

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POST-GRADO

Resistencia Antimicrobiana de Enterobacterias y uso Antimicrobiano en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Dos de Mayo

TESIS: Para optar el Título Profesional de: ESPECIALISTA EN PATOLOGIA CLINICA

AUTOR:

Zulema Kattia Berrios Fuentes

LIMA PERÚ 2005

AGRADECIMIENTO

A **MIS PADRES** por la vida, su apoyo y la oportunidad que me brindaron para mi formación profesional, a mi **HERMANO**, a toda mi familia y amistades por su comprensión y apoyo constante.

A **LOS MEDICOS ASISTENTES** y personal del departamento de Patología Clínica por sus enseñanzas orientación y confianza, de una manera especial **AL SERVICIO DE MICROBIOLOGIA** por su apoyo y tolerancia en el desarrollo de este proyecto.

A cada uno de ustedes, **muchas gracias**

RESUMEN

La resistencia antimicrobiana de las enterobacterias es un problema significativo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), debido principalmente al uso inapropiado de antibióticos que va a favorecer a los diferentes mecanismos de resistencia, obteniendo como consecuencia altos índices de mortalidad y un incremento en el costo económico.

Metodología: Se realizó un estudio prospectivo durante el año 2004 en el del Hospital Nacional Dos de Mayo, donde se procedió a la revisión sistemática y ordenada de los Registros de Trabajo diario del Servicio de Microbiología y las Historias Clínicas de los pacientes hospitalizados en la UCI que obtuvieron un cultivo de muestra biológica positivo para evaluar el tratamiento antibiótico previo recibido.

Resultados: De las 409 muestras que llegaron al servicio de Microbiología, 167 fueron positivas y de ellas en 89 se aislaron enterobacterias, los más comúnmente aislados fueron la *Pseudomona aeruginosa* 43.8%, *klebsiella spp* 33.7%, *E.coli*,13.4% *Enterobacter* 6.8% y *acinetobacter* 2.3%.

En cuanto a la susceptibilidad antibiótica, se encontró un 46% de resistencia de la *P.aeruginosa* a la gentamicina y ciprofloxacino, 33% al imipenem. La *E.coli* 100% resistente a ceftriaxona y cefuroxima, 83.3% resistente a ciprofloxacino y 75% resistente a gentamicina. La *Klebsiella* 80% resistente a cefuroxima, 70% a ceftriaxona. El *Enterobacter* 100% resistente a cefalotina y menor resistencia a los aminoglucosidos.

La *P.aeruginosa* tuvo un mayor porcentaje de resistencia a Ceftazidima y amikacina cuando estas fueron administradas previamente a la solicitud de cultivo $p < 0.05$. La resistencia de las demás enterobacterias a los antibióticos fue alta aún sin la administración previa del antimicrobiano. $p > 0.05$

Conclusiones: En este estudio las enterobacterias fueron las más frecuentemente aisladas en los cultivos de los pacientes de la UCI y que presentan una multidro resistencia significativamente incrementada pero que no guarda relación con el uso previo del tratamiento antibiótico en el caso de la *Klebsiella*, *E.coli* y *Enterobacter*

Palabras claves: Resistencia antibiótica, Enterobacterias, Unidad de Cuidados Intensivos

INTRODUCCION

La resistencia de los microorganismos a los antibacterianos es un problema mundial de salud pública generado en los últimos 50 años, debido principalmente al uso inapropiado de antibióticos; porque con esto se favorece la multiplicación de microorganismos resistentes y , al mismo tiempo, la supresión de los susceptibles, haciendo más difícil el tratamiento de las infecciones que causan, obteniendo como consecuencia altos índices de mortalidad y un incremento en el costo económico^{1,6}.

Esto tiene especial importancia en Unidades de Cuidados Intensivos en los cuales la naturaleza crítica de los pacientes, edad avanzada, tiempo de permanencia en el servicio, condiciones subyacentes, necesidad de procedimientos invasivos, infecciones severas, múltiples infecciones, consumo de grandes dosis de antibióticos hacen que la susceptibilidad a infección este incrementada y esta complicación se comporte como una emergencia real y un reto para los próximos años^{2,8,33}.

Es evidente que sólo parte de estos tratamientos son justificados. En un importante estudio de prevalencia sobre 10 000 pacientes internados en UCI se demostró que el 30% tenía infección nosocomial¹³. Se ha estimado que entre el 40 y el 80% de los pacientes internados en UCI reciben tratamiento antibiótico, se calcula que el costo anual en los Estados Unidos por la resistencia antibiótica es entre 100 millones y 30 billones de dólares.^{14,15}

Las enterobacterias es un grupo grande y heterogéneo de bacilos gram negativos con mucha importancia clínica. Estas bacterias producen una gran variedad de

enfermedades en el ser humano, entre las que se encuentran del 30 a 35% de las septicemias, 70% de infecciones el tracto urinario y muchas infecciones intestinales³.

El objetivo del presente trabajo es determinar la resistencia antimicrobiana de las enterobacterias y el uso de antimicrobianos en los pacientes que ingresan a la UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo, sirviendo de base para el desarrollo de estrategias que tengan efecto sobre la morbimortalidad y costos de nuestros pacientes

GENERALIDADES

La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente caracterizado por una refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de éstos y no sólo por la presión evolutiva que se ejerce en el uso terapéutico.^{3,4}

Desde el principio de la era antibiótica los fenómenos de resistencia a estas sustancias habían sido descritos. Cabe destacar la importancia inicial de cepas de *Staphylococcus aureus* capaces de degradar la penicilina y la posterior aparición de esta misma bacteria con resistencia a la meticilina. Inicialmente el problema fue resuelto con el descubrimiento o síntesis de nuevas sustancias que eran capaces de controlar las bacterias con este fenómeno, y aparecen medicamentos como los aminoglucósidos, macrólidos, glicopéptidos, entre otros. Sin embargo, esto no es suficiente y cada vez aparecen nuevos mecanismos que son difíciles de controlar por estos medicamentos.^{16,17,18}

Varios son los factores que han contribuido la aparición de la resistencia antimicrobiana:

- La presión selectiva ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para Uso terapéutico en humanos o animales.
- La utilización generalizada de antimicrobianos en pacientes inmunocomprometidos y en la unidad de cuidados intensivos.
- El uso de dosis o duración inadecuada de la terapia antimicrobiana.

- El desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los diferentes gérmenes teniendo en cuenta la flora local de cada institución o comunidad.
- En el ámbito hospitalario ocurre principalmente por transmisión persona a persona, cuando el personal en contacto con los pacientes no aplica las normas básicas de bioseguridad y control de infecciones intrahospitalarias.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Destrucción e inactivación del antibiótico

Se realiza mediante la producción de enzimas que hidrolizan el antibiótico. Son ejemplos de esta la producción de B-lactamasa, de amplio espectro, eritromicina estereasa y enzimas modificadoras de aminoglucósidos, cloramfenicol, lincosamidas y estreptograminas.

Pueden clasificarse de acuerdo con su forma de producción en cuatro grupos:

- Por localización genética (cromosomas o plásmidos).
- Por exposición genética (constitutiva o inducida).
- Por producción primaria (dependiente de microorganismo).
- Por sustrato mayor (depende de la clase de antibiótico).

Barreras de permeabilidad

1. Entrada disminuida:

1.1. *Permeabilidad de la membrana externa:* en los microorganismos Gram negativos que poseen una membrana lipídica externa que constituye una barrera intrínseca para la penetración de antibiótico.

1.2. *Permeabilidad de la membrana interna*: consiste en una modificación energética que compromete el transportador aniónico que lleva el antibiótico hacia el interior de la célula. La presencia de capa lipídica en la membrana actúa como un mecanismo de resistencia para medicamentos hidrofóbicos.

1.3. *Porinas*: son canales de difusión presentes en la membrana externa de la bacteria. De la modificación por mutación de estas proteínas se genera una disminución del paso del antibiótico. Éste es el mecanismo empleado por *Salmonella typhimurium* (OmpC) contra cefalosporinas de primera generación, *Serratia marcescens*, *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* contra aminoglucósidos y carbapenem.³⁴

2. Eflujo activo:

Es debido a la presencia de proteínas de membrana especializadas. Se altera la producción de energía y se disminuye no solamente la entrada del antibiótico sino que a su vez las bacterias reducen la concentración del antibiótico y se promueve la extracción activa del mismo. Confiere resistencia a tetraciclinas, fluoroquinolonas, cloranfenicol.^{3,4}

Alteración del sitio blanco

Se modifican algunos sitios específicos de la anatomía celular, como pared celular, subunidad 50s, 30s ribosomales, etc. De esta manera la modificación de enzimas catalizadoras en la producción de proteoglicanos celulares, conferirán resistencia a los b-lactámicos dado que es esta enzima su sitio de acción.^{3,4,12}

Existen algunos gérmenes y casos especiales de resistencia bacteriana que vale la pena mencionar por su importancia clínica:

- *Enterococos resistente a vancomicina*.

