

**RESISTENCIA BACTERIANA EN PACIENTES INFECTADOS EN LA UNIDAD
DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA
HERNANDO MONCALEANO DEL PRIMERO DE MAYO DE 2003 AL TREINTA
DE ABRIL DE 2004**

**IRMA SUSANA BERMUDEZ ACOSTA
PEDRO MARIA ZUÑIGA CAMACHO
ORLANDO MOSQUERA VILLARREAL**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA
NEIVA
FEBRERO DE 2005**

**RESISTENCIA BACTERIANA EN PACIENTES INFECTADOS EN LA UNIDAD
DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA
HERNANDO MONCALEANO DEL PRIMERO DE MAYO DE 2003 AL TREINTA
DE ABRIL DE 2004**

**IRMA SUSANA BERMUDEZ ACOSTA
PEDRO MARIA ZUÑIGA CAMACHO
ORLANDO MOSQUERA VILLARREAL**

Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar al título de
Especialista en Epidemiología

**Directora De Tesis:
DOLLY CASTRO BETANCOURT
Magíster en Epidemiología.**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA
NEIVA
FEBRERO DE 2005**

NOTA DE ACEPTACIÓN

Jurado

Jurado

Neiva, Febrero de 2005

DEDICATORIA

A nuestros padres, hermanos, esposo, esposas e hijos Por el apoyo y sacrificio.

A nuestros docentes por su paciencia y dedicación

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. PROBLEMA	15
2. JUSTIFICACIÓN	17
3. OBJETIVOS	19
3.1 GENERAL	19
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
4. MARCO TEORICO	20
4.1 ANTECEDENTES	20
4.1.1. Flora bacteriana mas comúnmente encontrada	22
4.2 FACTORES ASOCIADOS CON EL AUMENTO DE LA RESISTENCIA BACTERIANA	24
4.2.1. La automedicación.	26
4.2.2 El incumplimiento.	26
4.2.3 Uso incrementado.	27
4.2.4 Estancias hospitalarias prolongadas.	27
4.2.5 Pacientes con padecimientos graves.	27
4.2.6 Estados inmunológicos deprimidos.	27
4.2.7 Aumento del uso de procedimientos invasivos.	27
4.2.8 Ausencia de comités de infecciones.	27
4.2.9 Transferencia interhospitalares de pacientes colonizados.	27
4.2.10 Uso indiscriminado de antibióticos en animales que son sacrificados para consumo humano.	27
4.2.11 Viajes internacionales.	28
4.3 RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS	29
4.3.1 Resistencia ambiental.	29
4.3.2 Resistencia natural o intrínseca.	29
4.3.3 Resistencia adquirida.	29
4.3.3.1 Cambios microevolutivos.	29
4.3.3.2 Cambios macroevolutivos.	30
4.3.3.3 Adquisición de ADN exógeno.	30
4.4. MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS	30
4.4.1 Inactivación enzimática.	30
4.4.2 Degradación y modificación enzimática.	34
4.4.3 Alteración del paso antimicrobiano y alteración en la captación.	35
4.4.3.1 Alteración de las Porinas.	35
4.4.3.2 Bombas de eflujo.	35
4.4.4 Alteraciones del blanco del antibiótico.	36
5. DISEÑO METODOLOGICO	37
5.1 TIPO DE ESTUDIO	37

5.2 AREA DE ESTUDIO	37
5.3 POBLACION Y MUESTRA	37
5.4 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS	37
5.5 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO	39
5.6 ANÁLISIS DE RESULTADOS	39
5.7 ASPECTOS ETICOS	39
6. ANALISIS DE RESULTADOS	40
6.1 DESCRIPCION DE RESULTADOS	40
6.1.1 Frecuencias bacterianas..	40
6.1.2 Microorganismos de acuerdo al tipo de muestras	41
6.1.3 Sensibilidad a los antibióticos de los microorganismos aislados	41
6.1.4 CMI de las bacterias más frecuentemente aisladas.	45
6.1.5 TENDENCIAS	56
8. DISCUSIÓN	57
8. CONCLUSIONES	62
9. RECOMENDACIÓN	64
BIBLIOGRAFÍA	65

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Bacterias gramnegativas aisladas.	40
Tabla 2. Bacterias grampositivas aisladas.	41
Tabla 3. Microorganismos de acuerdo al tipo de muestra.	41
Tabla 4. Sensibilidad grampositivas.	42
Tabla 5. Porcentaje de sensibilidad de los gramnegativos	45
Tabla 6. CMI de <i>Pseudomona aeruginosa</i>	46
Tabla 7. CMI de <i>Escherichia coli</i>	48
Tabla 8. CMI de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	50
Tabla 9. CMI de <i>Acinetobacter baumannii</i>	52
Tabla 10. CMI de <i>Staphylococcus aureus</i>	54
Tabla 11. Tendencias.	56

LISTA DE GRÁFICOS

	Pág
Gráfica 1. Frecuencia de microorganismos según la coloración Gram.	40
Gráfica 2. Sensibilidad de <i>Staphylococcus aureus</i>	42
Gráfica 3. Sensibilidad <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	43
Gráfica 4. Sensibilidad <i>Acinetobacter baumannii</i>	43
Gráfica 5. Sensibilidad <i>Pseudomona aeruginosa</i>	43
Gráfica 6. Sensibilidad <i>Klebsiella Pneumoniae</i>	44
Gráfica 7. Sensibilidad <i>Escherichia coli</i>	44
Gráfica 8. CMI de <i>Pseudomona aeruginosa</i>	47
Gráfica 9. CMI de <i>Escherichia coli</i> a diferentes antibióticos ensayados.	49
Gráfica 10. CMI de <i>Klebsiella pneumoniae</i> a diferentes antibióticos ensayados.	50
Gráfica 11. CMI de <i>Acinetobacter baumannii</i> a diferentes antibióti. ensayados.	51
Gráfica 12. CMI de <i>Staphylococcus aureus</i> a diferentes antibióic. ensayados	55

RESUMEN

Entre el 1 de mayo de 2003 y el 30 de Abril de 2004, se analizó el comportamiento de los microorganismos más frecuentes hallados, en la Unidad de Cuidados intensivos (UCI) del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP), su sensibilidad, resistencia a los antibióticos según los antibiogramas realizados en el laboratorio clínico de este hospital y el tipo de muestra analizado. Las bacterias gramnegativas fueron predominantes. *Pseudomona aeruginosa* fue el germen más aislado con un 19 % y el segundo en presentar alta resistencia antimicrobiana. La muestra mas solicitada fue la de catéter central en donde la *Klebsiella pneumoniae* fue la bacteria aislada en mayor proporción. *Acinetobacter baumannii* fue la bacteria mas resistente a los antimicrobianos ensayados mientras que la mas sensible fue *E. coli*. El antibiótico que presentó mayor resistencia fue la Ampicilina y no mejora su sensibilidad cuando se agregan a ella inhibidores enzimáticos, mientras que si lo hacen cuando se usa la Amoxicilina más el Ácido Clavulánico. Las bacterias gramnegativas responden bien al Imipenem y el Meropenem pero la Concentración Mínima Inhibitoria se acerca al punto de corte. La *Pseudomona* y el *Acinetobacter* han desarrollado resistencia a los Carbapénems.

Respecto a los grampositivos, el germen más encontrado fue el *Staphylococcus aureus* en una proporción de 13 % y es preocupante la escasa sensibilidad a los antibióticos ensayados.

Los datos fueron obtenidos del VITEK Systems 595 Mo. 63042, del laboratorio clínico del HUNHMP y el proceso estadístico se hizo por el WHONET.

ABSTRACT

Between May 1 2003 and April 30 of 2004, the behavior of the microorganisms was analyzed agreement its frequent found, in the Unit of intensive Care (ICU) of the University Hospital of Neiva Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP), the sensibility, resistance to the antibiotics according to the antibiogramas carried out in the clinical laboratory of this hospital and the analyzed sample type. The bacterias Gram - negatives were predominant. *Pseudomona aeruginosa* was the more isolated germ with 19% and the second in presenting high resistance antimicrobiana. The sample more requested was of central catheter where the *Klebsiella pneumoniae* was the bacteria isolated in more proportion. *Acinetobacter baumannii* was the bacteria more resistant to the assay antimicrobianos while the more sensitive it was *E. coli*. The antibiotic that presented bigger resistance was the Ampicilina and it doesn't improve its sensibility when they are added her enzymatic inhibitors, while if they make it when the more Amoxicilina plus Clavulánico is used. The Gram-negative bacterias respond to the Imipenem and the Meropenem but the Minimum Concentration well Inhibitoria he/she comes closer to the court point. The *Pseudomona* and the *Acinetobacter* have developed resistance to the Carbapénems.

Regarding the gram-positive ones, the most opposing germ was the *Staphylococcus aureus* in a proportion of 13% and it is preocupante the scarce sensibility to the assay antibiotics.

The data were obtained of the VITEK Systems 595 Mo. 63042, of the clinical laboratory of the HUNHMP and the statistical process was made by the WHONET.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas eran a principios del siglo XX las principales causas de morbilidad y mortalidad de la población humana. La aparición de vacunas y de medicamentos antimicrobianos efectivos determinó la disminución de su importancia, sobre todo después de la segunda guerra mundial. Sin embargo, el incorrecto o excesivo empleo de los antibióticos y un incremento de la incidencia de ciertas enfermedades infecciosas, especialmente en los países en desarrollo en las últimas décadas del siglo XX tuvieron como resultado la emergencia de la resistencia bacteriana a esos medicamentos. También enfermedades infecciosas causadas por bacterias de patologías leves se convirtieron en graves al combinarse con situaciones de inmunodepresión por tratamientos u otras enfermedades concomitantes como enfermedades virales tal es el caso del HIV/ SIDA.

Otro factor que incrementó el uso de los antibióticos y por tanto el riesgo de aumentar los mecanismos de resistencia bacteriana fue cuando en los hospitales se destinaron diferentes tipos de antibióticos a la prevención contra posibles infecciones quirúrgicas, y ello podría relacionarse con la alta frecuencia relativa de infecciones intrahospitalarias debidas a gérmenes mono y multiresistentes, cuyas primeras víctimas son los pacientes internos inmunocomprometidos y ancianos. Estas infecciones adquiridas en el hospital también aumentaron los costos de la atención de la salud.

Debido a las razones descritas anteriormente el tema de la resistencia bacteriana adquiere relevancia a nivel mundial, y es necesario que se unan esfuerzos a nivel nacional y local en pro de disminuir o frenar los mecanismos de la resistencia bacteriana, a través de: investigaciones que lleven a conocer nuestra situación real local. Es necesario conocer cuales son las bacterias predominantes en nuestro medio, cual es su resistencia y sensibilidad, que mecanismos se están desarrollando y proceder a implementar guías clínicas de manejo actualizadas de infecciones que funcionen en nuestro medio.

Los sitios donde más se encuentran bacterias resistentes son los hospitales que es donde más usan antibióticos y hay más congregación bacteriana.

