

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CIEGO DE AVILA

**Resistencia bacteriana a gérmenes gramnegativos en la unidad de cuidados intensivos.
Bacterial resistance to gramnegative in the intensive care unit.**

Janelly María Hernández Morgado (1), Héctor Daniel Muarra Álvarez (2), Katia Villamil Fumero (3).

RESUMEN

Las infecciones Nosocomiales debidas a bacterias gramnegativas multiresistentes, entre las cuales la Pseudomona y el Acinetobacter ocupan un lugar preponderante, son causantes de múltiples infecciones hospitalarias sobre todo en pacientes donde el sistema inmunológico y las barreras defensivas están comprometidas, (Pacientes ventilados, Enfermedades crónicas debilitantes, antibióticos de amplio espectro, catéteres). Estas bacterias muestran una alta resistencias a varios grupos de antibióticos por disímiles mecanismos donde desarrollan la producción de betalactamasas de espectro extendido, entre otros.

PALABRAS CLAVES: Infecciones; Bacterias; Resistencia bacteriana.

1. Especialista de Primer Grado en MGI. Profesora Instructora
2. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencia Médicas. Profesor Instructor
3. Especialista de Primer Grado en MGI. Profesora Instructora

INTRODUCCIÓN

En las UTI, en la actualidad, los bacilos no-fermentadores P. aeruginosa, Acinetobacter sp. y S. maltophilia son los gram-negativos responsables del mayor número de infecciones nosocomiales (particularmente neumonías) con los más serios problemas de resistencia. La patogenicidad de este grupo y su importancia epidemiológica esta ligada a su resistencia, y además a condiciones particulares como en el caso de Pseudomonas aeruginosa, que sigue siendo el germen más frecuentemente causante de infección nosocomial en USA (12.5%) y tiene una capacidad de sobrevida y adaptación al medio ecológico ambiental que dificulta aun más su control. Acinetobacter también tiene una gran facilidad para expandir su hábitat a través de diversas alternativas bioquímicas y metabólicas, lo que permite su colonización habitual en las puertas de entrada de los pacientes (especialmente en las vías aéreas) y su persistencia como colonizante en pacientes y personal asistencial. Los dos anteriores son los gram-negativos con más serios problemas de resistencia ya que suelen ser en ocasiones resistentes a todos o casi todos los antibióticos disponibles. Stenotrophomonas maltophilia es otro germen no-fermentador resistente responsable de algunos tipos de infección nosocomial. Es resistente a carbapenemes por la producción de beta-lactamasas que los hidrolizan y determinan su resistencia natural. Es sensible habitualmente al trimetoprima-sulfametoxazol. 1,2

DESARROLLO

Dentro de las **bacterias gram-negativas** corresponde mencionar a algunos miembros de la familia Enterobacteriaceae como Klebsiella pneumoniae y Enterobacter cloacae y a bacilos no fermentadores como P. aeruginosa, Acinetobacter spp y Stenotrophomonas maltophilia, responsables fundamentalmente de neumonías asociadas al respirador. Klebsiella pneumoniae posee una beta-lactamasa cromosómica (SHV1) que le confiere resistencia intrínseca a ampicilina, carbenicilina y ticarcilina. Si bien la piperacilina es activa frente a Klebsiella, la CIM de este antibiótico aumenta considerablemente frente a altos inóculos, razón por la cual no es aconsejable utilizarla sola sino asociada a tazobactam que inhibe la citada beta-lactamasa. Aproximadamente el 70% de las cepas de Klebsiella aisladas en Argentina son resistentes a todas las cefalosporinas de 3a generación debido a

la presencia de una beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) plasmídica. Los plásmidos que contienen las beta-lactamasas generalmente transportan enzimas que inactivan a los aminoglucósidos, especialmente gentamicina. El 54% de las cepas son resistentes a gentamicina. Los carbapenems siguen siendo activos frente a *Klebsiella* con y sin BLEE, aunque en nuestro país se han documentado algunas cepas resistentes a meropenem. 3-5