- *B-lactamasa de espectro extendido*: Este es un tipo de resistencia que se encuentra en bacterias Gram negativas y que es mediado por plásmidos.

- *Staphylococcus metilino resistente*. En este caso se trata de una resistencia de tipo cromosómica con producción de una proteína de unión a penicilina anómala.²²

METODOS PARA LA DETECCIÓN DE BACTERIAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS

Existen ahora numerosos métodos estandarizados por el National Commite for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

- *Método de dilución en placa o en caldo*: es el *Gold Standard* de los test *in vitro*. En este un inóculo bacteriano (usualmente 10⁵ unidades formadoras de colonias) determinado se expone a diluciones seriadas del antibiótico por 18 a 24 horas. El resultado se expresa en concentración inhibitoria mínima (MIC) que es la menor concentración en microgramos por mililitro que inhibe el crecimiento de microorganismos. Esta información es cuantitativa.

- *Test de dilución en agar*: sigue los mismos principios excepto que las bacterias son inoculadas en platos. La MIC es definida como la menor concentración a la cual no se observan colonias, tiene como desventaja el mayor costo y el no brindar una información cuantitativa.

- *Método de difusión en disco:* se emplean discos de papel impregnados de antibiótico localizados en zonas libres de microorganismos con dosis seriada. Observando el tamaño del halo de inhibición de crecimiento se puede obtener resultados semicuantitativos. La sensibilidad está determinada por el diámetro del halo cuya lectura viene estandarizada.

- *E-test:* se emplea un cultivo en el cual se coloca una tira de antibiótico con un gradiente de concentración, permite estudiar la MIC mediante el análisis del halo de inhibición producido cuando los métodos tradicionales de medición de ésta no son confiables. Se emplea generalmente para estudio de gérmenes difíciles como *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y anaerobios.

Además existen diversos métodos automatizados o semiautomatizados.

Los métodos genéticos, como sondas de ADN y reacción en cadena de polimerasa, pueden usarse para detectar secuencias de ADN asociadas con genes de resistencia antimicrobiana. Sin embargo, no es frecuente el uso de estos métodos por su alto costo.

Las definiciones según la NCCLS de susceptibilidad antibiótica son las siguientes:

Sensible: implica que la infección por esa cepa puede ser tratada apropiadamente con la dosis recomendada del agente antimicrobiano según el tipo de infección y el patógeno, a menos que esté contraindicado.

Sensibilidad Intermedia: incluye aislados con CIMs cercanas a los niveles tisulares y sanguíneos alcanzables y para los cuales la respuesta puede ser menor con respecto a los aislados sensible. Esta categoría indica que el antibiótico puede usarse clínicamente en

zonas donde las drogas son concentradas fisiológicamente (ejemplo quinolonas y betalactámicos en la orina) o cuando se puede usar una alta dosis de la droga (ejem. B lactámicos). Esta categoría incluye además un margen para evitar que por pequeños factores técnicos encontrados se produzca discrepancias mayores en las interpretaciones, especialmente para drogas con estrecho margen terapéutico.

Resistente: no son inhibidas con las concentraciones sistémicas usualmente alcanzadas con los esquemas terapéuticos habituales y/o poseen un mecanismo de resistencia específico (ejem. Betalactamasas).

Estas categorías no determinan arbitrariamente la terapia, sino que sirven de guía para el médico tratante ya que los resultados no reflejan las concentraciones que se alcanzan en los sitios de la infección ni se toman en consideración factores locales que pueden disminuir la actividad del fármaco. ^{4,5}

PARTE EXPERIMENTAL

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la resistencia antimicrobiana de las enterobacterias y el uso de antimicrobianos en los pacientes que ingresan a la UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo durante Enero a Diciembre del 2004.

Objetivos Específicos

- Determinar los microorganismos etiológicos de patologías en las muestras biológicas de los pacientes de UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo.
- Determinar las diferentes enterobacterias como microorganismo etiológico en la patología de los pacientes de UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo.
- Determinar la susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos aislados en las muestras biológicas de los pacientes de la UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el año 2004.
- Determinar el uso antimicrobiano en los pacientes de la UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo durante el año 2004 en el del Hospital Nacional Dos de Mayo, donde se procedió a la revisión sistemática y ordenada de los Registros de Trabajo diario del Servicio de Microbiología y a la evaluación de las Historias Clínicas de los pacientes hospitalizados en la UCI que obtuvieron un cultivo positivo de la

muestra biológica recepcionada, se descartó las diversas muestras correspondientes a un mismo paciente donde se aisló el mismo microorganismo.

El aislamiento de los microorganismos fue realizado mediante métodos convencionales y la susceptibilidad antibiótica mediante el método de difusión del disco; la determinación de la susceptibilidad antibiótica se definió según la NCCLS.

Análisis de Datos:

Se utilizó el paquete estadístico SPSS ® Demo. Las variables cualitativas se describen como frecuencia y porcentaje. Se aplicó la prueba de chi cuadrado para bondad de ajuste para frecuencia simples; y para evaluar la asociación de variables se aplicó la prueba de chi cuadrado con la corrección de Fisher, considerándose como significativo p valores < 0.05

RESULTADOS

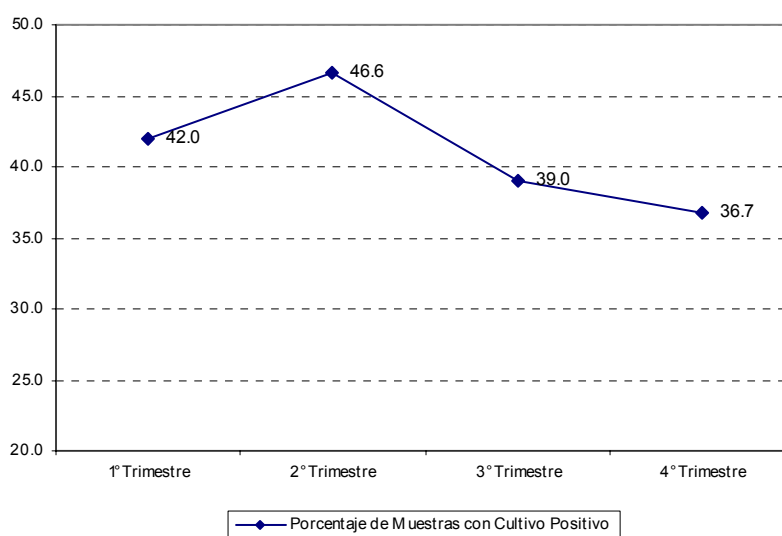
Se recopiló información 409 muestras biológicas referidas al servicio de Microbiología de la Unidad de Cuidados Intensivos durante el año 2004, para el respectivo estudio microbiológico. Se encontraron 242 muestras fueron cultivos negativos (no se aisló ningún germen), 167 muestras fueron positivas, a las cuales se le realizó el antibiograma correspondiente para la determinación de la susceptibilidad antibiótica.

Cuadro 1. Muestras Procesadas durante el 2004

	1° Trimestre		2° Trimestre		3° Trimestre		4° Trimestre		Total	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Positivas	50	42.0	41	46.6	32	39.0	44	36.7	167	40.8
Negativas	69	58.0	47	53.4	50	61.0	76	63.3	242	59.2
Total	119	100.0	88	100.0	82	100.0	120	100.0	409	100.0

$p = 0.52$, Chi cuadrado.

Gráfica 1. Porcentaje Muestras Procesadas con cultivo positivo durante el 2004



$p = 0.52$, Chi cuadrado.