Previas revisiones respecto a este tema citan que del 50 al 60 % de más de dos millones de infecciones hospitalarias en Estados Unidos por año, son causadas por bacterias resistentes a antimicrobianos¹ originando mas de 77.000 muertes al año y el costo del cuidado de la enfermedad es de 5 a 30 billones de dólares de acuerdo a las estadísticas del departamento de servicios humanos en salud de los Estados Unidos².

Una de las áreas donde más se presenta mortalidad por resistencia bacteriana es la Unidad

¹ JONES, RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens, trends over the past few years. Chest 2001. p. 119: 397S-404S

² WEINSTEIN, RA. Nosocomial infections update. Emerg Infect Dis. 1998. p. 4:416-420

de Cuidados Intensivos debido a que los pacientes que habitualmente son tratados allí tienen las características necesarias para ser colonizados por bacterias oportunistas como son: estar inmunosuprimidos, que se le haya realizado procedimientos invasivos, herida abierta, largas estancias de hospitalización y uso de ventiladores mecánicos.

Por esta razón en este estudio se escogió la UCI del Hospital Universitario Hernando Moncaleano como servicio a analizar. Se realizó un estudio de prevalencia de corte transversal en un periodo comprendido entre el primero de Mayo de 2003 al 30 de Abril del 2004. Donde se estudiaron los cultivos positivos de las muestras solicitadas en la UCI durante el periodo en estudio. Se usó el archivo del Vitex (Analizador automatizado de microbiología) para obtener la información y el programa del Whonet para procesar y analizar los datos.

Se analizaron las frecuencias de las bacterias identificadas, se describió el tipo de muestra de la cual fue aislada la bacteria, se describió la resistencia y sensibilidad de los microorganismos aislados teniendo en cuenta la concentración mínima inhibitoria donde cada microorganismo inhibió su crecimiento y el punto de corte fijado.

Se sacaron conclusiones analizando los resultados, se hicieron comparaciones con estudios similares en la discusión y se dieron recomendaciones.

Se espera que estos resultados sean una herramienta más en los comités de infecciosas de los hospitales para que continúen con la vigilancia de la resistencia antimicrobiana con el fin de hacer del uso adecuado de antibióticos una realidad.

1. PROBLEMA

Desde 1928 con el descubrimiento de la Penicilina por Alexander Fleming se dio a la humanidad un arma que sería sin duda el compañero infalible del desarrollo de la lucha por la vida. Por un lado el hombre encontraba una forma sencilla de acabar con las enfermedades bacterianas y parecía que el problema estaba arreglado, pasaron unos pocos años y las bacterias empezaron a desarrollar diferentes mecanismos para perpetuar su especie hasta el punto que en ocasiones el ser humano se ha visto seriamente amenazado e impotente para ganar una batalla que a todas luces parece perdida.

Uno de los problemas preocupantes en los centros hospitalarios, y dentro de estos en las unidades de cuidados y tratamiento intensivo, es la resistencia que han adquirido las cepas bacterianas que se han hecho y se siguen haciendo inmunes a los tratamientos con antibióticos, de manera que ello ha obligado a disponer de renovados agentes antibacterianos³.

La causa más frecuente de la resistencia bacteriana es el uso indiscriminado de los antibióticos por falta de conocimiento del personal sanitario, quienes no están conscientes de los alcances que tiene la resistencia a los antibióticos. La presencia creciente del virus de la inmunodeficiencia adquirida humana (VIH), hace que las infecciones intrahospitalarias cada día sean más frecuentes y la resistencia bacteriana más difícil de controlar.

Vivimos en época de globalización no solo económica sino de enfermedades infecciosas, los continuos viajes y el comercio entre diferentes regiones permiten el intercambio de bacterias con diferente información genética para la resistencia bacteriana. En la actualidad se calcula que aproximadamente el 40 % de todos los pacientes hospitalizados reciben tratamiento con antimicrobianos, por lo que en las últimas décadas se han obtenido numerosos compuestos de esta índole, los que resultan de utilidad incuestionable, sin embargo, su amplio uso fomenta el aumento de la resistencia de los gérmenes, lo que crea una necesidad cada vez mayor de nuevos fármacos, y se encarece el tratamiento.^{4 5} En este sentido, resulta imprescindible para nuestro trabajo diario, conocer los criterios farmacológicos y microbiológicos que permitan el uso más racional de estos compuestos.

PREGUNTA

¿Cuál es el perfil de resistencia bacteriana en infecciones de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo, en el periodo comprendido entre el 1° de mayo de 2003 y 30 de abril de 2004?

³ WATSON DA y BOGAERT D. What is behind antibiotic resistance? *Laboratory Medicine*, 1997. 28: p. 324-327.

⁴ JONES RN. Resistance patterns Among Nosocomial Pathogens. Trends Over the past Few Years *Chest*, 2001. p. 119(2):S397-404S

⁵ JONES NR. Incidencia global, tipos y detección de Betalactamasas de Espectro Extendido. *Infect. Disease in Clinical Practice* 2000. p. 3-6

2. JUSTIFICACIÓN

Seleccionar el antibiótico apropiado ya no es un proceso simple, debido al aumento de la resistencia bacteriana y por el intimidante número de antibióticos de amplio espectro disponibles en el mercado.

Para optimizar el tratamiento de pacientes con enfermedades infecciosas bacterianas los médicos deben conocer las limitaciones de cada antibiótico, qué patógeno está involucrado en la infección y cual es el mecanismo de resistencia.

Por tal motivo es necesario empezar por determinar la resistencia bacteriana en las diferentes áreas de los hospitales, para formular correctivos dentro del sistema de salud en comités de infecciones, en la red de laboratorios, en los comités de vigilancia epidemiológica y en los sistemas de educación. Teniendo en cuenta que la Unidad de Cuidados Intensivos para adultos, es un lugar crítico dentro del hospital, hemos decidido desarrollar este estudio en esta área.

Describir el comportamiento de las bacterias frente a los antibióticos usados en el medio, es una tarea apremiante puesto que esto redundaría en el costo total de la enfermedad teniendo en cuenta la menor estancia hospitalaria, usar el fármaco indicado con precisión en términos de costo-efectividad y lo más importante menor exposición a bacterias intrahospitalarias con historia de resistencia conocida.

Los procedimientos médicos propios de la unidad de cuidados intensivos como la cateterización, el uso de sondas y la ventilación mecánica, que se convierten en la vía de entrada a los microorganismos, el uso profiláctico de antimicrobianos de amplio espectro e inmunosupresores y quimioterápicos se pueden considerar factores importantes predisponentes de infecciones intrahospitalarias y resistencia bacteriana.

Conocer la resistencia a los antibióticos de bacterias aisladas de pacientes de la UCI adultos es importante para poder valorar el papel que juegan en la mortalidad, en la estancia hospitalaria y en el costo del proceso hospitalario y así poder aplicar los correctivos.

Por tanto se hace necesario la continua vigilancia de las unidades de cuidados intensivos así como la realización de estudios similares al presente en esta área.

Este estudio aporta a la comunidad científica local, regional, nacional e internacional información sobre la situación de la UCI en el hospital regional acerca de las bacterias más comúnmente presentes, de acuerdo al sitio de infección, la resistencia y sensibilidad de estas bacterias frente a los antibióticos comúnmente ensayados *in vitro*, para agregar información a la ya recolectada en otras ciudades y a los estudios existentes que enfatizan el problema de la resistencia y son necesarios para la elaboración de guías para el uso de antimicrobianos empíricamente, conociendo los patógenos y patrones de resistencia local,

regional y global. Tales prácticas requieren interacción estrecha entre el laboratorio clínico de microbiología, el servicio de atención farmacéutica y el prescriptor.

Este estudio también pretende aportar información a los sistemas de vigilancia de resistencia a antimicrobianos como: **Alexander Project or NetWork, EARSS, ICARE (CDC-NNIS), MYSTIC programme, PROTEKT, SENTRY, Antimicrobial Surveillance Program**, y **TSN** que han sido establecidos por la industria farmacéutica o por agencias gubernamentales⁶

⁶ JONES, RN y MASTERTON. R. Determining the value of antimicrobial surveillance programs. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001. p. 41:171-175

3. OBJETIVOS

3.1 GENERAL

Determinar la resistencia de las bacterias aisladas en la UCI del hospital Universitario de Neiva de pacientes infectados, en el periodo comprendido entre primero de mayo de 2003 y 30 de abril de 2004, con el fin de presentar alternativas en el uso de antimicrobianos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las especies de las bacterias encontradas en las infecciones de pacientes adultos hospitalizados en la UCI en el HUN desde el 1 de Mayo de 2003 a 30 de Abril de 2004 por sitio de infección.
- Determinar la frecuencia de estas bacterias encontradas en la UCI adultos.
- Describir la sensibilidad y la tendencia de las bacterias frente a los antibióticos ensayados.
- Determinar el tipo de bacteria encontrada de acuerdo a la muestra analizada.
- Identificar la concentración mínima inhibitoria en bacterias sensibles, para determinar el riesgo de adquirir resistencia, con el fin de difundir la información para que se adopten las alternativas en el uso de antibióticos.

4. MARCO TEORICO

4.1 ANTECEDENTES

El empleo de agentes farmacológicos en el tratamiento de infecciones comienza cuando, hace más de 2500 años, los chinos utilizaron la cáscara enmohecida de la soja en el tratamiento de carbuncos, forúnculos e infecciones similares. En el año 1877 Pasteur y Joubert reconocen las potencialidades clínicas de los microorganismos como agentes terapéuticos. Paúl Ehrlich fue el primero en formular los principios de la toxicidad selectiva y en reconocer las relaciones químicas específicas entre los parásitos y los medicamentos, el desarrollo de resistencia a medicamentos en los parásitos y el papel de la terapéutica combinada para combatir dicha resistencia.⁷ Los experimentos de Ehrlich en la primera década de este siglo condujeron al descubrimiento de las arsfenaminas, primer triunfo importante de la quimioterapia planeada. La llamada “Edad de Oro” de los antibióticos comienza con la producción de la penicilina a gran escala y su utilización con buenos resultados en ensayos clínicos.

La verdadera terapia antimicrobiana comenzó en 1934 con el descubrimiento de la Sulfamida por Gerald Domagk, la cual fue empleada en las infecciones experimentales por *Streptococcus*. A partir de este hecho se han desarrollado una serie de antibióticos de distintas clases y diversos usos⁸.

