	47	30	6	28	174
		36.2%	27.0%	17.2%	3.4%	16.2%	100%

* BLEE: Betalactamasa de espectro extendido, ** MRS: *Staphylococcus* metilino resistente, *** MLS: Resistencia macrólidos, lincosaminas y estreptograminas, Carba: Carbapenemasa presente, Sin mecanis.: Sin mecanismo de resistencia. Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Hospital General San Juan de Dios de Guatemala.

Tabla no. 5

En la Tabla No. 5 se presenta la cantidad de microorganismos aislados en los servicios de Pediatría, en donde se observa una mayor frecuencia de bacterias Gram negativo, con un predominio de *A. baumannii*. Mientras que la bacteria Gram positivo con más predominio es *S. epidermidis*, en este servicio se observa 25 aislamientos de *S. pneumoniae*. También se muestra la frecuencia de mecanismos de resistencia según los microorganismos más frecuentes. En Gram negativo predomina la resistencia a quinolonas y en Gram positivo la meticilino resistencia.

Microorganismos más comúnmente aislados de líquidos cefalorraquídeos con sus mecanismos de resistencia encontrados en servicios de Pediatría

Gram Negativo	MOO	Mecanismo				Sin mecanis.	Total, aislamientos
		BLEE*	Carba.	Resistencia a Quinolonas	Multidrogo-resistencia		
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	22	19	2	4	55
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	8	18	1	4	38
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	4	4	3	3	18
	Otros Gram negativo	12	2	30	1	15	60
	TOTAL, Aislamientos Gram negativo	31	36	71	6	26	171
		18.1	21.1%	41.5%	3.5%	15.8%	100%
Gram Positivo	Microorganismo	Mecanismo				Sin mecanis.	Total, aislamientos
		MRS**	MLS***	Resistencia a Quinolonas	Multidrogo-resistencia		
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	19	15	10	1	3	48
	<i>Staphylococcus aureus</i>	18	5	4	6	5	38
	<i>Staphylococcus sp coagulasa negativo</i>	12	9	7	1	5	34
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0	0	0	25	25
	Otros Gram positivo	5	6	5	0	4	20
	TOTAL, Aislamientos Gram positivo	54	35	26	8	42	165
		32.7%	21.2%	15.7%	4.8%	25.6%	100%

* BLEE: Betalactamasa de espectro extendido, ** MRS: *Staphylococcus* meticilino resistente, *** MLS: Resistencia macrólidos, lincosaminas y estreptograminas, Carba: Carbapenemasa presente, Sin mecanis.: Sin mecanismo de resistencia
Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Hospital General San Juan de Dios de Guatemala.

X. DISCUSION DE RESULTADOS

La meningitis bacteriana comprende la presencia de un patógeno a nivel de líquido cefalorraquídeo que produce una inflamación meníngea (Sáenz, 2002), por lo que en ambientes nosocomiales donde hay gran cantidad de pacientes con factores de riesgo existen microorganismos capaces de aumentar la posibilidad de producir dicha enfermedad.

De los años 2010 al 2015 se evidenció un mayor número de aislamientos con cultivos positivos en los servicios de adultos, con un 56.31% sobre un 43.69% de los servicios pediátricos (tabla No. 1).

La menor incidencia de meningitis bacteriana en pacientes pediátricos obedece principalmente a la vacunación establecida por el Ministerio de Salud de Guatemala que indica a los padres de familia vacunar a los menores para disminuir la prevalencia del agente causal más comúnmente relacionado con la meningitis bacteriana comunitaria en los niños menores de 5 años.

La morbilidad y mortalidad del *Streptococcus pneumoniae* se debe a sus mecanismos de patogenicidad: una neumolisina toxica (PLY), lipoproteínas y adhesinas que facilitan el ingreso del microorganismo a las meninges y evitan que el antibiótico pueda ingresar al torrente cefalorraquídeo para eliminar dicha infección (Mitchell, y Mitchell, 2010). Esto se confirma al obtener únicamente 25 aislamientos confirmados de los años 2010 al 2015 de este agente casual (tabla No. 5),

El servicio hospitalario pediátrico con la mayor cantidad de aislamientos corresponde al de espina bífida (tabla No. 3), se debe a los múltiples factores de riesgo presentes y aumenta el riesgo de padecer una meningitis bacteriana nosocomial a los que se encuentran expuestos estos pacientes, por ejemplo los sistemas de derivación ventriculoperitoneal, cuya función es drenar el excesivo acumulo de líquido en los ventrículos cerebrales y que se encuentra expuesto al ambiente hospitalario, los 184 aislamientos de este servicio corresponden al 57% del total de los aislamientos de los servicios pediátricos del hospital.