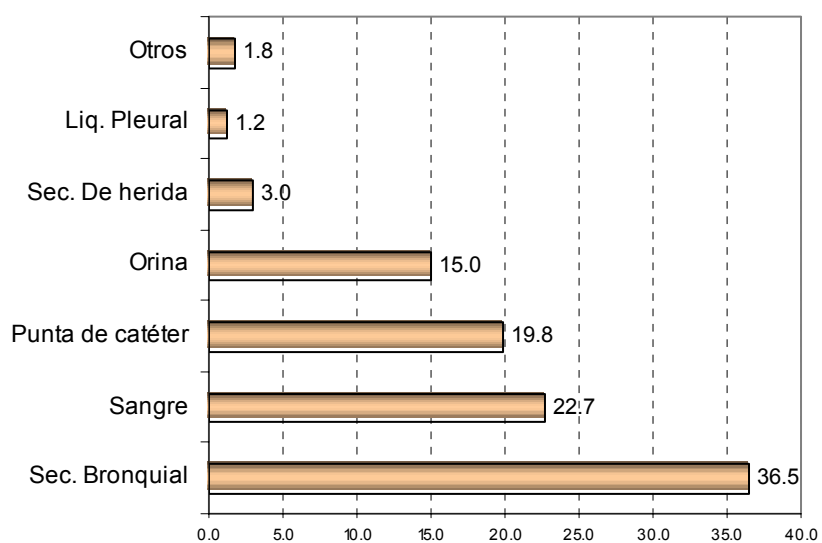
Los líquidos corporales que con mayor frecuencia llegaron al servicio de Microbiología fueron: secreción bronquial en un 36.5%, sangre 22%, punta de catéter 19.8%, orina 15.0% y otros 6.0%.(Cuadro 2)

Cuadro 2. Distribución de las muestras según tipo.

Tipo de muestra	n	%
Sec. Bronquial	61	36.5
Sangre	38	22.7
Punta de catéter	33	19.8
Orina	25	15.0
Sec. De herida	5	3.0
Liq. Pleural	2	1.2
Otros	3	1.8
Total	167	100%

p< 0.001, Chi cuadrado.

Gráfica 2. Distribución de las muestras según tipo.



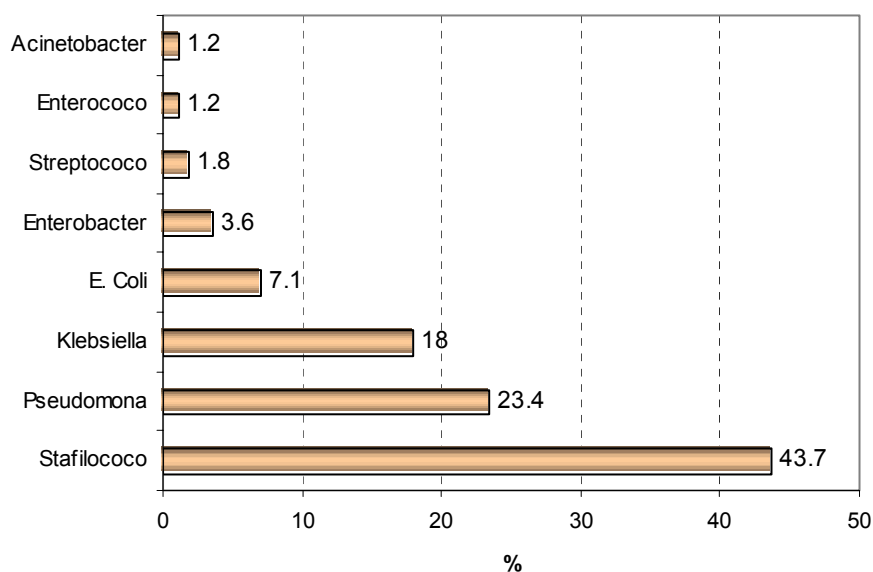
Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron el *Estafilococo aureus* 43.7%, *Pseudomona aeruginosa* 23.4%, *Klebsiella spp.* 18%, *E.coli* 7.1%, *Enterobacter* 3.6% y otros 4.2%. (Cuadro 3a)

Cuadro 3a. Germen aislado

Germen	N	%
<i>Stafilococo</i>	73	43.7
<i>Pseudomona</i>	39	23.4
<i>Klebsiella</i>	30	18.0
<i>E. Coli</i>	12	7.1
<i>Enterobacter</i>	6	3.6
<i>Streptococo</i>	3	1.8
<i>Enterococo</i>	2	1.2
<i>Acinetobacter</i>	2	1.2
Total	167	100.0

p< 0.001, Chi cuadrado.

Gráfica 3a. Germen aislado



El *Estafilococo aureus* se aisló con mayor frecuencia en muestras de secreción bronquial, seguida de la *P.aeruginosa* en muestras de sangre, la *klebsiella* en cultivo de punta de catéter, *E. coli* en muestras de orina y otros tal como se muestra en el cuadro 3b.

Cuadro 3b. Microorganismo aislado según muestra biológica.

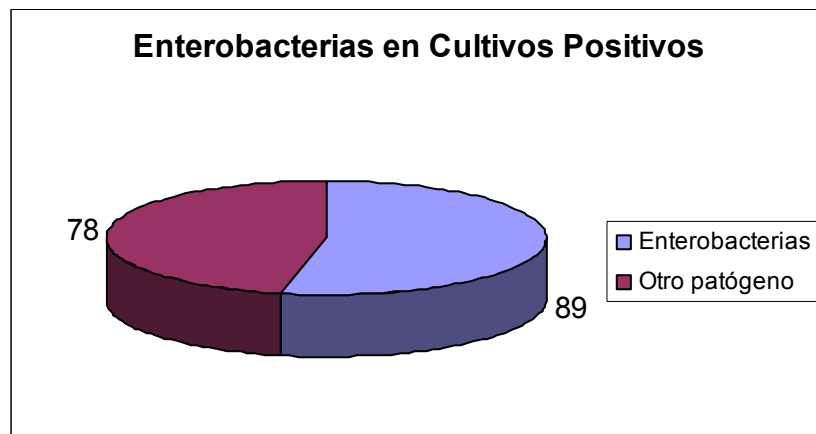
MUESTRA	<i>Estafil</i>	<i>Klebs</i>	<i>E.coli</i>	<i>Enterb</i>	<i>Pseudo</i>	<i>Acine</i>	<i>Strep</i>	Otros	Total
S.Bronquial	45	3	2	1	5	2	2	1	61
Sangre	10	4	1	-	22			1	38
P.Cateter	9	15	1	-	8				33
S.Herida	3	-	-	1	1				5
Orina	2	7	8	4	3		1		25
L.Pleural	1	1	-	-	-				2
Otros	3	-	-	-	-				3
TOTAL	73	30	12	6	39	2	3	2	167

De las 167 muestras que llegaron al servicio de Microbiología en 89 se aisló a las diferentes enterobacterias que hacen un total de 53.3% . (Cuadro N°4)

Cuadro 4. Enterobacterias en Cultivos Positivos

GERMEN	N	%
ENTEROBACTERIA	89	53.3
Otro Patógeno	78	46.7
Total	167	100

Gráfica 4. Enterobacterias en Cultivos positivos



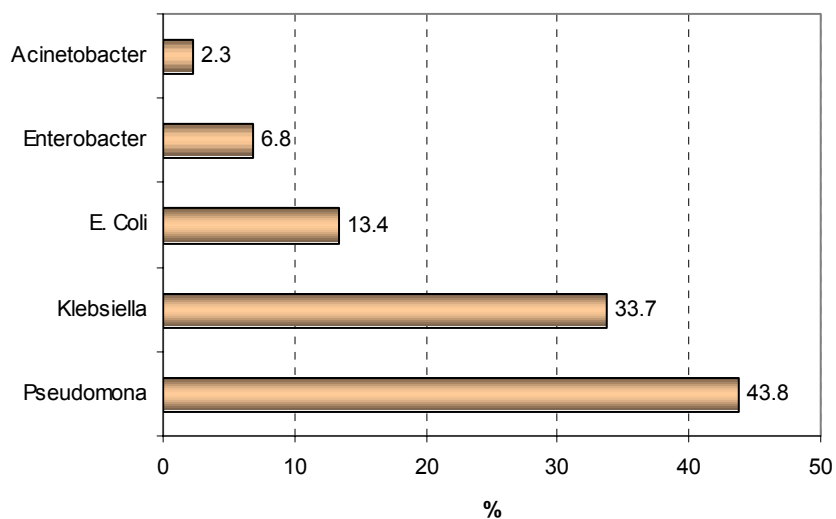
Las enterobacterias más frecuentemente aisladas fueron la *P.aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *E.coli*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*. (Cuadro 5a)

Cuadro 5a. Frecuencia de enterobacterias

Microorganismo	n	%
<i>Pseudomona</i>	39	43.8
<i>Klebsiella</i>	30	33.7
<i>E. Coli</i>	12	13.4
<i>Enterobacter</i>	6	6.8
<i>Acinetobacter</i>	2	2.3
Total	89	100

p< 0.001, Chi cuadrado.