Sin querer hacer una secuencia rigurosa de la fecha en que fueron apareciendo los antimicrobianos resaltamos que han surgido como resultado de la necesidad ante los diferentes mecanismos de defensa de las bacterias y la virulencia cada vez mayor de los microorganismos así por ejemplo en los años 30 hacen su aparición las Sulfamidas, en los 40 la Penicilina G, Aminoglucosidos y el Cloranfencicol; en los 50, época considerada como la edad Dorada de la Farmacología aparece la Penicilina V, los Macrólidos y uno de los actualmente mas utilizado antibiótico la Vancomicina, en los 60 aparecen las Tetraciclinas, las Cefalosporinas de primera generación y una buena avalancha de Penicilinas Sintéticas y semisintéticas; en los años 70 se hace la sinergia más ingeniosa del arsenal antibiótico la combinación del Trimetoprim, una Pirimidina, con una Sulfamida, el Sulfametoxazol, al mismo tiempo que se sintetizan las Cefalosporinas de segunda generación en el afán de encontrar una respuesta contra los Gram positivos con efecto sobre Gram negativos; en los años 80 se crean las cefalosporinas de tercera generación, en los 90 las cefalosporinas de cuarta generación mas Fluoroquinolonas: Enoxacina, Temafloxacina (Retirada), Lomefloxacina en 1992, Levofloxacina y Esparfloxacina en 1997, Trovafloxacina y Grepafloxacina en 1998 juntas ya retiradas, Gatifloxacina y Moxifloxacina en 1999, Gemifloxacina, Clinafloxacina cuya investigación fue detenida en fase 3 por hepatotoxicidad en el año 2000. A partir del año 2000 se vinculan al arsenal

⁷ DAVIS, B.D, DULBECCO, R. y otros. Tratado de microbiología 3 ed. Salvat, 1985, p.104

⁸ Mc Cormick JB. Epidemiology of emerging antimicrobial-resistant bacterial pathogens. Current Opinion Microbiol, 1998, p. 1:125-129

terapéutico: Estreptograminas: Pristinamicina; Quinupristina, Virginiamicina; Dalfopristina. También a raíz de la posible resistencia a Vancomicina aparecen las Isoxazolidinonas: Linezolid y Esperezolide.

Sorpresivamente, a pesar de estos avances, las enfermedades infecciosas no se han eliminado con el uso de antibióticos y muchas de las enfermedades que causaron sufrimiento humano en la era preantibiótica aun siguen causando enfermedad, llegándose a la conclusión que el uso del antibiótico ha contribuido al fenómeno reciente del incremento de las infecciones emergentes y reemergentes, causadas frecuentemente por bacterias resistentes a los antibióticos.

En la descripción anterior de la secuencia del desarrollo de los antibióticos, se hace notar la carrera que sigue la ciencia para tratar de descifrar los diferentes mecanismos que usan las bacterias y así poder contrarrestar la agresión de los microorganismos, sin embargo podemos analizar que no es mas que una carrera entre la ciencia y un ser vivo cuyas propiedades le obligan a desarrollar mecanismos de resistencia en contra de las sustancias químicas agresoras.

Se presenta una carrera interminable puesto que las bacterias siempre estarán cumpliendo con su papel y el ser humano en la investigación buscando el fármaco capaz de mantenerlas bajo control, aumentando con ello los mecanismos desarrollados por ellas y en los humanos los costos para adquirir un fármaco cada vez mas difícil de desarrollar por las elevadas tecnologías usadas en estos casos.

La poca difusión acerca del buen uso de los medicamentos hace que la comunidad haga mal uso de ellos y aumente la resistencia de las bacterias.

La resistencia bacteriana es un problema mundial del cual no escapa ninguna institución de salud de nuestro país. Desafortunadamente entre el personal de salud de nuestras instituciones no existe aún la proyección sobre la importancia del control de la resistencia bacteriana. Lo que lleva a un uso indiscriminado de antimicrobianos con los costos, morbilidad y mortalidad que esto implica.

Desde 1995 ha habido un alerta, frente a la resistencia a los antibióticos, en toda América y con el apoyo de la OPS/ OMS, se desarrollaron redes de vigilancia nacionales y regionales. Esta vigilancia se había ya iniciado con el estudio de la sensibilidad a los antibióticos de una amplia muestra de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, causante de neumonía y meningitis en niños menores de 5 años, en 6 países latino americanos. El sistema de vigilancia se extendió luego a aislamientos de *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*. Otra red de vigilancia se dedicó a los más importantes agentes causantes de diarreas: *Salmonella*, *Shigella* y *Vibrio cholerae*, que ocasionalmente puede requerir tratamiento antibiótico⁹.

⁹ Salvatierra G., Roxane y BENGUIGUI, Yehuda. Resistencia antimicrobiana en las Américas: magnitud del problema y su contención. Washington D.C.: 2000. p. 163

Los resultados hallados por estas redes de vigilancia deben servir de base para que los países pongan en práctica acciones para prevenir la aparición de la resistencia a los antibióticos. Se debe divulgar la magnitud del problema, su enorme costo, cuáles son las políticas preventivas y como organizarlas, sin olvidar la prevención de diseminación de cepas resistentes a través de los alimentos, lo que extiende el interés y las implicaciones del problema a la sanidad animal y a la producción pecuaria.

4.1.1. Flora bacteriana mas comúnmente encontrada: En Colombia varios profesionales son concientes del problema de la resistencia bacteriana y por tal razón han realizado estudios sobre los perfiles microbiológicos y la resistencia bacteriana hallada en los hospitales encontrando porcentajes más altos en la flora Gram negativa que en la positiva. Siendo los microorganismos mas comúnmente relacionados con infecciones intrahospitalarias con un perfil de resistencia elevados la *klebsiella pneumonie*, *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeroginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella oxytoca* y *Enterobacter cloacae*.^{10 11}

Las especies bacterianas pueden cambiar por área del hospital, siendo la UCI generadora de una buena parte de la flora de infecciones intrahospitalarias con un nivel de resistencia a antimicrobianos no conveniente. Las especies bacterianas varían también de acuerdo al sitio de la infección¹²

Estudios realizados en Colombia han encontrado que *Escherichia coli*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, el *Staphylococcus* DNAasa negativa, el *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomona aeroginosa* y *Klebsiella pneumonie*^{13 14} son los gérmenes mas comúnmente aislados.

Escherichia coli forma parte de la flora del tubo digestivo y es eliminada por las heces, por lo que se encuentra frecuentemente en el medio ambiente. Intervienen como patógenos verdaderos en la producción de cuadros intestinales con diarrea las *E. Coli* enteropatogenas, enteroinvasivas, enterohemorrágicas y enterotoxigenicas o como oportunistas en infecciones intrahospitalarias diversas, como infecciones de las vías urinarias, biliares, peritoneales, infección de heridas y procesos generalizados como bacteremias y sepsis.

Las *Pseudomonas* son bacterias muy repartidas en la naturaleza, su hábitat fundamental es el suelo y el agua y de ahí pasan a todos los seres vivos. En el hombre constituye un microorganismo oportunista, que causa infecciones fundamentalmente hospitalarias, con

¹⁰ OLARTE, NM. VALDERRAMA, A. GARZON, M. Y QUIJANO, J. Perfil microbiologico Hospital el Tunal E.S.E. 2000. En: SALUS. Año 1, Vol. 1, (primer semestre del 2003); p. 21.

¹¹ LEÓN J., Eduardo. Resistencia bacteriana a los Antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Caldas 1992-1994. En: Colombia Médica, (1996); p. 27:66-8

¹² BARSIC, B. y BEUS, I. And others Antibiotic resistance among gram-negative nosocomial pathogens in the ICU: En: Clinical Therapeutics, Vol. 19, (issue 4 july- August 1997); p. 691-700.

¹³ JARAMILLO, E. Resistencia bacteriana a los antibióticos en la unidad de cuidados intensivos, Hospital de Caldas 1992-1994 En: Colombia Medica (1996); p.27:66-8

¹⁴ ROBLEDO, C. y ROBLEDO, J. Panorama de la resistencia a los antibióticos en Colombia. En: Panamericana de Infectología (1999); p. 3:S27-S32.

una marcada gravedad y alta mortalidad, a la vez que es patente su resistencia a los antibióticos.

Como tiene necesidades mínimas nutricionales persiste en el ambiente durante largos periodos. Así vive perfectamente en el suelo de los pasillos y salas de los hospitales, sueros, líquido de diálisis, agua de grifo, material de cura y diagnóstico, prótesis, etc. e incluso puede reproducirse en desinfectantes como derivados de amonio cuaternario, o Clorhexidina. Cualquier medio donde exista cierto grado de humedad puede ser fuente de *Pseudomona*. La tasa del 5% de sujetos sanos colonizados aumenta del 20 al 40 % en personales hospitalarios (sanitarios y enfermos) y de esta forma la infección hospitalaria es mas frecuente en aquellos tipos de enfermos que presentan una disminución de la actividad del sistema inmunológico.¹⁵

La *Klebsiella pneumoniae* se encuentra difundida en la naturaleza (agua, vegetales y alimentos) en humanos en el aparato respiratorio y en las heces de individuos sanos, este microorganismo da lugar a neumonías agudas, también se ha encontrado en infecciones urinarias

Acinetobacter esta ampliamente distribuido en la naturaleza; suelo, agua, alimentos, drenajes y ambientes hospitalarios. Sobrevive en superficies secas y húmedas. Se han descrito 32 especies pero las 2/3 partes de las infecciones son debidas al *Acinetobacter baumannii*, ha mostrado alta resistencia a los antibióticos, con 18 mecanismos de resistencia, se localiza también en la piel, tracto gastrointestinal, genital y respiratorio de individuos sanos.¹⁶

Los factores de riesgo para infección por *A. baumannii* son: enfermedades severas, prolongada estancia en el hospital, abuso de antibióticos, ventilación mecánica, traqueotomía, catéter urinario, alimentación parenteral, hidroterapia, actos quirúrgicos y exploratorios, estados de inmunosupresión y existencia de portadores sanos.¹⁷

Aunque es común encontrar *Acinetobacter* en piel de muchos humanos, su papel patógeno se relaciona con su capacidad oportunista principalmente en el medio hospitalario en pacientes críticos y su alto nivel de resistencia a los antibióticos hace que esté en áreas con amplio uso de antibióticos como en las UCI y origina diversos procesos infecciosos localizados como neumonías, endocarditis, supuraciones, meningitis, septicemia y peritonitis asociada a diálisis.^{18 19} Se controla con buen lavado de manos, descontaminación de medio ambiente y precauciones de barrido.

Entre los microorganismos que infectan el ser humano el *Staphylococcus aureus* es una bacteria identificada, este microorganismo se conoce desde el siglo pasado como un

¹⁵ PUMAROLA, A., RODRIGUEZ, A. y otros. En: Microbiología y Parasitología Medica. 2 ed. P. 480

¹⁶ EDMOND, Michael. Epidemiology and prevention of *Acinetobacter* Infections

¹⁷ PACHECO-FOWER, V. et al *J hosp infect* (2004); p. 57:170-174

¹⁸ WISPLINGHOFT, H., EDMOND, M. et al *Clin infect Dis* (2004); En: in press

¹⁹ GARCIA-GARMENDIA, J-L. *Acinetobacter* infections nosocomial. et al *Clin infect dist* (2001); p. 33:939-946

patógeno del hombre que provoca infecciones graves en las heridas. Durante la fase aguda de la infección el *S. aureus* tiene un comportamiento agresivo y de difícil manejo a pesar de ser sensible a los antimicrobianos que se le suministran. La mortalidad adjudicada a las bacteremias intrahospitalarias causadas por este patógeno fue de 82% en 1941 y de 27% en 1965 aun con los betalactámicos disponibles.²⁰

El *S. aureus* produce una gran variedad de síndromes como infecciones de piel y sus estructuras (furúnculos, impétigo, celulitis, infección de heridas quirúrgicas, etc.), artritis, osteomielitis, piomiositis, endocarditis, abscesos (epidural, cerebral, renal), empierna, síndrome de choque tóxico y síndrome de piel escaldada. También es un factor importante en infecciones intrahospitalarias graves como neumonías y bacteremias.