Enterobacteriaceae

Los mecanismos de resistencia a β -lactámicos varían de acuerdo a la especie así que la identificación exacta del microorganismo infectante es fundamental para la escogencia apropiada del antimicrobiano. Virtualmente toda la resistencia observada en Enterobacteriaceae es mediada por β -lactamasas adquiridas en plásmidos o expresadas cromosomalmente. Más de 300 β -lactamasas han sido descritas en la literatura y es importante tratar de inferir la clase de enzima involucrada basada en los datos del antibiograma y la identificación a nivel de especie del microorganismo. Dentro de las situaciones clínicas más relevantes en este aspecto está la identificación de β -lactamasas de espectro extendido (ESBL) en *Klebsiella* spp, *Escherichia coli* y otros miembros de la familia Enterobacteriaceae (especialmente *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp. , *Shigella* spp. y *Citrobacter diversus*). El mejor indicador de la presencia de ESBL en cualquiera de las especies mencionadas, es el reporte de resistencia a ceftazidima. 6

Las opciones terapéuticas en estos casos dependen de varios factores siendo uno de los más importantes la cantidad de enzima que se produce. La presencia de ESBL hace altamente probable que el uso de todas las cefalosporinas (incluyendo cefepime o cefpirome) sea inefectivo. Algunas combinaciones de β -lactámicos e inhibidores de los mismos han mostrado eficacia (e. g. piperacilina-tazobactam, ticarcilina-clavulanato, cefoperazona-sulbactam) pero dependen de la cantidad de enzima producida y solo se recomiendan si se tienen datos de susceptibilidad confiables.

Los carbapenems (imipenem y meropenem) presentan la mejor actividad contra estas enzimas y son la mejor opción para el tratamiento de infecciones en estos pacientes.

Por otro lado, la resistencia a cefoxitín en la mayoría de Enterobacteriaceae es diagnóstico de la producción de enzimas AmpC (Clase C). Las especies más afectadas son: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp. , *Morganella morganii*, *Providencia* spp. y *Serratia* spp. Estas enzimas presentan problemas terapéuticos distintos:

1. Una gran proporción de estas enzimas se producen en forma inducible: en otras palabras, la producción de la enzima está directamente relacionada con la presencia del antibiótico. Este fenotipo clásico muestra susceptibilidades a oxo-imino cefalosporinas (ceftriaxone, cefotaxima, ceftazidima, cefuroxima) con resistencia a cefoxitín.
2. La producción de enzimas AmpC está sometida a una regulación molecular muy estricta y es común el fenómeno de de-represión (especialmente en *Enterobacter* spp y *C. freundii*): esta situación implica que la enzima pasa de ser inducible (se produce en pocas cantidades y solo cuando el antibiótico está presente), a producirse todo el tiempo y en grandes cantidades (fenotipo constitutivo). Esta circunstancia se observa cuando se usan amino-penicilinas, cefalosporinas de segunda generación (cefaclor, cefuroxime), y especialmente aminotiazolil cefalosporinas (cefotaxime, ceftriaxona, ceftizoxima, ceftazidime) en el tratamiento de infecciones por productores de AmpC y sucede hasta en un 20-30 % durante la terapia(*Enterobacter* spp). En este caso los únicos antibióticos que presentan actividad confiable son las cefalosporinas de cuarta generación (cefepime y cefpirome) y los carbapenems, previa confirmación de susceptibilidades.
3. Las enzimas son resistentes a la acción de los inhibidores de β -lactamasas (la única excepción es la enzima de *M. morganii* que es susceptible a inhibición por tazobactam) por lo tanto su uso en la terapéutica es limitado. 7,8,9

No-Fermentadores

Los microorganismos más comúnmente aislados en la clínica dentro de este grupo son: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia*.

Consideración especial debe darse a las infecciones por *P. aeruginosa*. El eflujo (bombeo de antimicrobianos al exterior de la célula bacteriana) y la impermeabilidad (pérdida de porinas) son los mecanismos más importantes de resistencia a β -lactámicos. Este fenotipo muestra resistencias a varios grupos de antimicrobianos y en muchos casos coexisten con la producción de β -lactamasas. Los carbapenems son afectados en forma diferente: la hiperproducción de las bombas de eflujo (MexAB-OprM u otras) y la pérdida de la porina OprD (que provee un canal específico para la entrada de los carbapenems en la membrana externa) producen resistencia a meropenem.