Gráfica 5a. Frecuencia de enterobacterias



Las enterobacterias aisladas más frecuentemente según tipo de muestra fueron la *P.aeruginosa* en Hemocultivos, *Klebsiella spp.* en punta de catéter, en orinas *E. coli* seguida de *Klebsiella*. (Cuadro 5b)

Cuadro 5b. Enterobacterias con tipo de muestra

Muestra	<i>Klebsiella</i>	<i>E.Coli</i>	<i>Enterob</i>	<i>Pseudomona</i>	<i>Acinetobac</i>	Total
Sangre	4	1	-	22	1	28
P.Cateter	15	1	-	8	-	24
Orina	7	8	4	3	-	22
S.Bronq	3	2	1	5	1	12
S.Herida	-	-	1	1	-	2
L.Pleural	1	-	-	-	-	1
Otros	-	-	-	-	-	-
Total	30	12	6	39	2	89

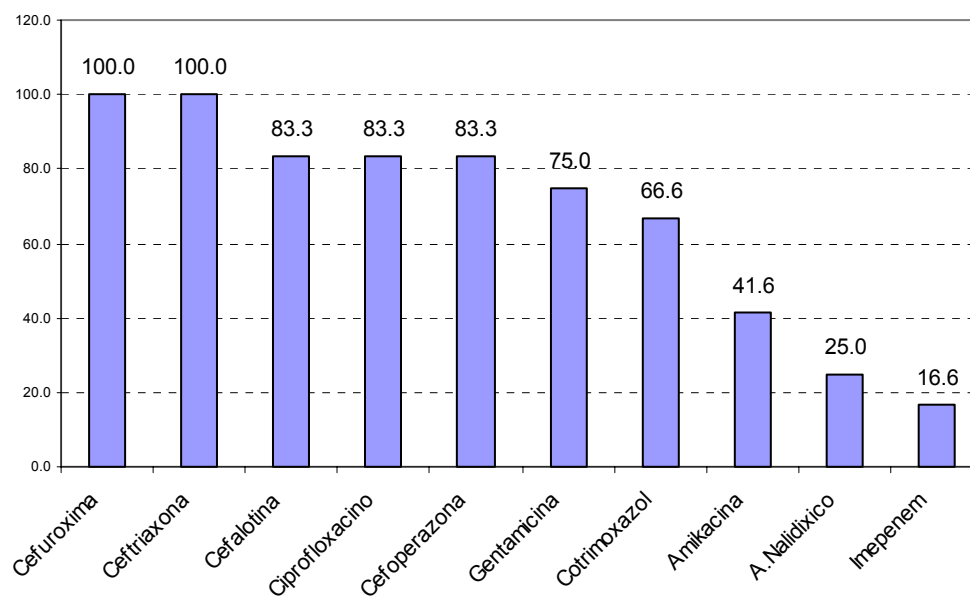
RESISTENCIA DE E. COLI

En el cuadro 6 se observa que la *E. coli* presenta una alta resistencia a las cefalosporinas de segunda y tercera generación que llega al 100%, al ciprofloxacino y a la cefalosporinas de primera generación 83.3% de resistencia y es menor la resistencia al ac. nalidíxico 25% e imipenem 16.6%.

Cuadro 6. Resistencia de *E. coli*

	Sensible	Intermedio	Resistente	Total	% resistencia
Cefuroxima	-	-	12	12	100.0
Ceftriaxona	-	-	12	12	100.0
Cefalotina	1	1	10	12	83.3
Ciprofloxacino	2	-	10	12	83.3
Cefoperazona	1	1	10	12	83.3
Gentamicina	2	1	9	12	75.0
Cotrimoxazol	2	2	8	12	66.6
Amikacina	5	2	5	12	41.6
A.Nalidixico	6	-	2	8	25.0
Imipenem	9	1	2	12	16.6

Gráfica 6. Resistencia de *E. coli*



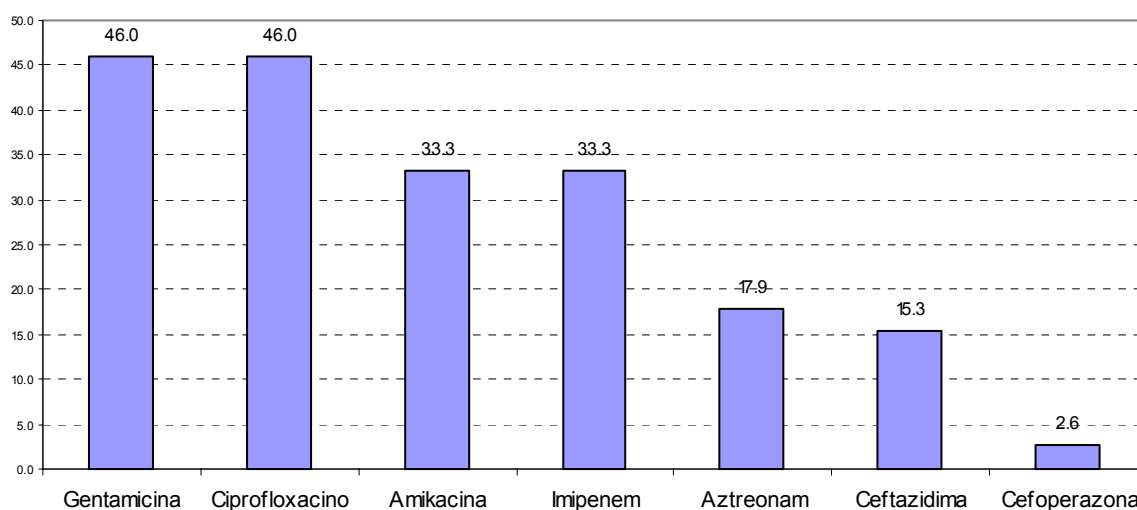
RESISTENCIA DE PSEUDOMONA

Al observar los porcentajes de resistencia de la *P. aeruginosa* en el cuadro 7 vemos un 46% de resistencia a la gentamicina y ciprofloxacino, 33.3% de resistencia a la amikacina e imipenem y sólo un 2.6% a cefoperazona.

Cuadro 7. Resistencia de *Pseudomona aeruginosa*

	Sensible	Intermedio	Resistente	Total	% Resistencia
Gentamicina	18	3	18	39	46.0
Ciprofloxacino	21	-	18	39	46.0
Amikacina	26	-	13	39	33.3
Imipenem	26	-	13	39	33.3
Aztreonam	26	6	7	39	17.9
Ceftazidima	28	5	6	39	15.3
Cefoperazona	21	17	1	39	2.6

Gráfica 7. Resistencia de *Pseudomona aeruginosa*

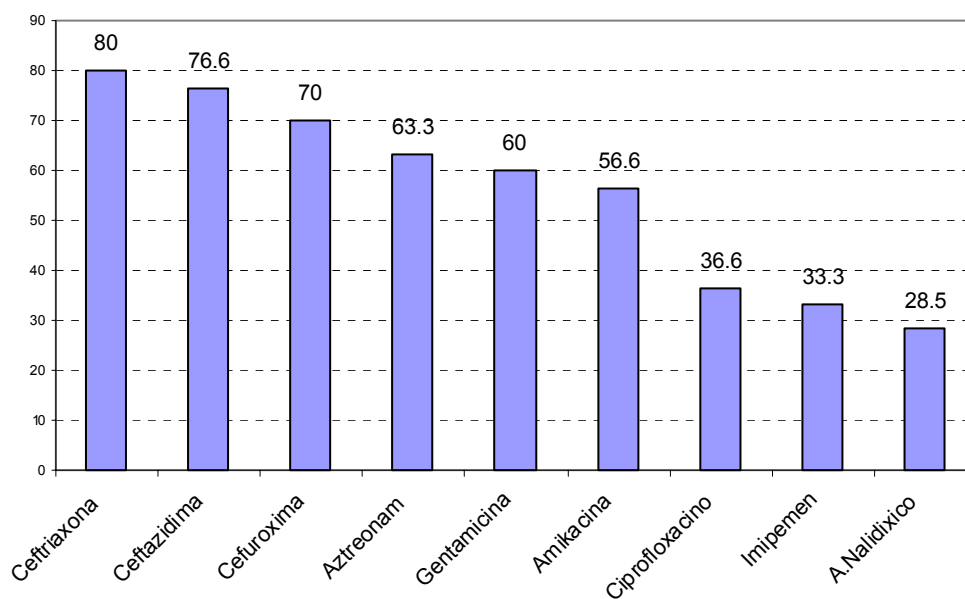


Para *Klebsiella spp.* encontramos porcentajes elevados de resistencia a cefalosporinas de tercera generación que llega hasta 80%, seguido de gentamicina y amikacina con 60% y 56.6% respectivamente y con una menor resistencia a Ciprofloxacino e imipenem. (Cuadro 8)