Innumerables factores de virulencia producido por *S. aureus* entre los que incluye coagulasas, proteasas, lipasas, nucleasas y toxinas (enterotoxinas, toxinas exfoliativas, toxinas citolíticas y toxinas del síndrome de choque tóxico) pueden complicar esta enorme diversidad de síndromes infecciosos.

La evolución histórica del tratamiento a las infecciones causadas por esta bacteria se caracterizo por la rápida aparición en un principio de la resistencia a la Penicilina y poco después a la Meticilina y otros betalactámicos. Por lo general mas del 50% de los *S. aureus* meticilinoresistentes desarrollan también resistencia a Quinolonas, Aminoglicosidos Tetraciclinas y los Macrólidos y mas del 30% al Trimetropin-Sulfametaxol. La resistencia del *S. aureus* es inducida por la presión selectiva de los antibióticos betalactámicos incluyendo Meticilina/Oxacilina, Cefazolina y Ceftazidima, similar a lo que ocurre en otras bacterias grampositivas.²¹

4.2 FACTORES ASOCIADOS CON EL AUMENTO DE LA RESISTENCIA BACTERIANA

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por diferentes especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) o sintetizados por métodos de laboratorio, suprimen el crecimiento de otros micro-organismos y pueden eventualmente destruirlos. Estos compuestos difieren marcadamente en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, así como en su mecanismo de acción y espectro antimicrobiano. Los términos antibiótico, antimicrobiano y quimioterápico presentan diferencias teóricas fundamentales aunque en la práctica tienden a confundirse por lo tanto en cuanto se refiere a este trabajo se usara los conceptos teniendo en cuenta que antimicrobiano será usada para designar sustancias químicas definidas con actividad contra microorganismos específicos, como ya señalamos, sin importar el tipo de microorganismo. El antibiótico es una sustancia producida en la naturaleza por microorganismos vivos y utilizado contra otros microorganismos y cuando hablamos de quimioterápico entonces nos referimos a las substancias que son sintetizada en el laboratorio, por lo que se considera un producto de la

²⁰ ARCHER, GL. Staphylococcus aureus: A well-armed pathogen. Clin Infect Dis (1998); p. 26:1179-81

²¹ SCHENTAG, JJ, BIRMINGHAM, MC. y otros. Et all. Genesis of methicillin resistant Staphylococcus aureus Clin Infections Dis (1998); p. 26:1204-14

evolución y puede conferir una ventaja selectiva a quienes los producen en un ecosistema específico. Desde el punto de vista técnico, los antibióticos difieren de los quimioterápicos en que estos últimos son productos de síntesis química, aunque algunos como las sulfonamidas tienen actividad antibacteriana, por lo que se ha propuesto el término antimicrobiano para describir a todas las sustancias con esta actividad, ya sean naturales o de origen sintético^{22 23}

Otro criterio interesante para tener en cuenta es la calidad bacteriostática o bactericida del producto, esto va a depender de varios factores entre otros el mecanismo de acción, la concentración del medicamento alcanzada en el sitio de la infección, la naturaleza en sí misma del producto, la historia de la cepa bacteriana en cuestión que nos encontremos manejando, de cualquier manera el término bacteriostático se refiere a inhibir el crecimiento bacteriano y esperar que los aspectos inmunológicos contribuyan a erradicar el germen infectante, mientras, el bactericida será aquel que es capaz de eliminar el microorganismo.

La resistencia bacteriana determinada por la aparición de cepas microbianas refractarias al efecto bactericida y bacteriostático de los antibióticos es un problema de salud pública que afecta todo tipo de instituciones, siendo de mayor importancia en los pacientes hospitalizados en unidades de cuidado intensivo. La resistencia bacteriana es condicionante de altos costos hospitalarios, complicaciones y mayor morbilidad y mortalidad.

Los factores más importantes que llevan al aumento de la resistencia bacteriana son:

4.2.1. La automedicación. Es un problema muy extendido en nuestro país, íntimamente relacionado con los niveles socio-culturales y económicos de la población, pues cerca de la mitad de los antibióticos que la gente consume en Colombia no son prescritos por médicos. No hay ninguna regulación que impida la adquisición directa de antibióticos.²⁴

La ingenuidad, inexperiencia o simplemente ignorancia de algunas personas, pueden conducirlos a menospreciar la gravedad o posibles complicaciones de cualquier enfermedad infecciosa.

La frecuente utilización de antibióticos para combatir síntomas inespecíficos, haciendo caso omiso de la causa de los mismos, es inadecuada y ocasionará mayor incidencia de reacciones adversas al medicamento. Como en el caso de gripa no solo no cura el proceso que en circunstancias normales desaparece en unos pocos días, sino también contribuye a aumentar el número de gérmenes resistentes a los antibióticos. Los especialistas advierten que no sería descabellado pensar que muchas enfermedades hoy curables, desde las

²² WEBER, DJ. RAASCH, R. y RUTALA, W. Emerging Reistance and Therapeutic Options. Nosocomial Infections in the ICU. The Grawing Importance Of Antibiotic- Resistant Pathogens. Chest (1999); p. 115(3):34-41

²³ KEITH S., Kaye. HENRY S., Fraimow y ELIAS A Brutyn: Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Clinical Management. Infectious Disease Clinics of North America (2000); p. 14(2): 293-319

²⁴ Signo Vital Publicación periódica

infecciones de oído hasta la tuberculosis puedan convertirse en incurables.²⁵

Las dificultades en la atención médica pública, los elevados costos de los medicamentos antimicrobianos y de los servicios médicos privados ejercen presión sobre la población, que se ve obligada a recurrir al despachador de farmacia, para que aconseje antibióticos sin contar con los necesarios conocimientos científicos.

4.2.2 El incumplimiento. Es un factor relacionado a variables tales como: características del paciente y su médico, comunicación efectiva entre ambos, características de la enfermedad y de los medicamentos prescritos.

Se ha comprobado que hasta un tercio de las indicaciones médicas no se cumplen completamente, aún siendo comprendidas. Es obvio que este incumplimiento originará al paciente y a la sociedad elevados costos, tanto económicos como en dolor y sufrimiento.

Los tratamientos deberían cumplirse al pie de la letra, respetando rigurosamente los intervalos entre cada dosis del medicamento y la duración total del tratamiento, en caso contrario pueden ocurrir recaídas, no se obtendrá la eliminación completa de la infección y los gérmenes causantes se volverán resistentes al antibiótico utilizado, con lo que su futura efectividad quedara disminuida.

4.2.3 Uso incrementado. Uso incrementado e indiscriminado de antimicrobianos: en forma empírica por deficiencias en el diagnóstico o por exigencias de las instituciones encargadas de la salud que no permiten exámenes cuando existen dudas del microorganismo infectante, uso de antibióticos de amplio espectro y cursos repetidos sin éxito de antibióticos.

4.2.4 Estancias hospitalarias prolongadas en cualquier área hospitalaria. Que aumentan el riesgo de adquirir bacterias del medio hospitalario y que cambian la rutina del paciente generando inconformismo y cambios en las reacciones inmunológicas haciéndolo más susceptible a las infecciones.

4.2.5 Pacientes con padecimientos graves. Los cuales generalmente se encuentran inmovilizados propiciando acumulación de detritos, escaras, colecciones en el árbol respiratorio que aumentan el riesgo de hacer infecciones

²⁵ Internet: [URL: Http://revista.consumer.es/web/es/20001001/salud/22/10/03](http://revista.consumer.es/web/es/20001001/salud/22/10/03)

4.2.6 Estados inmunológicos deprimidos. Las enfermedades que cursan con inmunodeficiencia, pacientes neutropénicos, con tratamiento antineoplásico o con corticoterapia prolongada están acompañados de enfermedades infecciosas debido a la inmunosupresión siendo necesario tratarlos con antibióticos con mayor frecuencia aumentando la resistencia bacteriana

4.2.7 Aumento del uso de procedimientos invasivos. Son las unidades de cuidados intensivos el lugar que con mayor frecuencia deben, por las características de los pacientes, someterse a procedimientos especiales tales como ventilación mecánica, catéter urinario, traqueotomía, alimentación parenteral y catéter central, los que con mayor frecuencia se acompañan de sobreinfecciones.

4.2.8 Ausencia de comités de infecciones. Por norma legal todos los centros hospitalarios están obligados a tener este comité, sin embargo, en la mayoría de las instituciones por deficiencia administrativa no existen y si existen son inoperantes lo cual hace que no se cuantifique la magnitud del riesgo, no se usen protocolos contra las infecciones y se haga mal uso de los antibióticos aumentando los costos institucionales y la calidad de vida de los pacientes.

4.2.9 Transferencia interhospitalares de pacientes colonizados. Con alguna frecuencia es necesario hacer remisiones de pacientes entre las instituciones y la gravedad de la afección no da tiempo para hacer controles de la flora bacteriana de los pacientes en tránsito lo cual fomenta la transferencia de cepas bacterianas con el consecuente aumento de resistencia.

4.2.10 Uso indiscriminado de antibióticos en animales que son sacrificados para consumo humano. El uso de antibióticos en animales de consumo humano solo está indicado desde el punto de vista Médico veterinario, sin embargo, personas inescrupulosas hacen mal uso de ellos puesto que no esperan el tiempo de depuración suficiente de acuerdo con la cinética del producto, sacrificándolo con el riesgo de que estos antibióticos pasen al cuerpo de los consumidores o de las personas que estén en contacto con el producto de sacrificio. Otra situación similar se puede esperar cuando los antibióticos se usan como factores de crecimiento constituyéndose esta actividad en un acto criminal puesto que las dosis que se usan son bastante altas.

4.2.11 Viajes internacionales. Existen normas sanitarias para los viajes internacionales de forzoso cumplimiento, y es frecuente encontrar a las personas cumpliendo con el proceso de vacunación exigido pero la flora bacteriana es transportada de país en país especialmente desde algunos menos desarrollados que han sido convertido en destino turístico habitual por ello se recomienda desinfección permanente de los aviones lo cual no es suficiente puesto que las personas transportan las bacterias en el menaje corporal.

Los factores mencionados anteriormente han originado un aumento en los índices de enfermedad y mortalidad por enfermedades infecciosas a nivel mundial, debido al surgimiento de gérmenes resistentes a múltiples antibióticos, es decir multi-resistentes, lo que ha hecho más difícil el manejo de las infecciones invasivas.

Trabajos de investigación clínica reportan resistencia hasta de un 42% de las infecciones causadas por gérmenes como el *Streptococcus pneumoniae*, causante de neumonías y meningitis en la infancia y que en el pasado era considerado sensible a la Penicilina.