Un grupo importante de aislamientos en cultivos de LCR se observa en el servicio de Hematooncología Pediátrica (tabla No. 3) en donde la edad y la inmunosupresión inducida

por los tratamientos de estos pacientes son posiblemente la causa principal de las meningitis bacterianas en este servicio.

El servicio de Emergencia de Pediatría es el último de los servicios que evidencia un alto número de aislamientos bacterianos en cultivos de LCR, en estos servicios se reciben a pacientes con diagnósticos de infecciones de vías respiratorias altas, bronquitis, gastroenteritis y traumatismos leves, en donde la edad, estado nutricional y muchos otros factores facilitan a los microorganismos a ingresar al sistema linfático y causar una infección, aspectos que están presentes en los pacientes del estudio (Lovesio, 2006).

La población adulta tiene la mayor cantidad de cultivos positivos en LCR, lo que puede deberse a la disminución de casos pediátricos. Al observar los servicios con más aislamientos se puede evidenciar que el aumento en la cantidad de pacientes adultos con meningitis es consecuencia de algún traumatismo u otro factor de riesgo propio de la población adulta, puesto que la Emergencia, Neurocirugía y de la Emergencia Cirugía de Adultos (ECA) son los que predominan. Esto indica que las meningitis bacterianas son de carácter nosocomial, debido a la causa de ingreso al nosocomio, tiempo de estancia y disminución en la inmunidad.

Dentro de la causa de ingreso a emergencias sobresalen los traumatismos y enfermedades respiratorias (Laguna, García, López, Castañeda, García, Agud, 2010). Si se considera que los traumatismos pueden ser vía directa de entrada de microorganismos nosocomiales que pueden migrar por medio del sistema linfático hacia las meninges, aumenta la probabilidad de contraer dicha infección. De igual forma la colonización de aparato respiratorio y posterior ingreso a las meninges correlaciona para que los pacientes ingresados al hospital por enfermedades respiratorias puedan presentar cultivos positivos.

El segundo servicio de Adultos con mayor cantidad de cultivos positivos es la Neurocirugía (tabla No. 3), esto correlaciona a la naturaleza del servicio y el riesgo de los pacientes de adquirir infecciones nosocomiales debido al uso de drenajes, uso de respiradores y contacto con fomites que pueden facilitar el ingreso de bacterias al sistema linfático y en consecuencia al LCR. Las cirugías son un factor de riesgo puesto que altera el sistema inmunológico ayudando a la bacteria a ingresar y poder causar meningitis bacteriana.

El servicio de ECA es el servicio que presenta menor cantidad de cultivos positivos (tabla No. 3), se debe a que es un servicio donde la punción lumbar es un procedimiento de rutina dado las condiciones de los pacientes en dicho servicio, ya que pueden padecer complicaciones posteriores a los procedimientos quirúrgicos. Además de estos factores, el tiempo de estancia en el nosocomio puede aumentar el riesgo a contraer infecciones nosocomiales, este tipo de infecciones se presentan en pacientes internados en un hospital o en otro establecimiento de atención de salud. En estos pacientes la infección no se había manifestado ni estaba en período de incubación en el momento de la estancia en el mismo y pueden adquirirse por medio de fomites, tales como respiradores, ventiladores y equipos estériles contaminados. Lo que se representa en la cantidad de aislamientos de bacterias en LCR.

En la Tabla No. 5 se observa que los microorganismos más comúnmente aislados en pacientes pediátricos se evidencia una mayor cantidad de cultivos con aislamientos de bacterias Gram negativo que de Gram positivo, los cuales son *Acinetobacter baumannii* y otros Gram negativo, tales como *Escherichia coli*, *Acinetobacter lwoffii* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Lo que puede reflejar la cantidad de infecciones nosocomiales. Debido a que no tienen desarrollado completamente un sistema inmune los convierte en población de riesgo a contraer este tipo de infecciones.