Cuadro 8. Resistencia de *Klebsiella spp.*

	Sensible	Intermedio	Resistente	Total	% resiste
Ceftriaxona	6	-	24	30	80
Ceftazidima	6	1	23	30	76.6
Cefuroxima	9	-	21	30	70
Aztreonam	9	2	19	30	63.3
Gentamicina	12	-	18	30	60
Amikacina	12	1	17	30	56.6
Ciprofloxacino	18	1	11	30	36.6
Imipenem	18	2	10	30	33.3
A.Nalidixico	4	1	2	7	28.5

Grafica 8. Resistencia de *Klebsiella*

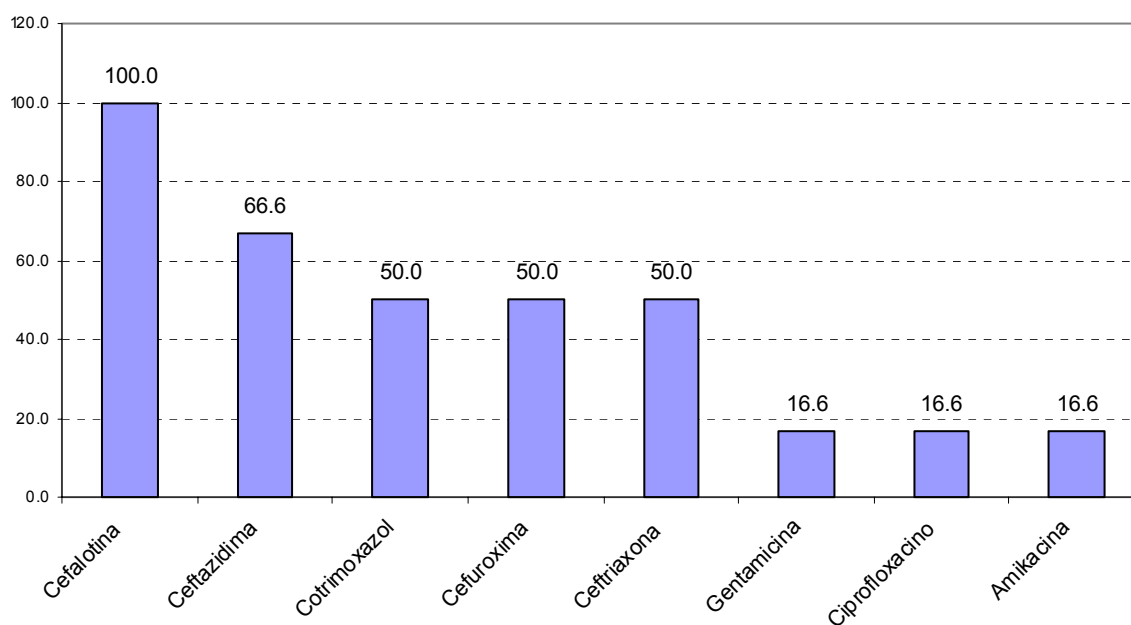


En el cuadro 9 comparamos los porcentajes de resistencia de *Enterobacter* a los diferentes antimicrobianos y tenemos un 100% de resistencia a las cefalosporina de primera generación y menor resistencia a los aminoglucosidos y ciprofloxacino 16.6%.

Cuadro 9. Resistencia de *Enterobacter*

	Sensible	Intermedio	Resistente	Total	% resisten
Cefalotina	-	-	6	6	100.0
Ceftazidima	1	1	4	6	66.6
Cotrimoxazol	3	-	3	6	50.0
Cefuroxima	1	2	3	6	50.0
Ceftriaxona	1	2	3	6	50.0
Gentamicina	5	-	1	6	16.6
Ciprofloxacino	4	1	1	6	16.6
Amikacina	5	-	1	6	16.6

Gráfico 9. Resistencia de *Enterobacter*

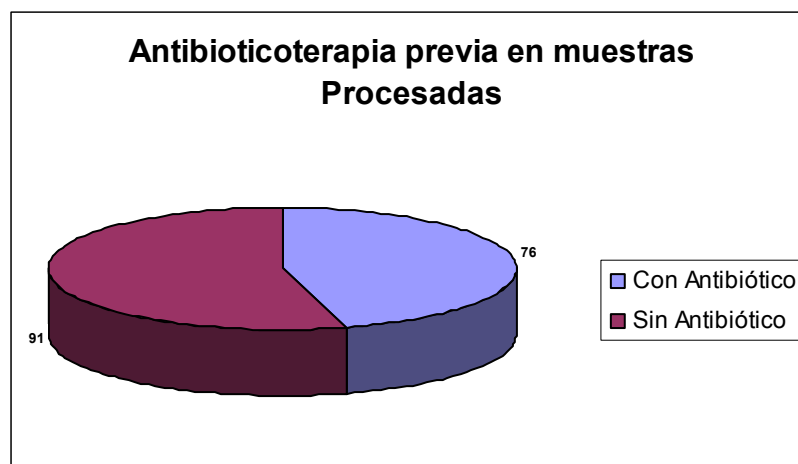


El uso de tratamiento antibiótico previo a la solicitud de cultivo se dio en 76 pacientes que representan el 45.5% del total de pacientes con cultivo positivo. (Cuadro 10)

Cuadro 10. Antibioticoterapia previa en Muestras Procesadas

Antibiótico	N	%
Si	76	45.5
No	91	54.5
TOTAL	167	100

Gráfica 10. Antibioticoterapia previa en Muestras Procesadas



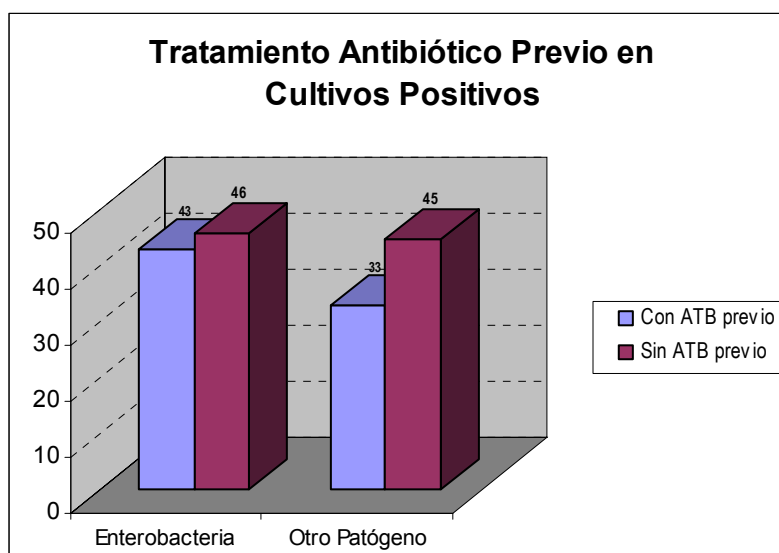
De los 76 pacientes que recibieron tratamiento antibiótico previo, en 43 cultivos positivos se aisló como agente patógeno a una enterobacteria que representa el 56.6% como se ve en el Cuadro 11.

Cuadro 11. Tratamiento Antibiótico Previo en Cultivos Positivos

Tratamiento antibiótico previo	Enterobacterias		Otros Patógenos		Total	
	n	%	n	%	n	%
Si	43	56.6	33	43.4	76	100
No	46	50.5	45	49.5	91	100
Total	89	53.3	78	46.7	167	100

$p = 0.44$, según Chi cuadrado.

Gráfica 12. Tratamiento Antibiótico Previo en Cultivos Positivos



De los 43 pacientes que recibieron tratamiento antibiótico previo el 44.3% recibió la combinación ceftazidima/amikacina, el 37.2% recibió ceftriaxona/clindamicina, 11.6% recibió la combinación Imipenem/vancomicina, y un 6.9% otras combinaciones. (Cuadro 13)

Cuadro 13 . Antimicrobianos Empleados previo al cultivo.