Otros conocidos patógenos, como el *Haemophilus influenzae* causante de muchas de las más peligrosas infecciones en pediatría también se han convertido en multiresistentes y los antibióticos usuales como la Ampicilina, Amoxicilina, Cefaclor y Trimetoprim-Sulfa son cada vez menos efectivos.

Merece consideración especial el aumento de enfermedades y tratamientos que producen inmunodepresión, tales como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que predisponen a una mayor incidencia de infecciones por gérmenes usuales pero también por los llamados oportunistas, como tuberculosis, criptosporidium, pneumocistis y otros, que día a día son más comunes, pero menos susceptibles a los antibióticos tradicionales.

En vista de la creciente resistencia antibiótica, en el futuro próximo los regímenes terapéuticos utilizados para el tratamiento de las enfermedades infecciosas comunes deberán ser re-evaluados, bajo la óptica de susceptibilidades antimicrobianas cambiantes.

La resistencia es generada por la aparición de genes de origen cromosómico y extracromosómico cuya diseminación a casi todas las especies bacterianas es debida entre otras causas al uso indiscriminado e inadecuado de todo tipo de antimicrobianos. Esta modificación en el genoma es debida a cambios en los procesos evolutivos bacterianos que llevan a mutaciones en los nucleótidos del DNA así como a fenómenos de mutación, duplicación, delección o transposición, siendo éste la causa de la dispersión de las cepas resistentes.

4.3 RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Se han descrito tres clases de resistencia a antibióticos a saber:

4.3.1 Resistencia ambiental. Debido a factores físicos que pueden determinar que un antimicrobiano sea inactivo frente a una bacteria; por ejemplo las altas concentraciones de NaCl que favorecen la expresión de resistencia del *Staphylococcus* a Isoxazolilpenicilinas y en condiciones de anaerobiosis y pH ácidos a los Aminoglicosidos; la disminución de la actividad de Aminoglicosidos contra *P. aeruginosa* en presencia de concentraciones excesivas de Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺ y la presencia de ciertos metabolitos o nutrientes en el ambiente; por ejemplo: los Enterococos que son capaces de usar Timina y metabolitos del ácido Fólico para evitar la acción de las Sulfamidas y el Trimetoprim Sulfa^{26 27}.

4.3.2 Resistencia natural o intrínseca. Comprende los mecanismos (bombas de eflujo, alteración del blanco, etc.) que existen en cepas de una especie dada, independientemente de la exposición al antibiótico. Un ejemplo es el grupo colitifoidea de Fleming, que demostró resistencia a la penicilina.²⁸

4.3.3 Resistencia adquirida. Va surgiendo en las bacterias a lo largo del tiempo debido a modificaciones en la carga genética de estas. Que pueden ser producidas por mutación, o por infección de un plasmido²⁹. Estos mecanismos de variabilidad genética comprenden:

4.3.3.1 Cambios microevolutivos. Son mutaciones puntuales en un par de bases, capaces de alterar el sitio blanco de un antibiótico.

4.3.3.2 Cambios macroevolutivos. Dados por reordenamiento en escala completa de grandes segmentos de ADN como fenómeno único. Este puede darse por inversiones, duplicaciones, inserciones, deleciones y transposición de grandes secuencias de DNA de un lugar del cromosoma bacteriano a otro.^{30 31}

²⁶ ARCHER, GL. POLK, RE. Treatment and profilaxis of infections. En: Harrison's Principles of Internal Medicine. 14 ed. New York. Mc Graw Hill, (1998)

²⁷ QUINTILIANI, RJR. SAHM, DF y COURVALIN, P. Mechanisms of resistanse agents, En: Manual of Clinical Microbiology 7 ed. Murria PR, Baron ES, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH, editors. Washington: ASM Press; (1999); p. 1505-1525

²⁸ FLEMING, A. On the antibacterial actino of cultures of a Penicillium, whit special reference to their use in the isolation of B. influenza. Br J Exp Pathol (1929); p. 10: 226-236

²⁹ DAVIS, B.D. DULBECCO, R. y otros. TRATADO DE MICROBIOLOGIA 3 ed. Salvat, (1985), p.104

³⁰ MAHHILLON, J y CHANDLER, M. Insertion sequences. Microbiol Mol Biol Rev (1998); p. 62: 725-774

³¹ HERNÁNDEZ-ALLES, VJ. BENEDI, L. y otros. Development of resistanse during antimicrobial therapy caused by insertion séquense interruption of porin genes. Antimicrob Agents Chemother (1999); p. 43:937-939

4.3.3.3 Adquisición de ADN exógeno. Es transportado por plásmidos, bacteriófagos o elementos genéticos transponibles y una vez que aparece un gen de resistencia a los antibióticos, este determinante de resistencia puede propagarse a otras bacterias por transformación, transducción, conjugación y transposición.

4.4. MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS

Son diferentes los mecanismos que han desarrollado los microorganismos para defenderse de los antibióticos entre ellos podemos citar tres que pueden intervenir en forma aislada o asociada, los cuales son:

4.4.1 Inactivación enzimática. Los antibióticos pueden ser inactivados por varias enzimas entre ellas las Betalactamasas fundamentalmente por bacterias Gram negativas.

Entre los antimicrobianos más ampliamente utilizados se encuentran los Betalactámicos. Se clasifican en relación a su estructura nuclear común: el anillo Betalactámico que posee similitud estructural con los sitios de unión de los substratos bacterianos que les permite unirse e inactivar las transpeptidasas, carboxipeptidasas y endopeptidasas necesarias para la síntesis del peptidoglicano de la pared celular. Estos son: la Penicilina, las Cefalosporinas, los Carbapenémicos y los Monobactámicos, los cuales continúan siendo objeto de modificaciones bioquímicas dirigidas a modular su actividad antimicrobiana.

A medida que se ha ido extendiendo su uso han aparecido cepas bacterianas resistentes constituyendo un problema grave de salud pública y de difícil manejo en las unidades de cuidado intensivo, instituciones clínicas en general y en la comunidad.

La producción de Betalactamasas es el principal problema en la actualidad causal de los mecanismos de resistencia en las bacterias gramnegativas, siendo estas bacterias la principal causa de infección intrahospitalaria en unidades de cuidados intensivos.

Las Betalactamasas (BL) son proteínas fijadoras de Penicilina que catalizan la hidrólisis del anillo Betalactámico, separando el enlace amida, impidiéndole al antibiótico inhibir la síntesis de la pared celular^{32 33}

Aunque todas las BL catalizan la misma reacción, se han aislado y caracterizado numerosos

³² WEBER, DJ. RAASCH, R. RUTALA, W. Emerging Resistance and Therapeutic Options. Nosocomial Infections in the ICU. The Growing Importance Of Antibiotic- Resistant Pathogens. Chest (1999); p.115(3):34-41

³³ KEITH S., Kaye. HENRY S, Fraimow. ELIAS, Abrutyn. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Clinical Management. Infectious Disease Clinics of North America (2000); p.14(2): 293-319

tipos de enzimas que se clasifican en forma diversa de acuerdo, por ejemplo, a su secuencia de aminoácidos, peso molecular o especificidad del sustrato. La localización del gen que codifica la BL es variable, pudiendo localizarse en el cromosoma o estar codificada por plásmidos. Las BL cromosómicas son universales en una bacteria específica mientras que la presencia de ellas codificadas por plásmidos es variable y transferible entre las diversas especies bacterianas. Las más frecuentemente encontradas son las TEM-1, nombre proveniente de Temoniera, paciente Griega en quien primero se detectó y las SHV-1, por contener el grupo sulfhidrilo por sustitución de uno o más aminoácidos, las OXA-1 y OXA-2 entre las Oxacilinasas y las PSE-1 dentro de las Carbenicilinasas³⁴

Las enzimas TEM y SHV se expresan en forma predominante en la *Escherichia coli* y la *Klebsiella pneumoniae* confiriéndoles niveles de resistencia dramático a la mayoría de antibióticos usados en la actualidad.

Son de especial interés por su presencia mayoritaria en clínicas y hospitales y en las unidades de cuidado intensivo. Además son generadoras de Betalactamasas de espectro extendido.

Los organismos productores de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) han aparecido en clínicas y hospitales en los últimos años constituyendo un problema de salud pública grave. Las BLEE se derivan de enzimas TEM. La frecuencia de BLEE difiere según el área geográfica e institución de salud. El programa SENTRY las reporta con un 45% de frecuencia en Latinoamérica y solo 7% en los Estados Unidos, allí la *Klebsiella* es reportada hasta en un 34%. En Latinoamérica no se habían reportado BLEE hasta 1985 cuando en Chile se informó de la primera *Klebsiella pneumoniae* BLEE derivada de SHV y se denominó SHV-5.³⁵

En 1987 Casellas, en Buenos Aires, en una Unidad de cuidado intensivo neonatal, detectó una *Klebsiella* que no respondió a Cefotaxime y Amikacina; era productora de SHV 2 y 5. La resistencia apareció concomitante al uso de Cefalosporinas de 3ª generación.³⁶

Esas enzimas son producidas más por la *Klebsiella* y la *Escherichia coli* pero se presentan también en otras bacterias Gramnegativas como el *Enterobacter*, *Salmonella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Shigella dysenteriae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, y *Capnocytophaga ochracea*.³⁷

³⁴ LIEVERMORE, DM. Betalactamasas en laboratorio and clinical resistance. Clin. Microbiol. (rev. 1995); p. 8:557-584

³⁵ GUZMAN-BLANCO, M. CASELLAS, JM. SILVA SADER, H. Emerging and re-emerging diseases in Latin America. Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America. The Giant Is Awakening. The Infectious Disease Clinics of North America. (2000); p. 14(1): 67- 82

³⁶ CASELLAS, JM. Resistencia bacteriana por producción de beta-lactamasas de espectro extendido: La perspectiva global y Latinoamericana en el escenario hospitalario. Infect Dis in Clin Pract (2001); p. S12-S16

³⁷ Ibid., p. S12-S16

En Colombia, las BLEE vienen siendo detectadas desde 1990. Lo preocupante es que no existe una conciencia de detección en la mayoría de instituciones de nuestro país sin que existan políticas acordes buscando su control.

El Hospital San Ignacio informa de su presencia en un 3% de los casos y en cuidado intensivo del mismo hospital en un 14.3%³⁸. La Clínica Chicamocha³⁹ de Bucaramanga tiene una unidad de cuidado intensivo neonatal nivel IV de 7 camas. Entre octubre del 2000 a diciembre del 2001 se recibieron 216 recién nacidos; el 42.7% son menores de 1200 gramos. 29% presentaron infección intrahospitalaria ocupando la sepsis tardía el primer lugar y la neumonía asociada a ventilador la segunda causa. De estas el germen principal es la *Klebsiella pneumoniae* con una incidencia de 27%, siendo un 9.4% generador de BL de espectro extendido de acuerdo a la definición dada por el comité de normas de laboratorio clínico de los Estados Unidos.⁴⁰ El segundo lugar lo ocupó germen *Escherichia coli* a la cual no se le han detectado BLEE.