Tal como se menciona en el estudio realizado en Colombia en el 2002 donde se evidenció que un 26.9% de las meningitis bacterianas eran causadas por microorganismos Gram negativo no fermentadores. En este estudio se comprobó que hubo un total de 21 aislamientos de microorganismos no fermentadores en los servicios de Adultos (*A. baumannii* y *P. aeruginosa*) 15 en Pediatría (ver tablas 4 y 5). Estos microorganismos producen beta-lactamasas de tipo Amp-C donde atribuyen resistencia a ceftazidima, cefotaxima y cefoxitin de manera natural. Así mismo como se observa en la tabla No. 4 *A. baumannii* presenta la mayor resistencia a carbapenemes (54 aislamientos en total), los cuales eran considerados uno de los tratamientos antibióticos más eficaces.

En bacilos no fermentadores (BNF) existe una alta resistencia a antibióticos carbapenémicos relacionada con las porinas de la pared celular. Las alteraciones de las proteínas de unión a la penicilina (PBP) y el eflujo son importantes mecanismos de

resistencia de este género, los sistemas de expulsión de antibióticos o eflujo incrementa hasta 2 veces en la concentración mínima inhibitoria (CMI) de imipenem y meropenem (Barletta, Pérez, Castro, Pujol, Barletta y Dueñas, 2018). Como se puede observar hubo 36 aislamientos en los servicios de Pediatría y 50 en los servicios de adultos para microorganismos Gram negativo con producción de carbapenemasas, lo que indica que hay más presencia de cepas resistentes a carbapenemes en los servicios de adultos que en Pediatría, por lo que el uso de terapia empírica en los servicios de adultos debe considerarse antes de colocar un antibiótico de esta familia. Según el microorganismo aislado se debe proceder con la terapia antibiótica, sin embargo, pueden existir complicaciones si el microorganismo más común (*A. baumannii*) posee resistencia natural por medio de betalactamasas de manera basal que hidrolizan penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes (Barletta, Pérez, Castro, Pujol, Barletta y Dueñas, 2018). También se pudo comprobar que *Klebsiella pneumoniae* presenta 11 aislamientos con betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en adultos y 4 en Pediatría y son capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas y aztreonam.

El coco Gram positivo más común en los servicios de pediatría es *Staphylococcus epidermidis*, que es considerado un microorganismo patógeno nosocomial, ya que es parte de la microbiota normal de la piel, de la misma forma que otros *Staphylococcus* coagulasa negativo. Se consideran patógenos oportunistas por lo que pueden llegar a infectar las meninges tras una herida abierta, malformación congénita o como complicación después de un procedimiento quirúrgico, especialmente se encuentran en periodos prolongados de tiempo debido a su capacidad de producir biofilms y de esta forma colonizar catéteres y otras infecciones nosocomiales, al producir este tipo de estructuras les otorga resistencia a una gran cantidad de antibióticos, siendo de esta forma un patógeno oportunista que debe tratarse con la importancia que le corresponde; *S. epidermidis* presenta más el mecanismo de MLS que la resistencia a la meticilina, por lo que no se recomienda el uso de clindamicina, eritromicina, entre otros de la misma familia.

El coco Gram positivo con más aislamientos en adultos es *S. aureus*, que presenta una gran cantidad de aislamientos MRS (Resistencia a la meticilina) (38 aislamientos) y MLS (10 aislamientos). Se debe mantener la precaución con el tratamiento para los microorganismos Gram positivo ya que presentan una gran capacidad de producir

mutaciones donde amplían su resistencia a distintas familias de antibióticos. En los años analizados del 2,010 al 2,016 no se evidenció ningún cultivo de líquido cefalorraquídeo con un microorganismo del género *Staphylococcus* resistente a la vancomicina.

En las bacterias tanto Gram positivo como Gram negativo la resistencia que se observa con más frecuencia es a la familia de las quinolonas (tablas No. 4 y 5) se observa este tipo de resistencia en total de 217 aislamientos de 737 cultivos positivos de LCR. La resistencia a las quinolonas es debida que el microorganismo altera la permeabilidad de la membrana y disminuye la penetración intracelular del antibiótico y los microorganismos provocan la expulsión del fármaco desde la membrana celular (Taléns, Garrigues y Cantón, 2010). Estos tipos de antibióticos ya no son recomendables para utilizar como terapia antibiótica empírica ya que como se observan en las Tablas 4 y 5 son los antibióticos que tienen una mayor cantidad de resistencia tanto en servicios de Adultos como en Pediatría, siendo de 39.6% y 41.5% en bacterias Gram negativas, respectivamente y en bacterias Gram positivas un 17.2% y 15.7%, respectivamente; presentan elevado aumento en la resistencia sin importar a qué tipo de familia pertenezca el agente patógeno causal. La adquisición de genes de resistencia tanto en Gram negativo como en Gram positivo han surgido por mutación o adquisición de plásmidos los cuales pueden transferir genes de resistencia natural (*A. baumannii*) y desarrollar una resistencia adquirida en bacterias que no poseen resistencia natural (Sáenz, 2002).