	<i>Pseudomona</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>E.coli</i>	<i>Enterobacter</i>	TOTAL	
	N	n	n	n	n	%
Ceftazidime/ Amikacina	9	7	2	1	19	44.3
Ceftriaxona/ Clindamicina	11	5	-	-	16	37.2
Imipenem/ Vancomicina	3	2	0	-	5	11.6
Otra combinación	1	1	1	-	3	6.9
Total	24	15	3	1	43	100

En los pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano previo se aisló *P. aeruginosa* en un 55.8% del total de las enterobacterias, seguido de *Klebsiella spp.* 34.9%, *E. coli* 6.9% y *Enterobacter* 2.4%; encontrándose mayormente estos patógenos en muestras de sangre y P. de catéter. (Cuadro 14)

Cuadro 14. Tratamiento antimicrobiano previo en enterobacterias aisladas de acuerdo al tipo de muestra.

	Sangre	P.Cateter	Orina	S. Bronq.	Total	
	N	N	N	n	n	%
<i>Pseudomona</i>	14	5	1	4	24	55.8
<i>Klebsiella spp</i>	2	9	3	1	15	34.9
<i>E. coli</i>	-	-	2	1	3	6.9
<i>Enterobacter</i>	-	-	-	1	1	2.4
Total	16	14	6	7	43	100.0

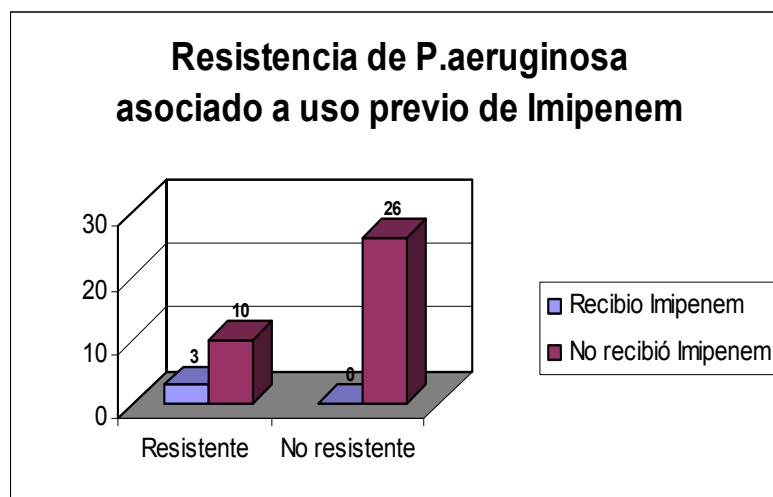
La resistencia de *P. aeruginosa* se asoció significativamente a tratamiento previo con imipenem ($p=0.031$) cuadro 15, ceftazidima ($p< 0.0001$) cuadro 16 y amikacina ($p< 0.0001$) cuadro 17.

Cuadro 15. *Pseudomona aeruginosa*/Imipenem

	Resistente	No resistente	Total
Recibió Imipenem	3	0	3
No recibió Imipenem	10	26	36
Total	13	26	39

$p = 0.031$, Chi cuadrado con la corrección de Fisher.

Gráfica 15. *Pseudomona aeruginosa*/Imipenem

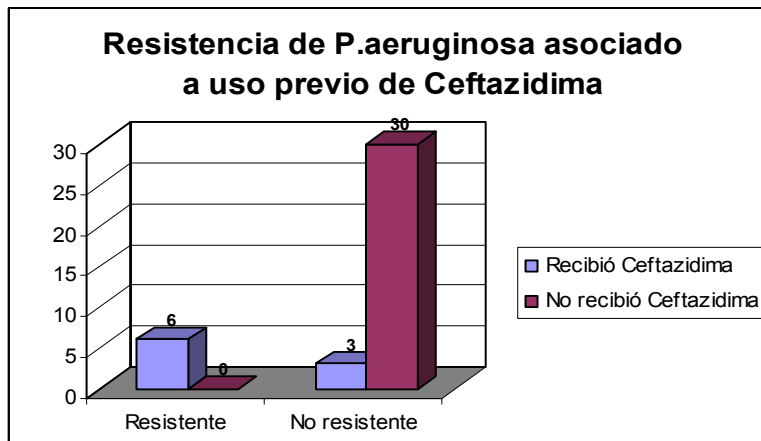


Cuadro 16. *Pseudomona aeruginosa*/ Cefotaxidima

	Resistente	No resistente	Total
Recibió Cefotaxidima	6	3	9
No recibió Cefotaxidima	0	30	30
Total	6	33	39

$p < 0.001$, Chi cuadrado con la corrección de Fisher.

Gráfica 16. *Pseudomona aeruginosa*/ceftazidima

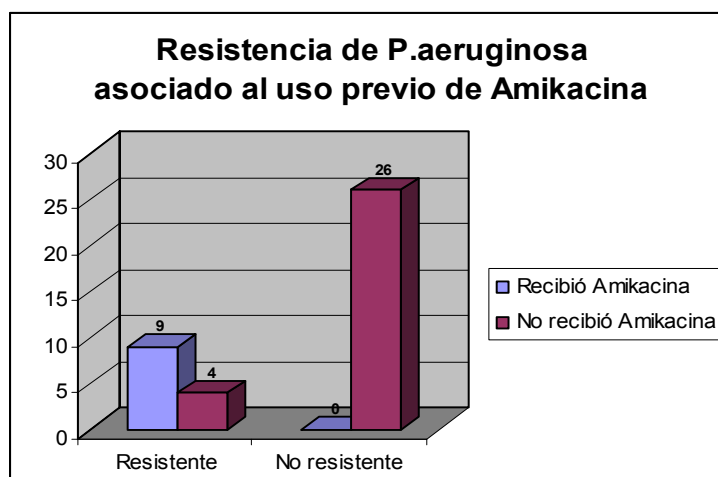


Cuadro 17. *Pseudomona aeruginosa*/Amikacina

	Resistente	No resistente	Total
Recibió Amikacina	9	0	9
No recibió Amikacina	4	26	30
Total	13	26	39

$p < 0.001$, Chi cuadrado con la corrección de Fisher.

Gráfica 17. *Pseudomona aeruginosa*/Amikacina



La resistencia de *Klebsiella*, *E. coli* y *Enterobacter* no se asoció significativamente a tratamiento previo con antibióticos. (ANEXOS)

DISCUSION

Las muestras de aspirado bronquial fueron las más solicitadas para estudio en la UCI del hospital, dada la condición de la mayoría de pacientes quienes se encuentran dependientes de ventiladores mecánicos, estudios realizados en Europa reportan resultados similares dada la condición del paciente.²⁷ De las 167 muestras positivas, 61 corresponden a secreción bronquial, 38 fueron sangre, 33 puntas de catéter, 25 fueron orina, 10 otros tipos de muestras.

En 89 cultivos positivos se aisló enterobacterias , de las cuales 31.4% correspondían a muestras de sangre, 27.2% a punta de catéter, 24.7% a muestras de orina, correspondiendo al restante muestras de secreción bronquial, secreción de herida y líquido pleural.

La enterobacteria más frecuentemente aislada fue la *P. aeruginosa* 43.8% en muestras de sangre, secreción bronquial, punta de catéter y orina es más alta comparado con estudios realizados en Colombia donde este patógeno se aísla en las UCIs en un 39.6%²⁶. La *Klebsiella* se aisló en un 33.7% y mayormente en cultivos de punta de catéter. La *E. coli* se aisló mayormente en muestras de orina tal como se describe en otros estudios realizados.^{4,35,38,39}

Al comparar los patrones de resistencia de la *P. aeruginosa* con otros estudios, vemos en general una mayor resistencia a gentamicina 46%, amikacina 33.3%, ciprofloxacino 46 % e incluso la resistencia a imipenem es alta 33.3%. La *P. aeruginosa* es un patógeno oportunista en la UCI, tiene un riesgo de resistencia alto como hemos podido ver, según estudios realizados en Europa la resistencia a imipenem se ha incrementado

de un 24.5 a 41.3%.²⁴ Los carbapenems inducen a una resistencia mucho más rápida que otra clase de antibióticos, presumiblemente por múltiples mecanismos tales como la pérdida de un canal de porina y la adquisición de metalo B –lactamasa.²⁵ .