Los organismos que producen BLEE tienen importantes implicaciones por su resistencia a antibióticos que incluyen Cefalosporinas de 3ª generación, Penicilinas de espectro extendido y Monobactámicos. Las tasas de susceptibilidad son variables para Fluoroquinolonas, Aminoglucósidos y Cefalosporinas de 4ª generación. Los Inhibidores enzimáticos combinados con Betalactámicos y otros inhibidores de las BL como la Piperacilina-Tazobactam son los únicos antibióticos en la actualidad activos contra las BLEE.⁴¹ Desafortunadamente y como lo describen Rahal y cols⁴² la utilización de los Carbapenémicos, ha aumentado en un 67% la aparición de *Pseudomona aeruginosa* resistente al Imipenem.

Para detectar las BLEE se usan diversos criterios y pruebas con niveles diversos de sensibilidad y especificidad. Entre ellas podemos mencionar el examen de aproximación en disco, la prueba E-test y la prueba de extrapolación de concentración inhibitoria mínima (CIM) y sistemas automáticos como la prueba Vitek ya disponible en muchas instituciones de nuestro país.

En 1999 el Comité nacional de normas en laboratorio clínico de los Estados Unidos estableció criterios para la detección de BLEE combinando prueba de difusión de disco y las CIM. Recomienda 5 substratos (Aztreonam, Cefotaxime, Cefpodoxima, Ceftazidime y

³⁸ POUTOU, R. MATTAR, S. MONCAYO, S. MORENO, C. Determinación molecular de la multiresistencia antimicrobiana en cepas aisladas de infección nosocomial en el Hospital Universitario San Ignacio de Santa fe de Bogotá. Médica UIS. (1999); p. 13: 12-18

³⁹ GOMEZ F. JAIME. Betalactamasas de Espectro Extendido en Pediatría. Pediatría Vol. 37 No. 4 Noviembre de 2002

⁴⁰ NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Supplemental tables, M100-S9. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, (1999).

⁴¹ BOUNZA, E. MUÑOZ, P. Monotherapy versus combination therapy for bacterial infections. Medical Clinics of North America (2000); p. 84:1357-1389.

⁴² RAHAL, J.J. y COLS. Extended-spectrum B-lactamases: new big in the problem:?. European society of Clinical Microbiology and infections Diseases (2000). p. 6: S2-S6

Ceftriaxona) para la prueba de detección con diámetros de zonas de inhibición mucho más altos que los utilizados en forma rutinaria en los laboratorios.

BLEE presumidas es cuando hay una concentración inhibitoria mínima de 2 µg/ml y la identificación definitiva es determinada por el método de difusión en doble disco o CIM usando Cefalosporinas (Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefotaxime, Cefpodoxima) o Aztreonam con o sin Clavulonato). La adición de Clavulanato a uno de esos 5 agentes resulta en una zona mayor a 5 mm o inhibición de 3 o mas en la CIM respectivamente lo que confirma la presencia de las BLEE.

Hay que tener presente que estos criterios son para la *Escherichia coli* y la *Klebsiella pneumoniae*. Hoy en día no existen criterios definidos para la detección de BLEE en las demás bacterias productoras de éstas enzimas.⁴³

Las BLEE se encuentran en todas las instituciones clínicas de nuestro país. La primera medida para su control es pensar en ellas y detectarlas. Conociendo la incidencia y patrón de resistencia, si la prevalencia en una institución de BLEE supera el 5-10% debe implementarse por parte de los comités de infecciones y epidemiológicos, vigilancia epidemiológica activa con políticas que busquen: Educación Médica continuada, prevención de la diseminación de paciente a paciente y el uso de barreras de contacto (lavado estricto de manos, uso de antisépticos en forma adecuada), fortalecimiento de los laboratorios clínicos con entrenamiento y capacitación del personal suficiente, adquisición de nuevos equipos y técnicas para la detección temprana y adecuada de los gérmenes multiresistentes, si un paciente es derivado de una institución hospitalaria de alto riesgo, debe indicarse cultivos de vigilancia epidemiológica y buscar aislar el contacto, seguimiento y conocimiento estricto de la flora bacteriana de cada institución, optimizar la selección y duración de la terapia empírica antimicrobiana, restricción de uso de antimicrobianos y prescripción aprobada por los comités de infecciones, restricción en el uso de Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación,⁴⁴ Substitución por fármacos alternativos tipo Carbapenem o la combinación de un antibiótico betalactámico con un inhibidor de Betalactamasas semejante a la Piperacilina Tazobactam⁴⁵, Lo recomendado es iniciar con Piperacilina Tazobactam, que aunque no siempre es activo contra los gérmenes productores de BLEE, es un débil selector para este tipo de resistencias. Además el Tazobactam es el mejor inhibidor de BLEE tipo CTX-M, siempre que sea posible administrar en forma concomitante Amikacina a dosis adecuadas para la edad del paciente debido al complemento en cuanto a la farmacodinamia, la administración de Quinolonas se puede asociar a fracasos terapéuticos en infecciones graves.

⁴³ THOMSON, KS. Controversies about Extended-Spectrum and AmpC Beta-Lactamases. *Emerging infectious diseases* (2002); p. 7(2): 333-336.

⁴⁴ YATES, R. New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. *Chest* (1999); p. 115: 24S-27S

⁴⁵ WONG-BERINGER, A. HINDLER, J. y otros.: Molecular Correlation for the Treatment Outcomes in Bloodstream Infections Caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with Reduced Susceptibility to Ceftazidime *Clinical Infectious Diseases* (2002); p. 34:135-46

En los hospitales se destinan diferentes tipos de antibióticos a la prevención contra posibles infecciones quirúrgicas, y ello podría relacionarse con la alta frecuencia relativa de infecciones intrahospitalarias debidas a gérmenes mono y multirresistentes, cuyas víctimas primeras son los hospitalizados inmunocomprometidos y ancianos. Estas infecciones adquiridas en el hospital también aumentan los costos de la atención de la salud.

4.4.2 Degradación y modificación enzimática. En este caso no se trata de romper estructura de los antibióticos como lo hacen las betalactamasas sino que son enzimas que modifican grupos funcionales en los antibióticos haciendo que ellos no lleguen al receptor en la bacteria o se unan inadecuadamente al blanco dentro de la bacteria, como ejemplo tenemos:

Las Acetiltransferasas: transfieren grupos Acetilo a los grupos amino del antibiótico, las Adeniltransferasas: Adenilan los radicales Hidroxilo, las Fosfotransferasas: Fosforilan los radicales Hidroxilo.

Otras enzimas reportadas son: Eritomicinaesterasas tipo I y II que rompe el anillo lactónico de 14 átomos de carbono y es responsable de la alta resistencia de las enterobacterias a Eritromicina y otros que tienen la misma fórmula molecular. Nucleotidiltransferasa: Responsable de la resistencia total del *Staphylococcus* a Lincomicina y parcial a Clindamicina. Cloranfenicolacetiltransferasa: Al actuar sobre el Cloranfenicol impide que se una a la fracción ribosomal 50 S. En las bacterias gramnegativas y *S. aureus* esta codificada plasmídicamente; en las bacterias Grampositivas es de origen cromosómico.⁴⁶

4.4.3 Alteración del paso antimicrobiano y alteración en la captación. Algunos microorganismos tienen la propiedad de alterar la permeabilidad a los medicamentos y ser más susceptibles a este evento entre ellos las Tetraciclinas, los Aminoglucosidos y las Polimixinas, siendo esto por diversos mecanismos como:

⁴⁶ SALUD PUBLICA DE MEXICO Mecanismos moleculares de la resistencia bacteriana julio-agosto de 1994, vol 36, no. 4

4.4.3.1 Alteración de las Porinas. Se asocia con la resistencia a los Betalactámicos, Cloranfenicol, Fluoroquinolonas y las Tetraciclinas consiste en alteraciones que sufren las porinas unas veces porque hay modificaciones o desaparición de ellas, modificaciones de proteínas asociadas a porinas y aparición de nuevas proteínas en la parte externa de la membrana.

4.4.3.2 Bombas de Eflujo. Es un mecanismo de resistencia a antibióticos reportado por primera vez en 1980 para Tetraciclinas por dos grupos de investigadores^{47 48}

Este mecanismo consiste en impedir que los antibióticos lleguen al blanco donde actúan por un sistema especial, adquirido en algunos casos por plásmidos y en otros en forma cromosómica, en las bacterias gramnegativas hay dos tipos:

- El fármaco es exportado al espacio periplasmático a través de pequeños transportadores que a manera de cuatro hélices transmembranales utilizando la fuerza motriz de los protones como fuente de energía.

- El segundo tipo contiene al menos tres subunidades una proteína transportadora localizada en la membrana citoplasmática, un canal en la membrana externa y una proteína de unión periplasmática que conecta las dos anteriores. Debido a que la bomba exporta directamente el antibiótico al medio y el ingreso de este es lento y debido a la existencia de una membrana externa, se pueden producir niveles significativos de resistencia⁴⁹

4.4.4 Alteraciones del blanco del antibiótico. Este tipo de resistencia es de particular interés en bacterias grampositivas con las modificaciones que presentan las Proteínas Fijadoras de Penicilina (PBP) las cuales se pueden presentar a través de tres mecanismos:

- Hiperproducción de PBP resistentes que substituyen a las inicialmente sensibles.

⁴⁷ BALL P., R. SHALES, S. W. y CHOPRA, I. Plasmid-mediated tetracycline resistance in *Escherichia coli* involves increased efflux of the antibiotic. (1980).

⁴⁸ MCMURRY, L. M., Petrucci, R. E. Jr. y LEVY, S. B. Active efflux of tetracycline encoded by four genetically different tetracycline resistance determinants in *Escherichia coli*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1980); p. 77:3974–3977.

⁴⁹ PEARSON, J. P., VAN DELDEN, C. y IGLEWSKI, B. H. Active efflux and diffusion are involved in transport of *Pseudomonas aeruginosa* cell-to-cell. (1999)

- Modificación de las PBP por mutaciones puntuales, disminuyendo la afinidad de los Betalactámicos.
- Adquisición de una PBP resistente que reemplaza una o varias PBP sensibles.

Otro tipo de resistencia por alteración en el receptor es la protección del ribosoma conferida por una proteína citoplasmática, al parecer por una modificación no covalente de este mecanismo bien observado en Tetraciclinas y Macrólidos.

La metilación del ribosoma previene la unión de algunos antibióticos a la subunidad 50 S entre ellos Macrólidos, Lincosamidas y Estreptograminas, la cual es frecuente en cocos grampositivos y en bacterias anaerobias.

La mutación puntual que altera la afinidad de la subunidad de la Girasa del DNA como blanco de las Fluoroquinolonas.

La mutación de la subunidad Beta de la RNA polimerasa que hace disminuir la afinidad de la Rifampicina.

En el caso de los inhibidores del Acido Fólico como el Trimetoprim y las Sulfas lo que se ha observado, es que se sintetiza una enzima Dihidrofolatosintetasa y Dihidrofolato reductasa variante que hace que los fármacos mencionados pierdan la afinidad por esa enzima.