Por otro lado, la resistencia a imipenem es producida en la mayoría de los casos por la pérdida de la porina OprD solamente (la bomba de eflujo MexAB-oprM no reconoce a imipenem) lo que la hace mucho más frecuente. Aún mas, si se prefiere el imipenem como el carbapenem de elección en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* existe una posibilidad muy alta de que resistencia emerja y que un compuesto adicional se tenga que utilizar.

Se han reportado también enzimas que degradan los carbapenems en *P. aeruginosa* y el clínico debe estar alerta ante esta posibilidad: altos niveles de resistencia a imipenem y meropenem son indicativos de la presencia de esta enzima. 10,11

Las infecciones por *Acinetobacter* spp. son un reto especial para el clínico. La relación entre los mecanismos de resistencia y el antibiograma no está bien definida en este género bacteriano y la terapéutica debe individualizarse con cada paciente y aislamiento. Los carbapenems tienen la actividad más consistente contra estos organismos. No obstante, al igual que en el caso anterior, hay que estar alerta para detectar la presencia de carbapenemasas que siguen siendo un hallazgo poco frecuente.

La *Stenotrophomonas maltophilia* característicamente posee β -lactamasas que hidrolizan todos los β -lactámicos (Clase B, dependientes de zinc) excepto aztreonam. En particular, tienen una actividad significativa contra los carbapenems. Entre los β -lactámicos, la mayor efectividad se ha observado con ticarcilina-clavulanato aunque la terapia de elección sigue siendo trimethoprim-sulfametoxazol. 12

Pseudomonas aeruginosa.

El advenimiento de los mismos han dividido a la Medicina cronológicamente, en una era preantibiótica y postantibiótica, donde se pensó que la mayoría de las enfermedades, principalmente las infecciosas serían erradicadas. Pero varias décadas posteriores a su inserción se encontraron con algo que no se imaginaron que podría ser un desafío tanto para la medicina actual como para la futurista: la Resistencia bacteriana, es simplemente, un poder de adaptación y supervivencia de los seres microscópicos.

La *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los patógenos más importante de las infecciones intrahospitalarias en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI) y constituye un auténtico problema a la hora de escoger el tratamiento antibiótico, dado que según estudios epidemiológicos a gran escala, han demostrado que ningún antibiótico alcanza una sensibilidad > 90% contra esta bacteria, lo que apoya que en el caso de sospechar la implicación de *Pseudomonas aeruginosa* en una infección, es aconsejable utilizar tratamiento combinado. 13

Este organismo, descrito por primera vez en el año 1882, que necesita oxígeno para desarrollar. Se trata de bacilos Gram negativos, agrupados en parejas de cadenas cortas o aisladas, que poseen un flagelo polar, aunque raras veces poseen 2 o 3, son móviles y no esporulados.

Es un germen intrahospitalario oportunista que producen infecciones cuando el huésped tiene alteradas las defensas, principalmente en pacientes con quemaduras extensas, leucémicos, transplantados, etc.

Patogenicidad.

En 1890, Charnin descubrió su patogenicidad. Presenta tres tipos de antígenos O, H y M (somático, flagelar y micoide). El Antígeno O es específico para esta especie.

Posee una estructura celular envolvente que libera toxinas y enzimas. Posee distintos componentes y cada uno de ellos tiene propiedades virulentas distintas sobre los mecanismos defensivos del huésped:

1. Adhesina: Mecanismo de unión a las células del huésped
2. Exotoxina A: Inhibe la síntesis proteica en las células hepáticas, corazón, riñón, pulmón y bazo. Inhibe la captación de aminoácidos a nivel celular.
3. Citotoxina: Actúa sobre la mayoría de las células eucarióticas, produciendo desorden en las membranas y una baja de sus efectos bactericidas.
4. Exotoxina B: Contribuyen a la patogenicidad.
5. Enzimas:
 Elastasa: Actúa en las células de las paredes arteriales.
 Colagenasa: Produce infección en la cornea

Sus procesos infecciosos tienen tres etapas:

- a) Unión y colonización bacteriana (se unen por Pili o fimbrias al epitelio respiratorio, células bucales, traquea dañada o mucina traqueo-bronquial)
- b) Invasión Local (enzimas)
- c) Diseminación e invasión sistémica (toxinas)

Dentro de la gran variedad de patologías que produce pueden mencionarse: endocarditis de válvula nativa y protésicas, neumonía intrahospitalaria, meningitis, septicemia en neutropénicos y quemados. 14-20

Mecanismo de resistencia:

Pseudomonas aeruginosa se caracteriza por presentar múltiples mecanismos de resistencia a los antimicrobianos.

