

HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE  
"CAPITÁN ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ"  
MORÓN

**Bacterias resistentes en la neumonía asociada a la ventilación en la unidad de cuidados intensivos.**

**Resistant bacteria in ventilation associated pneumonia in intensive cares unit.**

Félix Alberto Pérez Estrada (1), Daisy Amores Sánchez (2), Eduardo Pérez Román (3).

**RESUMEN**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal retrospectivo para conocer el comportamiento de la resistencia antimicrobiana de las principales cepas obtenidas en los cultivos microbiológicos realizados en la unidad de cuidados intensivos de Adultos del Hospital General "Roberto Rodríguez Fernández", de Morón, Ciego de Ávila, durante el año 2011. El universo estuvo constituido por 90 exámenes realizados a 27 pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial y la muestra conformada por los 31 exámenes positivos. Se realizaron los perfiles de sensibilidad de las cepas aisladas con el método de Kirby Bauer, se utilizaron discos en placas de agar Muller-Hinton. Las bacterias más frecuentes fueron el complejo acinetobacter calcoacético/baumannii, el estafilococo aureus, escherichia coli y klebsiella pneumoneae. Los microorganismos productores de betalactamasas fueron la escherichia coli, klebsiella pneumoneae y Klebsiella oxytoca.

**Palabras clave:** RESISTENCIA MICROBIANA, NEUMONIA NOSOCOMIAL.

1. Especialista de 1er Grado en Medicina Interna. Máster en Urgencia Médicas. Profesor Instructor.
2. Licenciada en Tecnología de la Salud en Microbiología. Profesor Instructor.
3. Estudiante de 4to. Año de Medicina. Alumno ayudante de Medicina Intensiva y Urgencias.

**INTRODUCCIÓN**

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) aumenta la morbimortalidad de los pacientes críticos, alarga la duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y aumenta el coste de la hospitalización (1).

La incidencia de NAV varía en un amplio rango según la población que se considere, desde 5 casos por 1.000 días de ventilación mecánica hasta 16 casos/1.000 días de ventilación (2).

El papel trascendental de los antibióticos en el tratamiento de estas infecciones se ha puesto de manifiesto en publicaciones como las Guías Clínicas de la American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America (3) y la Estrategia de Tarragona (4).

Sin embargo, la capacidad de las bacterias de eludir la acción antibacteriana es inagotable, al igual que las posibilidades de que surjan mutaciones o nuevos mecanismos de transferencia de resistencia. La industria farmacéutica ha visto casi agotada su capacidad de introducir nuevos fármacos antibacterianos por los altos costos de investigación y la escasa recuperación de la inversión (5).

En los Estados Unidos de América, el proyecto de vigilancia de agentes patógenos de importancia epidemiológica (SCOPE) indica que 60% de las bacteriemias nosocomiales son causadas por cocos grampositivos aerobios o facultativos (6). Los datos de la encuesta de la Asociación Panamericana de Infectología (API) también coinciden para toda América Latina (7).

Las bacterias grampositivas de mayor importancia clínica en cuanto al desarrollo de resistencia son: estafilococos, estreptococos y enterococos. En la familia de los gramnegativos, las cepas de Klebsiella spp. y Enterobacter spp. son los agentes etiológicos más frecuentes en casos de neumonía nosocomial. El mayor problema de resistencia es ocasionado por las infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores como el acinetobacter spp. y pseudomonas aeruginosa (8).

El mecanismo de resistencia más común a los antibióticos es su inactivación enzimática, transferidos a otra especie, los genes de tales enzimas inactivadoras ocasionan resistencia a los antibióticos. Los ejemplos clásicos son las  $\beta$ -lactamasas, las modificadoras de aminoglucósidos y la cloranfenicol acetiltransferasa. Las  $\beta$ -lactamasas hidrolizan el anillo  $\beta$ -lactámico de las penicilinas y las cefalosporinas y lo transforman en el derivado inactivo ácido peniciloico (9). Las bacterias gramnegativas desarrollan resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos mediante varios mecanismos; la producción de betalactamasas, constituye el más importante. El uso indiscriminado de las cefalosporinas de amplio espectro provocó el surgimiento de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o ampliado (BLEA) y carbapenemasas. La primera BLEE fue descrita en el año 1983, en Alemania, a partir de entonces, son muchas las enzimas de este tipo reseñadas en la literatura. Todas ellas muestran pequeñas diferencias entre sí a escala molecular que, sin embargo, se traducen en cambios importantes en su actividad sobre los distintos sustratos (10).