Encontramos sólo un 2.6% de resistencia a cefoperazona, cefalosporina de tercera generación con buena actividad contra *Pseudomonas*.³⁶

El patrón de resistencia para la *Klebsiella spp.* es aún mayor y sobretodo para cefalosporinas de tercera generación, llegando a 80% para la ceftriaxona, 76.6% para la ceftazidima, el cual es productor de betalactamasas de espectro extendido, llegando a un 73% en las UCIs de Europa y 62% en Brasil,³¹ en USA y Mexico es detectado más raramente.²⁸ En un estudio por Fridkin *et al.* realizado en UCIs en USA en 1996-1997 sólo 3.7% de *K. pneumoniae* fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación ²⁹

Para el caso de la *Klebsiella* aislada en las muestras de orina se observa una resistencia a Ac. Nalidixico de 28.5%, medicamento que se ha dejado de usar por la aparición de nuevos antibióticos de mayor eficacia que ahora tienen mayor porcentaje de resistencia como el ciprofloxacino 36.6% en este trabajo y 32 y 57% de resistencia en otros trabajos realizados en Perú. ^{4,10,11}

Las *Enterobacter* aisladas tienen una resistencia muy alta que llega al 100% para las cefalosporinas de primera generación como cefalotina, 50% de resistencia a la cefuroxima y ceftriaxona al igual que para el cotrimoxazol, la resistencia al cotrimoxazol en relación a nuevos antibióticos observado en los últimos años ha disminuído y puede deberse a que el uso de esta droga en las UCIs también ha descendido.²⁷

Al analizar los porcentajes de resistencia de la *E. coli* se ha encontrado que es mucho mayor que el resto de enterobacterias, es así que llegamos hasta un 100% de resistencia para la cefuroxima y ceftriaxona, 75% a la gentamicina y 83.3% al ciprofloxacino, a diferencia de estudios realizados en Rusia y Sweden donde la resistencia a Quinolonas es menor del 2%³⁰

En cuanto al uso de antibiótico previo al estudio microbiológico se obtuvo que el 45.5%, es decir 76 pacientes de las 167 muestras positivas ya recibían terapia antibiótica. Según estudios realizados, en muchas UCIs el uso de droga antimicrobiana es empírica o en algunos aún se utiliza como profiláctico.^{27,37}

El uso empírico o de manera profiláctica de los antibióticos incrementa la resistencia a los mismos.²⁷ Burke *et al* mediante un estudio demostró que la decisión para la prescripción de antibióticos haciendo uso de la tecnología moderna estabilizaba la resistencia bacteriana en la UCI.³² Para que una prescripción antimicrobiana pueda ser efectiva es mandatorio saber el organismo usualmente reportado en la UCI y su susceptibilidad a los agentes antimicrobianos.³⁷

La administración antibiótica se dio en combinación doble siguiendo protocolos establecidos en el servicio, los más utilizados fueron ceftazidima/amikacina, ceftriaxona/clindamicina e imipenem/vancomicina, esta última por la frecuencia del aislamiento en general del estafilococo en la UCI.

El patógeno más frecuentemente aislado en los pacientes que recibieron terapia antimicrobiana previa fue la *Pseudomona aeruginosa*, cuya resistencia al imipenem, ceftazidima y amikacina guarda una relación significativa con el uso previo del antimicrobiano respectivo. Estos resultados también se han reportado en estudios realizados en Europa , las que sugieren una relación directa.^{27,38,40}

En nuestro hospital la resistencia de la *Klebsiella*, *E. coli* y *Enterobacter* no se asoció significativamente al tratamiento previo con antibiótico a diferencia de muchos otros estudios en USA, Europa donde la resistencia antimicrobiana guarda una relación significativa con la exposición previa a agentes antimicrobianos^{2,8,27,33,39,40}

CONCLUSIONES

- Las muestras que mayormente solicitaron para su estudio microbiológico de los pacientes de la UCI fueron las de secreción bronquial.
- El microorganismo que con mayor frecuencia se aisló fue el *Estafilococo Aureus* seguido de las enterobacterias.
- Las enterobacterias que se aislaron en su mayoría provenían de las muestras de sangre 31.4% (hemocultivos).
- Las enterobacterias más frecuentemente aisladas fueron, la *Pseudomona aeruginosa* 43.8%, *klebsiella spp.* 33.7%, *E.coli* 13.4%
- La *P.aeruginosa* se aisló con mayor frecuencia en Hemocultivos, la *klebsiella spp.* en cultivo de punta de catéter y la *E. coli* en muestras de orina.
- En general las enterobacterias mostraron una alta resistencia a las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, asimismo a los aminoglucosidos y quinolonas.
- La *E.coli* mostró una alta resistencia a las cefalosporinas de segunda y tercera generación llegando al 100%

- Se encontró una resistencia de la *Pseudomona aeruginosa* a imipenem de 33.3% y 46% al ciprofloxacino.

- La *klebsiella* al igual que en otros estudios mostró mayor resistencia a las cefosporinas .

- El 48.3% de los pacientes en los que se aisló una enterobacteria recibía tratamiento antibiótico previo a la solicitud del cultivo.

- La resistencia de la *Pseudomona aeruginosa* guarda una relación significativa al uso previo de imipenem, ceftazidima, amikacina.

- La cefoperazona continua siendo la cefalosporina de tercera generación con buena actividad contra la *Pseudomona*

- La resistencia de la Klebsiella, E.coli y Enterobacter no se asocia significativamente a la exposición previa a agentes antimicrobianos.

- Existe una multidrogo resistencia de las enterobacterias muy significativa en la UCI del Hospital Dos de Mayo.

RECOMENDACIONES

- Es necesario que el servicio de Microbiología realice una vigilancia permanente de la resistencia a los antimicrobianos el cual debería ser informado al comité de infecciones intrahospitalarias para las medidas respectivas

- Se debe enfatizar las funciones del Comité de Control de Infecciones, como vigilar la epidemiología de las enfermedades infecciosas, identificar brotes e implementar medidas de control efectivas

- El comité farmacológico, basándose en los patrones de resistencia encontrados, reportes de prescripción previa de antibióticos y costo efectividad debe actualizar a los prescriptores en el uso racional de los antibióticos.

- Se debería realizar un estudio detallado de la resistencia del *Estafilococo aureus* y su frecuencia en la UCI asociado a otros factores.

BIBLIOGRAFIA

1. García Altez A.; Jovell A.J.. Aymerich M. 1999.”Análisis socioeconómico de las resistencias a los antibióticos”. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 17 Sup 2: 27-31.
2. Dieckhaus Kevin D. and Brian W. Cooper. Infection control concepts in critical care. Critical Care Clinics 1998; 14: 55-70
3. G. Murray. Microbiología Médica. Cuarta Ed. 2002
4. Sidney M. Finegold, Ellen Jo Baron. Diagnóstico Microbiológico. Octava Ed.2004.Editorial Panamericana.
5. National Commitee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Ninth Informational Supplement M100-S9 1999
6. Br. Jessica M. Avellaneda M., Br. Eunice Pecho G.; “Estudio de la resistencia a los antimicrobianos en el Centro Médico Naval de enero a diciembre del 2000”. Tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico.2002
7. Ruiz Diaz Jorge; “Patron de resistencia y Sensibilidad antimicrobiana de germenés en UCI – Hospital Guillermo Almenara I.” 1999.

8. Ascencio Obregon G., Ruiz Diaz E., “Resistencia y Sensibilidad Antimicrobiana en el servicio de cuidados Intermedios del departamento de cuidados criticos del Hospital Guillermo Almenara- Es Salud. Federación Panamericana e Iberica de sociedades de medicina critica y Terapia intensiva. Disponible en : www.infomedonline.com.ve/flpimcti/cri23art2.pdf (2000)
9. Contreras Munares A.M.; Prevalencia de Gérmenes Patógenos más frecuentes en infecciones del Tracto Respiratorio y su susceptibilidad Antimicrobiana en el HCFAP desde 1995 hasta 1997. Trabajo de Investigación para optar el título de Especialista en Patología Clínica. Unidad de Postgrado. Facultad de Medicina. Universidad mayor de San Marcos. Julio 2000
10. Hinojosa Linares W., Salazar R., Gamero F. Sensibilidad de Escherichia coli a los antibioticos. Rev. Farmacol Terap Vol 4 N| 1-2. Lima, Perú. 1994
11. Linares Chacon H.D., Variación de la sensibilidad antimicrobiana en Urocultivos positivos a Escherichia coli en infecciones del tracto urinario. Trabajo de Investigación para optar el título de especialista en Patología Clínica. Unidad de Post Grado. Facultad de Medicina San Fernando. Universidad Mayor de San Marcos. Lima. Perú 1999.
12. Farreras-Rozman: Medicina Interna. Edición CD-ROM, España 2000.
13. Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. N Engl J Med 1966; 335:

1445-53.