5. DISEÑO METODOLOGICO

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Para este fin se realizó un estudio de prevalencia de corte transversal puesto que es un estudio epidemiológico observacional descriptivo en el que a lo largo de un año se midieron las diferentes prevalencias. Es descriptivo porque no evalúa una hipótesis, es observacional pues no hay manipulación de variables y es transversal por no existir continuidad a lo largo del tiempo.

5.2 AREA DE ESTUDIO

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva (HUHMPN) cuenta con una unidad de cuidados intensivos (UCI) de adultos creada desde 1997, con una capacidad de 8 camas con una atención en promedio de 30 pacientes al mes durante 24 horas al día; a su vez cuenta con el apoyo de siete médicos especialistas, cuatro jefes de enfermería, 16 auxiliares de enfermería, 8 terapeutas respiratorias todos ellos repartidos en turnos dentro de las veinticuatro horas. Los pacientes que ingresan a la UCI son adultos del régimen contributivo o del régimen subsidiado remitidos de este mismo centro, de otras EPS del municipio, de otros municipios del Huila o de los departamentos vecinos donde también ejerce influencia.

5.3 POBLACION Y MUESTRA

Como población se tomaron los 151 cultivos positivos de pacientes hospitalizados en la UCI adultos del HUHMPN obtenidos durante el periodo del primero de Mayo de 2003 al treinta de Abril de 2004, período en que fueron solicitados 225 cultivos en este servicio y donde estuvieron hospitalizados 236 pacientes.

5.4 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Se determinó la frecuencia de las bacterias aisladas, el tipo de muestra analizada, la sensibilidad a los antibióticos ensayados en el laboratorio y la tendencia a lo largo del año.

La información fue obtenida de los registros de la sección de microbiología del laboratorio clínico del Hospital Universitario de Neiva – Huila-Colombia. Los datos fueron guardados diariamente en el software que maneja el equipo VITEK Systems 595 Mo. 63042, equipo automatizado de microbiología que procesó los cultivos analizados (Equipo y reactivos comercializados por BIOMERIEUX Colombia). Este software realiza la tabulación y

codificación de los resultados almacenados durante el periodo que se le ordene y por la variable que se le solicite.

El proceso que siguió el laboratorio para la obtención de estos datos fue:

A partir del sitio de infección se tomo muestra para cultivo, estas muestras, fueron sembradas en agar sangre para aislar todo tipo de bacteria aeróbica de fácil crecimiento en medios comunes y se realizo otra siembra en agar MacKonkey para aislar bacterias gramnegativas de fácil crecimiento en medios comunes.

A partir de colonias aisladas en cultivos no contaminados de estos medios se procedió a inocular las tarjetas de identificación de la bacteria. De acuerdo a si era gramnegativa o grampositiva, fermentadora o no fermentadora se escogió la tarjeta a aplicar en cada caso.

De las mismas colonias aisladas anteriormente se les aplico la tarjeta de susceptibilidad a antibióticos con diferentes tipos de concentración para hallar la concentración mínima inhibitoria MIC.

En el caso de bacterias gramnegativas se utilizo la tarjeta colombiana GNS-651 referencia V 4416 que contiene los siguientes antibióticos a ensayar: Amikacina, Ampicilina, Ampicilina/Sulbactam, Cefepime, Cefotaxime, Ceftazidime, Cefalotina, Ciprofloxacina, Gentamicina, Imipenen, Meropenen, Nitrofurantoína, Piperacilina, Piperacilina / Tazobactan y Trimetoprim Sulfa. y para las bacterias grampositivas la tarjeta GPS 105 referencia 4334 con los siguientes antibióticos: Ampicilina, Ampicilina/Sulbactam, Cefalotina, Ciprofloxacina, Clindamicina, Eritromicina, Gentamicina, Nitrofurantoína, Oxacilina, Penicilina G, Rifampicina, Estreptomocina, Tetraciclina, Trimetoprim Sulfa y Vancomicina.⁵⁰

Los puntos de corte que definen la sensibilidad, el punto intermedio o la resistencia al antibiótico ensayado frente a las bacterias gramnegativas fueron, en µg /ml:

Amikacina 16 – 64. Ampicilina 0.25 -32. Ampicilina mas Sulbactam 4 – 32. Cefepime 4 – 32. Cefotaxime 4 -64. Ceftazidima 8 – 32. Cefalotina 2 - 32. Ciprofloxacina 0.5 - 4. Gentamicina 0.5 – 16. Imipenem 4 – 16. Meropenem 2 – 16. Nitrofurantoína 32 – 128 Piperacilina 8 – 256. Piperacilina más Tazobactam 8 – 128. Trimetoprim mas Sulfametoxazol 10- 320.

Los puntos de corte que definen la sensibilidad, el punto intermedio o la resistencia al antibiótico ensayado frente a las bacterias gram positivos fueron, en µg / ml:

⁵⁰ Las tarjetas usadas en el equipo automatizado para microbiología VITEK Systems son comercializadas por BIOMERIEUX Colombia.

Ampicilina 0.12 - 16. Ampicilina mas Sulbactam 4 – 32. Cefazolina 8 – 32. Ciprofloxacina 0.5 - 4. Gentamicina 2 – 16. Oxacilina 0.25 – 8. Nitrofurantoína 32 – 128 Penicilina G 0.03 – 16. Rifampicina 1 – 4. Trimetoprim mas Sulfametoxazol 10- 320. Tetraciclina 1 – 16.

Con respecto a la Clindamicina y Eritromicina los puntos de corte fueron para: *Staphylococcus spp.* 0.5 – 8. *Enterococcus spp.* De 0.5 – 8 y para no *Enterococcus* 0.25 – 8.

Para el análisis de tendencia se observó el comportamiento de las bacterias encontradas mas frecuentes, frente a los antibióticos ensayados durante el año de estudio, comparando el periodo de los primeros seis meses contra el periodo de los segundos seis meses con el fin de observar la variación de la sensibilidad.

5.5 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

En el análisis estadístico de este estudio usamos las frecuencias, porcentajes y razones de resistencia y sensibilidad. Los datos se analizaran en el programa WHONET.

5.6 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los análisis de los datos obtenidos se realizaron con la ayuda del programa WHONET 5.3 el cual es diseñado por el CDC de Atlanta y es específico para la resistencia bacteriana, ilustrando los resultados con tablas y graficas que muestren claramente las frecuencias halladas de los parámetros a observar y haciendo comentarios acerca de las frecuencias más altas de resistencia presentadas en cada especie de bacteria a cada uno de los antibióticos estudiados

5.7 ASPECTOS ETICOS

Se pidió consentimiento al director del hospital y al director del laboratorio clinico para usar los datos archivados de los resultados de los cultivos positivos del área del hospital y de la época en estudio.

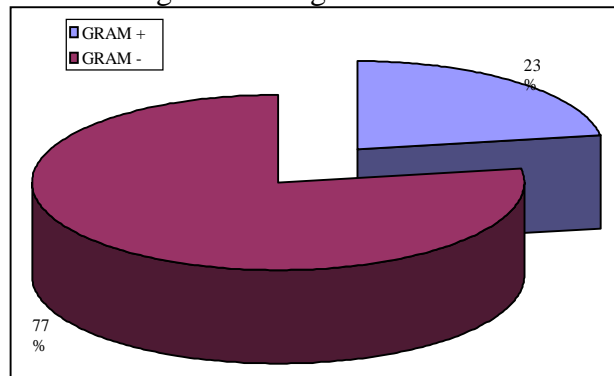
Estos datos fueron usados únicamente con fines científicos, los nombres de los pacientes serán confidenciales.

6. ANALISIS DE RESULTADOS

6.1 DESCRIPCION DE RESULTADOS

6.1.1 Frecuencias Bacterianas. En el periodo de estudio, en pacientes de la UCI del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, se aislaron 151 microorganismos de los 225 cultivos solicitados en los 236 pacientes hospitalizados. Estos aislamientos estuvieron distribuidos así: 117 Microorganismos gramnegativos y 34 grampositivos (Ver gráfica 1).

Gráfica 1. Frecuencia de microorganismos según la coloración Gram.



Los más frecuentes microorganismos Gram negativos aislados fueron los siguientes: *Pseudomonas aeruginosa* 28 (24%), *Klebsiella pneumoniae* 25 (21%), *Acinetobacter baumannii* 21(18%), *Escherichia coli* 15 (13%) y *Enterobacter cloacae* 6 (5%) (Ver tabla 1).

Tabla 1. Bacterias Gram-negativas aisladas.

Microorganismo	# Aisl.	(%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28	24
<i>Klebsiella pneumoniae ss. Pneumonia</i>	25	21
<i>Acinetobacter baumannii (anitratu)</i>	21	18
<i>Escherichia coli</i>	15	13
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	5
<i>Klebsiella ornithinolytica</i>	4	3
<i>Proteus mirabilis</i>	4	3
<i>Salmonella Typhy</i>	3	3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	2
<i>Klebsiella sp.</i>	2	2
<i>Pseudomonas sp.</i>	2	2
<i>Alcaligenes xylooxidans ss. xyloso</i>	1	1
<i>Burkholderia (Pseudo.) cepacia (CDC</i>	1	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1
<i>Serratia fonticola</i>	1	1
<i>Serratia marcescens</i>	1	1
TOTAL	117	100

Y los grampositivos aislados mas frecuentemente fueron *Staphylococcus aureus* 20 (59%)

y *Staphylococcus haemolyticus* 5 (15%) (Ver tabla 2)

Tabla 2. Bacterias grampositivas aisladas.

Microorganismo	# Aisl.	(%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	59
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5	15
<i>Staphylococcus sciuri</i>	3	9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	6
<i>Staphylococcus simulans</i>	2	6
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	3
<i>Streptococcus, beta-haem. Group B</i>	1	3
TOTAL	34	100

6.1.2 Microorganismos de acuerdo al tipo de muestras

Se cultivaron 48 cateteres centrales, de los cuales las bacterias más comúnmente aisladas fueron 11 *Pseudomonas aeruginosa*, 11 *Klebsiella pneumoniae*, 11 *Acinetobacter baumannii*. 36 Líquidos, de los que se aislaron 9 *Staphylococcus aureus*, 7 *Pseudomonas aeruginosa*, 6 *Acinetobacter baumannii* y 4 *Escherichia coli*, 26 secreciones de las que se aislaron 6 *Pseudomonas aeruginosa*, 4 *Klebsiella pneumoniae*, 4 *Staphylococcus aureus*, 17 hemocultivos de los que se aislaron 4 *Klebsiella pneumoniae* y 3 *Salmonella Typhi*. (Ver tabla 3).

Tabla 3. Microorganismos de acuerdo al tipo de muestra.