Como destaca el estudio SENTRY, el creciente aumento de las BLEE es un problema mundial de proporciones enormes (11), en este contexto, las UCI son la principal diana tanto de la colonización, como de los brotes epidémicos nosocomiales (12).

Esta investigación tiene como objetivo determinar la resistencia a los antibióticos en aislados clínicos provenientes de pacientes con diagnóstico de NAV en la UCI del Hospital Provincial Docente "Roberto Rodríguez Fernández".

## MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo, longitudinal, retrospectivo, para conocer el comportamiento de la resistencia antimicrobiana de las principales cepas obtenidas en los cultivos microbiológicos realizados a pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial asociada a la Ventilación (NAV) en la unidad de cuidados intensivos de adultos del Hospital General "Roberto Rodríguez Fernández", de Morón, Ciego de Ávila, desde el 1ro. de enero hasta el 31 de diciembre del año 2011. Para el diagnóstico de NAV se utilizaron los criterios del centro de control de enfermedades de los Estados Unidos (CDC) (1). La información se obtuvo del registro del laboratorio de microbiología del propio hospital. El universo estuvo constituido por 90 exámenes realizados a 27 pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial asociada a la ventilación y la muestra probabilística conformada por los 31 exámenes positivos. Las muestras biológicas consistieron en cultivos de secreciones respiratorias. Se realizaron los perfiles de sensibilidad de las cepas aisladas con el método de Kirby Bauer, se utilizaron discos en placas de agar MullerHinton. Se promedió la resistencia que mostró cada microorganismo para los antibióticos disponibles y se determinaron las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), mediante Sistema Automatizado DIRAMIC. A los resultados se le aplicó el análisis porcentual que se presenta en tablas.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se analizan los 27 pacientes con diagnóstico de NAV. Fueron realizadas 90 muestras de secreciones respiratorias. Los microorganismos más frecuentes fueron el complejo acinetobacter calcoacético/baumannii (28.4%), el estafilococo aureus, escherichia coli, Klebsiella pneumoneae (13.5%) y estafilococo epidermidis (10.8%). En cuanto a los antibióticos, se observó una gran resistencia a la cefazolina, ceftriaxona, ceftazidima y meropenem (Tabla No.1)

Tanto la American Thoracic Society (13) como los informes franceses (14) distribuyen los microorganismos responsables de la NAV de acuerdo a diferentes factores de riesgo. Es así que diversos estudios señalan la etiología polimicrobiana como causa frecuente, llegó a alcanzar alrededor del 40% (15-16).

El Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI) del 2002, señala la P. aeruginosa responsable del 19,5% de las etiologías, cifra que se eleva al 25,3% cuando la neumonía aparece de forma tardía más allá del séptimo día (17).

Estos datos no difieren de los aportados por otros estudios, como el European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) (18).

Dentro de las enterobacterias, la Klebsiella pneumoniae es la de mayor importancia, al ser el segundo microorganismo aislado con más frecuencia en USA (19).