14. File TM Jr. Overview of resistance in the 1990s. *Chest* 1999; 115: 3S-8S.

15. Ibrahim EH, Ward S, Shermant G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117: 1434-42

16. Resistencia bacteriana, supervivencia del más apto, *Iladiba*, vol. XII, septiembre, 1998.

17. Sussmann O. Apuntes de resistencia bacteriana, inédito, 2001.

18. Burke A. Antibiotic Resistance. *Medical Clinic of North America* 84(6):November, 2000.

19. Trexler M. *et cols. Antibacterial therapy. Principles of selection and use of antibacterial agent.* *Infectious Disease clinic of North America*, June 2000;14(2).

20. Jorgensen J.H. *Laboratory Issues in the Detection and Reporting of Antibacterial Resistance.* *Infectious Disease Clinics of North America*, 1997; 11(4):785-802.

21. Faherty JP, Weinstein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive-care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 236-48.

22. Jorgenser J. *et cols. Antimicrobial Susceptibility testing. Special needs for*

Fastidious organism and difficult-to-detect resistance mechanisms. Clinical Infectious diseases; 2000; 30:799-808.

23. Ferraro, M.; Craig, W. y otros (Enero de 1999) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Ninth Informational Supplement; Vol 19, N° 1 NCCLS

24. B. Allegranzi, R. Luzzati, A. Luzzani, F. Girardini, L. Antozzi, R. Raiteri. Impact of antibiotic changes in empirical therapy on antimicrobial resistance in intensive care unit-acquired infections. Journal of Hospital Infection (2002)52, 136-140.

25. Livermore DM. Acquired carbapenemases. Antimicrob Chemother 1997; 39: 673-676

26. Eduardo León Jaramillo V., M.D. Resistencia Bacteriana a los antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Caldas, 1992-1994.

27. Seetharaman Hariharan, MD, Srikrishna B. Nanduri, MD, Harley S. L. Moseley, FFARCS, Kumar Y. Arete, MD, y Armes Jonnalagadda, MS. Spectrum of microbes and antimicrobial resistance in surgical intensive care unit, Barbados. Am J Infect Control 2003;31:280-7.

28. Pfaller MA, Jones RN. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) results from the Americas: resistance implications in the treatment of serious

- infections. MYSTIC Study Group (Americas). *J Antimicrob Chemother* 2000;46 (Suppl. T2);25-37
29. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE Phase 2. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 245-252.
30. H. Hamberger, D. Diekema, A. Fluit, R. Jones, M. Struelens, R. Spencer.; “Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs”. *Journal of Hospital Infection* (2001),48:161-176
31. Jan Patzer, Danuta Dzierzanowska, Philip Turner.; “Susceptibility patterns of Gram-negative bacteria from a Polish intensive care unit, 1997-2000”. *International Journal of antimicrobial Agents* 19 (2002) 431 –434.
32. Burke JP, Pestotnik SL. Antibiotic use and microbial resistance in intensive care units: impact of computer-assisted decision support. *J Antimicrob Chemother* 1999; 11:530-535.
33. Paramythiotou E, Lucet J-C, Timsit J-F, Vanjak D, Paugam-Burtz C, Trouillet J-L, Belloc S, Kassis N, Karabinis A, Andremont A. *Clin Infect Dis* 2004; 38:670-7
34. Ibáñez Pereja, Enrique Resistencia Bacteriana a los Antibióticos. Curso de Microbiología General. Universidad de Granada. España. Agosto 1998.

35. Angeles, G; Rodríguez I; Villarán R; Manrique L; Seas C; Gotuzzo E. (abril del 2000) Antimicrobial Resistance Patterns in Uropathogens at an University General Hospital in Lima Perú. 9TH Internacional Congreso on Infectious Diseases, Abstracts. Internacional Society for Infectious Diseases. Buenos Aires, Argentina.
36. Alfred Goodman Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Octava Ed. Editorial Panamericana.
37. Lawrence RR. Contemporary issues with bacterial infections in the intensive care unit. Surg Clin North Am 2000;80:2118-24.
38. Chris Gentry, PharmD; Dayl J. Flournoy, PhD; Richard Reinert, MBA. Analysis of antimicrobial resistance among gram-negative bacilli and antimicrobial use in intensive care unit patients for 5 years in a Veterans Affairs medical center. Am J Infect Control 2002;30:411-6.
39. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. Ann Intern Med 1991;115:585-90.
40. Meyer KS, Urban C. Eagen JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of Klebsiella infection resistant to late-generation cephalosporins. Ann Intern Med 1993;119:353-8

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

FICHA N°.....

1. TIPO DE MUESTRA:

- | | | | |
|---------------------|-----|-------------------------|-----|
| Líquido Pleural | () | LCR | () |
| Líquido Peritoneal | () | Secreción vaginal | () |
| Líquido pericardico | () | Secreción bronquial | () |
| Líquido ascítico | () | Secreción faríngea | () |
| Orina | () | Punta de catéter | () |
| Sangre | () | Otros(especificar)..... | |
| Secreción de herida | () | | |

2. GERMEN AISLADO:

Enterobacterias

1. E. Coli
2. Klebsiella
3. H. Influenza
4. Pseudomona
5. Acinetobacter
6. Citrobacter
7. Enterobacter
8. Otros (especificar)

Gram Positivos

9. Estafilococo aureus
10. Estreptococo neumoniae
11. Estreptococo sp
12. Enterococo sp

Colocar en los cuadrantes el/los números correspondientes al germen aislado

--	--	--

3. SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIÓTICA:

Sensible = 1 Intermedio = 2 Resistente = 3

Cefalotina () Cefoxitina ()

Ampicilina/Sulbactan()	Aztreonam ()
Cefuroxima ()	Ceftazidima ()
Ceftriaxona ()	Cefixima ()
Gentamicina ()	Cefoperazona ()
Amikacina ()	Cefepime ()
Ac. Nalidixico ()	Imipenem ()
Norfloxacino ()	Cloranfenicol ()
Ciprofloxacino ()	Ofloxacina ()
Cotrimoxazol ()	Tetraciclina ()
Nitrofurantoina ()	Vancomicina ()
Rifampicina ()	Eritromicina ()
Teicoplamina ()	Clindamicina ()

4. ANTIBIOTICOTERAPIA UTILIZADA EN UCI:

- | | | |
|------------------------|------------------|---------------------|
| 1.Cefalotina | 10.Cefoxitina | 19. Cotrimoxazol |
| 2.Ampicilina/Sulbactan | 11.Aztreonam | 20. Nitrofurantoina |
| 3.Cefuroxima | 12.Ceftazidima | 21. Rifampicina |
| 4.Ceftriaxona | 13.Cefixima | 22. Tetraciclina |
| 5.Gentamicina | 14.Cefoperazona | 23. Vancomicina |
| 6.Amikacina | 15.Cefepime | 24. Eritromicina |
| 7.Ac. Nalidixico | 16.Imipenem | 25. Teicoplamina |
| 8.Norfloxacino | 17.Cloranfenicol | 26. Clindamicina |
| 9.Ciprofloxacino | 18.Ofloxacina | |

Número que corresponde al antibiótico utilizado:

--	--	--	--	--

La relación de la resistencia de la *Klebsiella* a la terapia antibiótica previa no fue significativa ($p > 0.005$). Con los datos obtenidos para la *E.coli* y *el enterobacter* no se ha podido elaborar los respectivos cuadros, considerándose igualmente no significativa en esta relación.

Klebsiella

	Resistente	No resistente	Total
Recibió Ceftriaxona	5	0	5
No recibió Ceftriaxona	19	6	25
Total	24	6	30

$p = 0.55$, Chi cuadrado con la corrección de Fisher.

Klebsiella

	Resistente	No resistente	Total
Recibió Imipenem	2	0	2
No recibió Imipenem	8	20	28
Total	10	20	30

$p = 0.22$, Chi cuadrado con la corrección de Fisher.

Klebsiella

	Resistente	No resistente	Total
Recibió Amikacina	7	0	7
No recibió Amikacina	10	13	23
Total	17	13	30

$p = 0.12$, Chi cuadrado con la corrección de Fisher.