En la tabla No. 2 se observa las alteraciones del examen químico y citológico, que se entrega antes del resultado del cultivo, siendo de gran utilidad como un valor predictivo en líquidos cefalorraquídeos. Como se puede observar la alteración más común es la disminución de la glucosa, se debe a que las bacterias la consumen como fuente de energía por lo que puede utilizarse como un parámetro para la evaluación de la meningitis. La elevación de las proteínas se ve alterado no solo por la presencia de bacterias en el líquido sino también por la alteración de la barrera hemato-encefálica por lo que un resultado alterado puede ser indicativo de ambos procesos infecciosos e inflamatorios, por tanto, se puede obtener proteínas elevadas sin meningitis bacteriana (Baquero, Vecino, y Del Castillo, 2011).

En los exámenes citológicos se evaluó la presencia de leucocitos y bacterias en líquido, observándose los resultados con menos alteración por lo que carecen de valor

predictivo positivo ya que no se logra determinar en gran cantidad de pacientes con meningitis. Se puede observar que en todos los parámetros evaluados están más elevados en bacterias Gram negativo que en Gram positivo (tabla No. 2). Se debe a que si se aísla un Gram positivo debe descartarse como un contaminante de la microbiota de la piel al momento de la punción lumbar. Si se presentan alteraciones en los exámenes químicos y citológicos en aislamientos de un Gram positivo es de elevado valor diagnóstico ya que indica que el microorganismo sí está causando la infección. Al aislarse un microorganismo Gram negativo siempre es patógeno y no debe asumirse como parte de la microbiota normal, o el paciente presenta un factor de riesgo, como inmunosupresión, estancia prolongada en el hospital, etc. (Camarena y Sánchez, 2010).

El “Estándar de oro” de diagnóstico de meningitis bacteriana sigue siendo el cultivo y su susceptibilidad antibiótica, sin embargo, exámenes preliminares como detección de glucosa, proteínas, leucocitos y bacterias en el Gram siguen siendo de gran utilidad de diagnóstico presuntivo de emergencia (Barletta, Pérez, Castro, Pujol, Barletta y Dueñas, 2018). Del estudio se puede concluir que el microorganismo más común es *A. baumannii*, lo que refleja la cantidad de meningitis bacteriana de origen nosocomial, siendo uno de los microorganismos con más mecanismos de resistencia natural a una amplia variedad de antibióticos y con una facilidad de convertirse en una superbacteria con multirresistencia por medio de plásmidos, mutaciones, etc.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra la escasez de reactivo y materiales para identificación y realización de antibiograma de los microorganismos, ya que no fueron incluidos todos los cultivos que no tuvieron un antibiograma para su análisis. Esto puede llegar a afectar, ya que por procedimientos del hospital a todos los estafilococos coagulasa negativo no se les realiza antibiograma por la posibilidad de ser contaminación por mala toma de muestra.