Se muestran los promedios de resistencia de los microorganismos aislados ante todos los antibióticos disponibles, donde los más significativos son *Klebsiella*, *enterobacter cloacae* y el complejo *acinetobacter calcoacético/baumannii* (Tabla No. 2). Resulta interesante que el estafilococo coagulasa negativo muestre una resistencia aceptable a la amikacina (22%), sin embargo, la *pseudomona* exhibió una resistencia del 100% frente a la ceftazidima y solamente del 35% frente a amikacina y la gentamicina, mientras que ante el meropenem mostró un 40%. Al estudiar las publicaciones internacionales se observa que los informes anuales del National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) y European prevalence of infections in intensive care (EPIC) cifran las tasas de resistencia de *P. aeruginosa* en un 22,3% y 21,1% para imipenem y en un 32,8% y 26,4% para ciprofloxacino, respectivamente. En los últimos datos proporcionados por el ENVIN-UCI, la resistencia observada a los principales antibióticos antipseudomónicos es del 22,7% para piperacilina-tazobactam, 24% para ciprofloxacino, 29,5% para ceftazidima y 34,7% para imipenem (17-18,20).

En España, las resistencias en *S. aureus*, especialmente el meticilin-resistente, constituye un problema sanitario de primer orden, al alcanzar el 30% (20), donde la frecuencia global de aislados clínicos de *E. coli* resistentes a quinolonas es muy elevada (31,5%), resultaron ser los terceros en Europa tras Chipre e Italia (21).

Los microorganismos productores de betalactamasas (Tabla No. 3). fueron la *Escherichia coli* (83,3%), *Klebsiella pneumoniae* (33,3%) y *Klebsiella oxytoca* (25%). En América Latina, la proporción de cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE es de más 40% del total de las cepas de *K. pneumoniae* aisladas (7).

En un estudio español reciente, la *pseudomonas aeruginosa* mostró el desarrollo de BLEE en el 33%, mientras que el *enterobacter* en el 43% (22).

En Europa, las BLEE más frecuentes han sido las SHV, a las que se ha atribuido hasta el 50% de los brotes. Hasta ahora se han implicado mayoritariamente cepas de *K. pneumoniae*, aunque el aislamiento de cepas de *E. Coli*, se ha convertido en un problema creciente. Menor peso global tienen de momento otras enterobacterias, como *citrobacter*, *Eenterobacter*, *pseudomonas*, *serratia*, *salmonella* o *morganella* (23).

## CONCLUSIONES

Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron el complejo *Acinetobacter calcoacético/baumannii*, el estafilococo *aureus*, *escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y estafilococo *epidermidis*. Se observó una gran resistencia a la cefazolina, ceftriaxona, ceftazidima y meropenem. Los promedios de resistencia más significativos se mostraron en *Klebsiella*, *enterobacter cloacae* y el complejo *acinetobacter calcoacético/baumannii*. Los microorganismos productores de betalactamasas fueron la *escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: Epidemiology and Infection Control. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 2004. p. 1659-1702.
2. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH. Nosocomial infections in medical intensive care unit in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med. 1999; 27: 887-892.
3. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171(4): 388-416
4. Sandiumenge A, Díaz E, Bodi M. Treatment of ventilator-associated pneumonia: A patientbased approach based on the ten rules of "the Tarragona Strategy". Intensive Care Med. 2003; 29: 876-883.
5. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. Rev Panam Salud Públ. 2011; 30(6):519-28.
6. Casellas JM. Resistencia bacteriana. Implicancias infectológicas. In: Cecchini E, González Ayala SE, eds. Infectología y enfermedades infecciosas. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2008. p. 1135-44.