Con respecto a los antibióticos beta-lactámicos la resistencia se basa principalmente en la combinación de impermeabilidad de la membrana externa (por alteración de diversas porinas) con la producción de cefalosporinasa cromosómica inducible; en menor medida contribuyen las betalactamasas de origen plasmídico. Además de las enzimas inactivantes y la disminución en la acumulación de las drogas por alteración de la permeabilidad de las membranas (impermeabilidad y eflujo), puede presentar modificaciones del sitio blanco del antimicrobiano.²¹

Tratamiento.

En nuestra Unidad de Cuidados Intensivos, hemos protocolizado el siguiente esquema terapéutico, teniendo en cuenta el mapa microbiológico de la Unidad y la experiencia acumulada a nivel internacional.

Pseudomonas aeruginosa	Penicilina antipseudomónica.
(bacilo Gram negativo, no enterobacteria, no fermentador)	Cefalosporina antipseudomónica.
	Aminoglucósido.
	Quinolona.
	Aztreonam
Pseudomonas cepacea *	Sulfaprim

	Cloramfenicol
	Ciprofloxacina
	Imipenem – meropenem
	Cefalosporina de 4 ^{ta} generación
Pseudomonas maltophilia**	Cloramfenicol
	Ticarcilina
	Piperacilina
	Sulfaprim

- Pseudomonas cepacea (prevotella melaninogenica, Burkoideria melaninogenica)

- Pseudomonas maltophilia (Stenotrophomonas, xanthomonas)

La mayor prevalencia de **Enterobacter** spp a nivel hospitalario se asocia con el mayor uso de cefalosporinas de espectro extendido en todo el mundo a partir de 1980. El tratamiento con cefalosporinas de 3a generación selecciona con frecuencia cepas resistentes a estos antibióticos. La selección de mutantes resistentes puede ocurrir espontáneamente con una frecuencia de 10⁻⁵. El NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance System) de Estados Unidos informa que Enterobacter spp fue la 5a causa de infección en el área de terapia intensiva y el 3° agente más frecuente de neumonía nosocomial. E. cloacae tiene una beta-lactamasa cromosómica de tipo 1 (o Amp-C) que determina resistencia a ampicilina y cefalosporinas de 1^a y 2^a generación. Esta beta-lactamasa no es inhibida por los inhibidores de beta-lactamasas (sulbactam, ácido clavulánico y tazobactam) y es inducible. Las cefalosporinas de 4a generación (cefepima o cefpirona) no son afectadas ya que estos antibióticos son más permeables y atraviesan rápidamente el espacio periplásmico donde están ubicadas las beta-lactamasas. Si estuviera afectada la permeabilidad de la membrana externa, estos antibióticos permanecerían más tiempo en el espacio periplásmico con la consecuente inactivación. 22

Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis y Escherichia coli tienen patrones comunes de resistencia hacia múltiples antibióticos a través de penicilinas mediadas por plásmidos (TEM1 y TEM2) y las BLEE surgidas por mutación de las anteriores en la última década. El mecanismo de las BLEE tiene particular importancia en Klebsiella por su incidencia en la producción de infección nosocomial sobre todo en neumonías y bacteriemias. Las cepas que presentan BLEE contra cefalosporinas de 3a generación como ceftazidima y ceftriaxona sin embargo continúan siendo sensibles a imipenem, a cefamicinas (cefoxitina, cefotetan) y a esquemas combinados con inhibidores de beta-lactamasas (ácido clavulánico, sulbactam).23,24,25

CONCLUSIONES

Dentro del grupo de bacilos gram-negativos los que presentaron una frecuencia mayor en nuestro medio fueron Pseudomonas y Acinetobacter, este último claramente predominante entre toda la población bacteriana patógena y en particular en las neumonías.

Estas bacterias muestran una alta resistencia a varios grupos de antibióticos por disímiles mecanismos donde desarrollan la producción de betalactamasas de espectro extendido, entre otros.