XI. CONCLUSIONES

1. Los perfiles de resistencia más comunes son la resistencia a las quinolonas en un 39.6% en las bacterias Gram negativo, Meticilino resistencia en un 36.2% en bacterias Gram positivo y MLS en un 27.0% de los servicios de adultos.
2. Los perfiles de resistencia más comunes son la resistencia a las quinolonas en un 41.5% en las bacterias Gram negativo, Meticilino resistencia en un 32.7% en bacterias Gram positivo y MLS en un 21.2% de los servicios de pediatría.
3. Existe un predominio de microorganismos Gram negativo (398) sobre Gram positivo (339)
4. Los microorganismos más comúnmente aislados Gram negativo son *A. baumannii* con 75 aislamientos en adultos y 55 en pediatría, *P. aeruginosa* con 51 aislamientos en adultos y 38 en pediatría y *K. pneumoniae* con 26 aislamientos en adultos y 18 en pediatría.
5. Los microorganismos más comúnmente aislados Gram positivo son *S. epidermidis* con 39 aislamientos en adultos y 48 en pediatría, *S. aureus* con 41 aislamientos en adultos y 38 en pediatría y *Staphylococcus* sp coagulasa negativo con 25 aislamientos en adultos y 34 en pediatría.
6. Hay mayor cantidad cultivos de LCR positivos con antibiograma en servicios de adultos que en servicios pediátricos
7. El parámetro de los exámenes químicos y citológicos más comúnmente alterados es la disminución de glucosa, comprobado en 91 aislamientos de Gram negativo y en 49 aislamientos de Gram positivo.
8. Se observan más alteraciones de parámetros químicos y citológicos en infecciones por microorganismos Gram negativo que en Gram positivo en los exámenes químicos y citológicos.
9. Los servicios con más cultivos de LCR positivos son espina bífida con 184 aislamientos, Emergencia adultos con 121 aislamientos y neurocirugía adultos con 84 aislamientos.

XII. RECOMENDACIONES

1. Evitar el uso de quinolonas como tratamiento empírico debido al aumento de la resistencia tanto en bacterias Gram positivo como en Gram negativo.
2. Establecer protocolos de tratamiento empírico en infecciones por *A. baumannii* y *S. epidermidis*, basados en epidemiología de la resistencia antibiótica.
3. Correlacionar aislamientos de bacterias en LCR para diagnóstico de meningitis con otras confecciones en diferentes sitios anatómicos y otras enfermedades de base.
4. Realizar antibiograma a todos los bacilos Gram negativo no fermentadores y *Staphylococcus* sp para seguimiento epidemiológico, debido que por falta de antibiograma en dichos microorganismos no fueron incluidos en este estudio.
5. Realizar estudios de correlación de resultados entre pruebas de detección de antígenos en látex y biología molecular y cultivos positivos (Estándar de oro) para un correcto diagnóstico.
6. Ejecutar medidas preventivas tales como lavado de manos, esterilización de equipo médico y limpieza en procedimientos quirúrgicos para disminuir el contagio de la infección.

XIII. REFERENCIAS

- Baquero, F., Vecino, R. y Del Castillo, F. (2011) Meningitis bacteriana, *Hospital infantil La Paz*, 6(1). Madrid. Recuperado de:
<http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/meningitis.pdf>
- Barletta, R., Pérez, L., Castro, G., Pujol, M., Barletta J. y Dueñas, Y. (2018) *Acinetobacter baumannii* multirresistente: un reto para la terapéutica actual. *Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos*, 16(2) 322 – 334.
- Cabello, R. (2007). Microbiología y parasitología humana (3ra edición) Editorial panamericana: Argentina.
- Camarena, J. y Sánchez, R. (2010). *SEIMC*, Infección por *Staphylococcus aureus*. *Hospital universitario Doctor Peset*. Disponible en:
<https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/sarm.pdf>
- Casado, J., Aristeguib, J., de Liriac, C., Martínónf, J. y Fernández, C. (2002). Meningitis neumocócica en niños españoles: Incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *Anuales de pediatría*, 57(4), 295-300.
- Davenport, M., Del Valle, M., Gallegos, P., Kannemann, A. y Bokser, V. (2007). Meningitis bacteriana: factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones agudas. *Archivos argentinos de pediatría*, 105(5), 405-410.
- Gallego, L. et. al. (2004) Detección de carbapenemasas en clones de *Acinetobacter baumannii* resistentes a imipenem. *Enfermedades infecciosas en microbiología clínica*, 22(5) 262-266.
- García, A., et. al. (2011). Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales, *Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca*, 24 (2) 66-57.
- Hall, J. (2011) Tratado de fisiología médica (12va. Edición) Editorial Elsevier: España.
- Izquierdo, J. y Barbera, J. (2002). Lecciones de neurocirugía. Universidad de Oviedo: España