7. Casellas JM. Comité de Resistencia a Antibacterianos. Resultados de la 7ma encuesta del Comité de Resistencia a Antimicrobianos de la Asociación Panamericana de Infectología. *Rev Panam Infectol.* 2006; 8(3):48–5.
8. Álvarez Lerma F, Palomar M, Grau S. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs.* 2001; 61:763-75.
9. Knothe H, Shah P, Kromery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection.* 1983; 6:315-317.
10. Livermore DM.  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Rev Clin Microbiol.* 1995; 8: 557-584.
11. Winokur PL, Cantón R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. *Clin Infect Dis.* 2001; 32 (Suppl 2): S94-S103.
12. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallarés R, Liñares J, Ariza J, Gudiol F. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infect.* 2001; 47: 53-59.
13. American Thoracic Society. Hospital acquired pneumonia in ventilated patients. Diagnosis assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 153: 1711-1725.
14. Trouilliet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 531-539.
15. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne CV. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139:877-84.
16. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1997; 111:676-85.
17. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report. Data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control.* 2003; 31: 481-498.
18. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *J Am Med Ass.* 1995; 274: 639-644.
19. Berk S, Verghese A. Emerging pathogens in nosocomial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989; 8: 1-14.
20. Álvarez Lerma F, de la Cal MA, Insausti J; the Spanish Study Group of Surveillance of ICU-acquired Infection. Surveillance of ICU-acquired infection: a Spanish nationwide study. *Intensive Care Med.* 1996; 22(suppl3): S317.
21. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muños A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63(3): 568-574.
22. Ong DS, Jongerden IP, Buiting AG, Hall MA, Speelberg B, Kesecioglu J, et al. Antibiotic exposure and resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* species in intensive care units. *J Crit Care Med.* 2011; 39(11): 2458-2463.
23. Cantón R, Oliver A, Coque TM, Varela MC, Pérez Díaz JC, Baquero F. Epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacter* isolates in a Spanish hospital during a year period. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 1237-1243.

## ANEXOS

Tabla No. 1. Microorganismos aislados en pacientes con neumonía nosocomial en la UCI. Hospital "Roberto Rodríguez Fernández". Enero 2011 a diciembre 2011.

Microorganismos	% de aparición
Acinetobacter calc/baumannii	28.4 %
Estafilococo aureus	13.5 %
Escherichia coli	13.5 %
Klebsiella pneumoneae	13.5 %
Estafilococo epidermidis	10.8 %
Klebsiella oxytoca	9.46 %
Enterobacter cloacae	1.35 %
Citrobacter diversus	1.35 %
Candida spp	1.35 %

Fuente: Encuesta.

Tabla No.2. Distribución porcentual de microorganismos aislados según resistencia a antibióticos en pacientes con neumonía nosocomial en la UCI. Hospital "Roberto Rodríguez Fernández". Enero 2011 a diciembre 2011.

AB	EA	E.c	A.cal/B	KN	KO	ECN	CD	Ent C	PA
Amikacina	25	25	62	45	100	22	100	100	35
Penicilina G	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Cefazolina	70	85	100	100	100	70	100	100	100
Ceftriaxona	90	90	90	80	100	60	100	100	75
Ciprofloxacina	55	85	80	45	100	40	100	-	100
Meropenem	-	100	100	100	100	-	100	100	40
Vancomicina	25	-	-	-	-	39	-	-	100
Fosfocina	100	65	100	100	50	50	100	100	-
Norfloxacina	65	80	65	50	100	50	100	-	-
Ceftazidima	-	100	100	100	100	-	100	-	100
Gentamicina	100	100	60	100	100	50	-	-	35
Aztreonam	-	100	100	82	-	-	-	100	25
Cefoxitin	100	50	100	50	100	75	100	-	-
Cefotaxima	100	100	100	62	100	89	100	100	75

AB: antibióticos EA: Estafilococo aureus EC: E. Coli Acal/B: complejo acinetobacter calcoacético/Baumannii KN: Klebsiella pneumoneae KO: Klebsiella oxytoca ECN: Estafilococo coagulasa negativa CD: Citrobacter diversus Ent C: Enterobacter cloacae PA: Pseudomona aeruginosa

Tabla No. 3. Distribución de microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes con neumonía nosocomial en la UCI. Hospital "Roberto Rodríguez Fernández". Enero 2011 a diciembre 2011.

M. aislados	Total M.O aislado	M.O (BLEE)	%
Acinetobacter cal/ baumannii	22	-	
Escherichia coli	12	10	83,3
Klebsiella pneumoneae	12	4	33.3
Estafilococo aureus	10	-	
Estafilococo epidermidis	10	-	
Klebsiella oxytoca	8	2	25
Pseudomona aeruginosa	4	-	
Enterobacter cloacae	1	-	
Citrobacter diversus	1	-	
Candida sp	1	-	
Total	81	-	

Fuente: Encuesta