ABSTRACT

Nosocomial infections due to gramnegative. Multiresistant bacteria among which Pseudomonas and acinetobacter has an important place; are the cause of different hospital acquired infection above all in patients whose immunological system and defense barriers are compromised (ventilated patients, weakening chronic illness, antibiotics of broad spectrum, ealthters). These bacteria showed a high resistance to different antibiotic groups by different mechanisms where betalactam production of extended spectrum, among others.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jarvis WR. Infection control and changing health-care delivery systems. *Emerg Infect Dis* 2001;7:170-173.
2. Weinstein RA. Nosocomial infection update. *Emerg Infect Dis* 1998;4:416-420.
3. Goodman L, Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8 ed. New York:Pergamon, 1999:1062-1086.
4. Gorbash SL, Bartlett LG. *Infectious diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 2003:231-239.
5. Díaz Rubio M, Espinosa D. *Tratado de medicina interna*. 2 ed. Madrid: Editorial Panamericana, 1996:584-593.
6. Stein LH. *Internal medicine*. 4 ed. St Louis Mosby,1999:1154-1168.
7. Murray P, Baron E. *Manual of clinical microbiology* 6 ed. Washington DC: American Society Medical Press ASM,2000:354-357.
8. Moellering RC Jr. Monitoring serum vancomycin levels: climbing the mountain because there? *Clin Infect Dis*2004;18:544-6.
9. Abramowicz M, ed. *Handbook of antimicrobial therapy*.New York: New Rochell NY Medical Letter, 1992:24-32.
10. Parrillo JE. *Critical care medicine. Principles of diagnosis and management*. St Louis: Mosby, 2003:1235-1248.
11. Mandell GL. Introducción a las enfermedades microbianas. En: Wyngaarden JB, Smith LIH, Bennet JC ed. *Cecil. Tratado de Medicina Interna*, 19a ed. México DF:Interamericana-Mc Graw- -Hill, 1994:vol 2, part 20, cap 282:1823-4.
12. Madoff LC, Kasper DI. Introduction to infection disease: host-parasite interaction. En: Harrison TR. *Principles of Internal Medicine*. 13 ed. New York:McGraw-Hill,1994:485-9.
13. Morejón M. Panorama infeccioso actual. *Resumed* 1996;9(3):139-44.
14. Mandell GL. Introducción a las enfermedades bacterianas. En: Wyngaarden JB, Smith LIH, Bennet JC ed. *Cecil. Tratado de Medicina Interna*, 19a ed. México DF: Interamericana-Mc Graw- -Hill, 1994. vol 2, part 20, cap 283:1824.
15. Los principales grupos bacterianos. En: Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. *Manual de Microbiología Médica*. México DF: El Manual Moderno, 1988:30-5.
16. Sande MA, Kapusnik-Uner JE, Mandell GL. Agentes antimicrobianos. Consideraciones generales. En: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 8a ed. Parte XI, Capítulo 44. México DF: Editorial Médica Panamericana, 1993: part 11, cap 44:991-1017.
17. Quimioterapia antimicrobiana. En: Jawetz E, Melnick JL, Alderberg EA. *Manual de Microbiología Médica*, 12a ed. México DF: El Manual Moderno, 1988:110-35.
18. Calderwood SB, Moellering RC Jr. Principles of anti-infective therapy. En: Stein JH. *Internal Medicine*. 3th ed. Boston: Little Brown and Co, 1990:1202-18.
19. Frisby AJ. Introduction on the use of the antibiotics. Guideline. Thomas Jefferson University, 1995 [INTERNET(<http://jeffline.tju.edu/cwis/oac/antibiotics-guide/ /intro.html>)].
20. Reynolds JEF ed. *Martindale. The Extra Pharmacopoeia*, 30th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1995:79-113.
21. Mandell GL, Sande MA. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos. En: Godman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 8a. ed. México DF: Editorial Médica Panamericana,1993:1035-64.
22. Demonty J. De la penicilline aessor des B-lactamines. *Rev Med Liege* 1996;51(1):47-49.
23. Enfermedades infecciosas y parasitarias. Fármacos antiinfecciosos. En: Berkow R ed. *El manual Merck de diagnóstico y terapéutica*, 9a. ed. Madrid: Mosby-Royman Libros 1994:26-52.
24. Parry MF. Penicilinas. *Clin Med Nort Am* 2002;6:1158-78.
25. Anon. Diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica. *Medicam y Terap*. 1995;14(3):1-6.