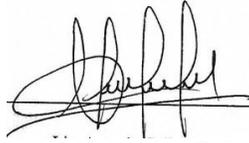
- Juárez, G. (2013). Métodos diagnósticos de laboratorio clínico para meningitis bacteriana. *Evidencia médica e investigación en salud*. 6(1) 22-24.
- Laguna, P., García, P., López, M., Castañeda, A., García, C. y Agud, M. (2010) Meningitis bacteriana por bacilos Gram negativo en adultos. *Fundación Dialnet*, 50(8) 458 – 462.
- Lima, T. (2004) Determinación de posibles fuentes de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos pediátricos del hospital general san juan de Dios (Tesis de Pre grado). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala, Guatemala. Recuperado de: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2250.pdf
- Lovesio, C. (2006) Medicina Intensiva (2da edición) Buenos Aires, Argentina: El Ateneo.
- Matamoros, M. (2013). Líquido cefalorraquídeo: función en la salud y la enfermedad, volumen 2. *Universidad Iberoamericana, revista Ciencias de la salud*. Recuperado de: <http://www.unibe.ac.cr/rm04b/volumenes/vol2/revisiones.pdf>
- Mateos, V. y Porta, J. (2014). Meningitis, encefalitis y otras infecciones del SNC. Elsevier: España
- Ministerio de Salud y Asistencia Social Guatemala (2012). Boletín epidemiológico Guatemala. Notificación semanal epidemiológica 17: "Meningitis Meningocócica"
- Mitchell, A. y Mitchell, T. (2010) *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors and variation. *Clinical microbiology and infection*, (16) 5 411-418.
- Montoya, I., et. al. (2009). Resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. *Hospital Luis Calvo Mackenna* 80(1), 48-53.
- Moore, K. y Dalley, A. (2009) Anatomía con orientación clínica (5ta. Edición). Editorial médica panamericana: México.
- Morejón, M. (2012). Carbapenemasas, una amenaza actual. *Hospital clínico quirúrgico*. Recuperado de: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol11_4_12/mie05412.html
- OMS (2017) Meningitis. Disponible en: <http://www.who.int/topics/meningitis/es/>

- Organización Mundial de la Salud (2003) Prevención de las infecciones nosocomiales (2da edición). Barcelona, España: Minimum graphics.
- Pena, I (2015). Enterobacterias productoras de carbapenemasas: tipos, epidemiología molecular y alternativas terapéuticas (Tesis doctoral) *Universidad Complutense de Madrid*, España. Recuperado de: <http://eprints.ucm.es/38513/1/T37533.pdf>
- Pérez, A., Bergara, M., Núñez, J. y Navarro, J. (2006) Consultas reiterativas en la urgencia hospitalaria pediátrica. *Anales españoles de pediatría*, 44(4) 321-325.
- Rivera, C., Martínez, G., Melini, G. y Cabrera, R. (2011). Prevalencia de meningitis en pacientes pediátricos y adultos del Hospital General San Juan de Dios de Guatemala (Tesis licenciatura) *Universidad San Carlos de Guatemala*. Recuperado de: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3168.pdf
- Rodríguez, J. (2005). Mecanismo de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 23(1), 25-31.
- Sáenz, X. (2002) Patogénesis de la meningitis bacteriana. Implicaciones terapéuticas. *Anales españoles de pediatría (Barc)*, 57 (1) 14-18.
- Schut, E. et al. (2008). Community-acquired bacterial meningitis in adults. *Practical Neurology*, 8(1), 8-23
- Taléns, R., Garrigues, T. y Cantón, E. (2010) Mecanismos de resistencia bacteriana a las quinolonas. *Hospital universitario La Fe*. Recuperado de: http://seq.es/seq/html/revista_seq/ultima/rev1/rev1.html
- Tique, V., Alvis, N., Parodi, R., Bustos, A. y Mattar, S. (2006). Meningitis agudas en Córdoba, Colombia 2002-2004. *Revista de salud pública*, 8(1), 33-46
- Torres, L. (2002). Tratado de cuidados críticos y emergencias, tomo II. Arán: España.
- Uribe, B. (2009, 11, 2). Infecciones del sistema nervioso central: meningitis y encefalitis. *Revista médica de Risaralda*. Recuperado de: <http://dialnet-NeurocisticercosisPresentacionDeUnCaso-3988884.pdf>.



Adriana Marroquín Pineda

Autora



Lic. Antonio Alejandro Galindo Ruiz

Asesor



Licda. Laura Rosalina Valenzuela Acevedo

Asesora



Lic. Martín Nestor Fernando Gil Carrera

Asesor



Msc. Osberth Isaac Morales Esquivel

Director



M. A. Pablo Ernesto Oliva Soto

Decano