Microorganismo	Catéter Central	Espudo	Líquidos	Hece	Herida Quirúrgica	Lavado Bronquial	Orina	Sangre	Secreciones	Traquea
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	1	7				3		6	
<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumonia</i>	11	1	2			1	1	4	4	1
<i>Acinetobacter baumannii (anitratu)</i>	11		6					1	3	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	9		1	1		2	4	
<i>Escherichia coli</i>			4	2			5	2	2	
<i>Enterobacter cloacae</i>	2		3						1	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3		1					1		
<i>Proteus mirabilis</i>	2				1		1			
<i>Klebsiella ornithinolytica</i>	2		1	1						
<i>Staphylococcus sciuri</i>			1					2		
<i>Salmonella Typhi</i>								3		
<i>Staphylococcus simulans</i>	1							1		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			1						1	
<i>Klebsiella sp.</i>									2	
<i>Klebsiella oxytoca</i>							1		1	
<i>Pseudomonas sp.</i>	1						1			
<i>Alcaligenes xylosoxidans ss. xyloso</i>			1							
<i>Streptococcus, beta-haem. Group B</i>									1	
<i>Burkholderia (Pseudos.) cepacia (CDC)</i>	1									
<i>Enterococcus faecalis</i>		1								
<i>Serratia fonticola</i>									1	
<i>Citrobacter freundii</i>	1									
<i>Serratia marcescens</i>								1		
TOTAL	48	4	36	3	2	2	12	17	26	1

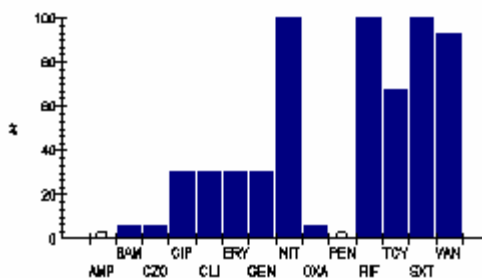
6.1.3 Sensibilidad a los antibióticos de los microorganismos aislados

Tabla 4. Sensibilidad grampositivas, en porcentaje.

Microorganismo	Ampicilina	Ampicilina - Sulbactam	Cefazolin	Ciprofloxacina	Clindamicina	Eritromicina	Gentamicina	Nitrofuratoína	Oxacilina	Penicilina	Rifampicina	Tetraciclina	Trimetoprim-sulfametazol	Vancomicina
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	11	11	35	35	29	35	100	11	0	100	64	100	93
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0	0	0	20	20	0	100	0	0	80	100	80	100
<i>Staphylococcus sciuri</i>	0	0	0	33	0	0	33	100	0	0	33	0	100	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	100
<i>Staphylococcus simulans</i>	0	0	0	50	50	0	0	100	0	0	100	0	0	100
<i>Streptococcus, beta-haem. Group B</i>														
<i>Enterococcus faecalis</i>	100			100				100		100		100		100

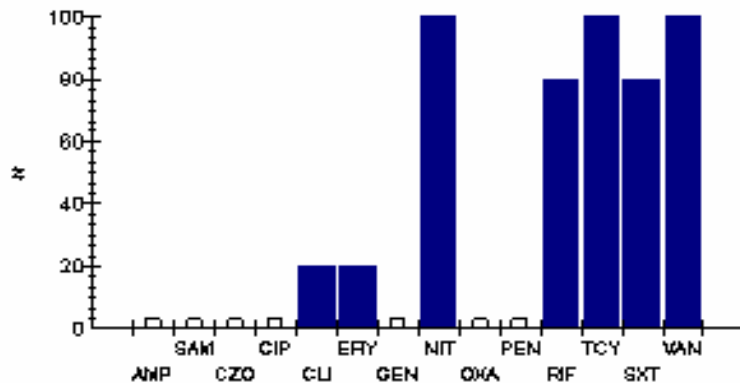
La sensibilidad a los gérmenes grampositivos fue del 100% a la Nitrofurantoína y a la Vancomicina, mientras que fue del 0% a la Penicilina G y a la Ampicilina (Ver tabla 4). Además se observó que el *Staphylococcus aureus* obtuvo una sensibilidad del 100 % a la Rifampicina, al Trimetoprim-Sulfametoxazol, 64% a la Ticarcilina mientras que a los demás antibióticos ensayados se observó una sensibilidad menor al 35% (Ver gráfica 2).

Gráfica 2. Sensibilidad de *Staphylococcus aureus*.



El *Staphylococcus haemolyticus*, presentó además, sensibilidad del 100 % a Ticarcilina, mientras que al Trimetoprim – Sulfametoxazol y la Rifampicina lo hizo el 80 % (Ver gráfica 3).

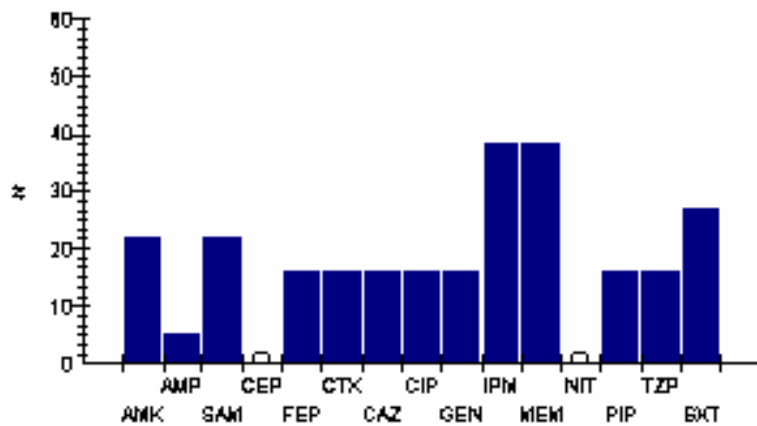
Gráfica 3. Sensibilidad de *Staphylococcus haemolyticus*



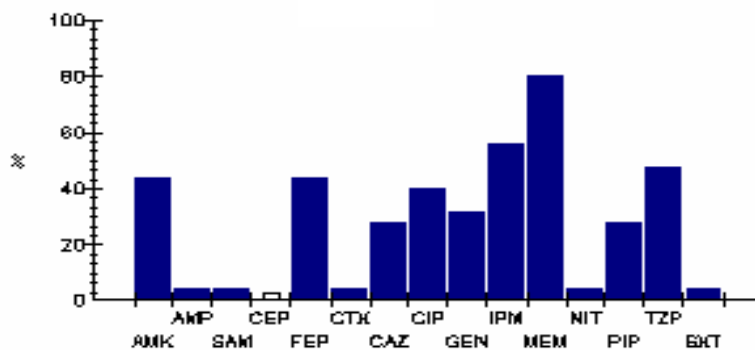
Es importante observar la respuesta del 100% de la *Salmonella typhi* a los antibióticos ensayados.

Respecto al *Acinetobacter baumannii* se observaron sensibilidades menores al 42% a los antibióticos ensayados (Ver gráfica 4), mientras que en la *Pseudomona aeruginosa* menor del 44% excepto para el Imipenem el cual presenta una sensibilidad del 56% y al Meropenem que es del 80%, (Ver gráfica 5).

Gráfica 4. Sensibilidad de *Acinetabacter baumannii*

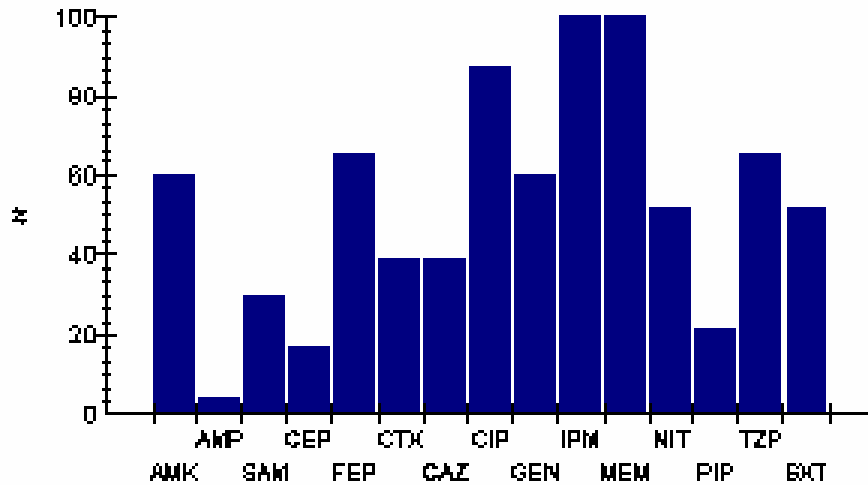


Gráfica 5. Sensibilidad de *Pseudomona aeruginosa*



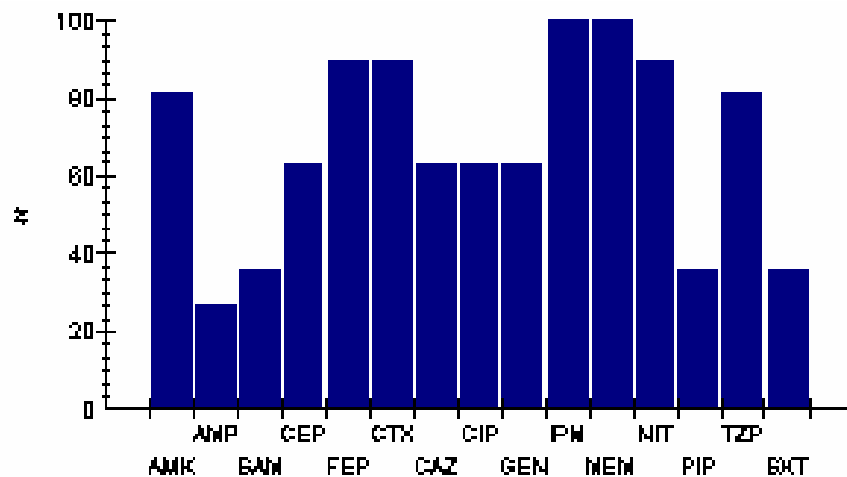
La *Klebsiella pneumoniae* presentó el 100 % de sensibilidad a los Carbapénems, el 87% a la Ciprofloxacina, el 65 % de sensibilidad a la Ticarcilina y Piperacilina mas Tazobactam. (Ver gráfica 6).

Gráfica 6. Sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae*



La *E. coli* presentó una sensibilidad del 100% a los Carbapénems, el 90 % a la Nitrofurantoína, al Cefepime y a la Cefotaxima, mientras que la Piperacilina mas Tazobactam lo hace el 81 %, lo mismo que a la Amikacina. (Ver gráfica 7).

Gráfica 7. Sensibilidad de *Escherichia coli*



El resto de las bacterias gramnegativas encontradas presentaron un 100% de sensibilidad a los Carbapénems excepto *Burkholderia cepacea* la cual fue resistente a estos fármacos. (Ver tabla 5).

Tabla 5. Sensibilidad de los Gram Negativos, en porcentaje.

Microorganismo	Amikacina	Ampicilina	Ampicilina + Sulbetan	Cefalitina	Cefepime	Cefotaximina	Ceftazidima	Ciprofloxacina	Gentamicina	Imipenem	Meropenem	Nitrofurantoina	Piperacilina	Tazobactam	Timepopin sulfametakazol
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	44	4	4	0	44	4	28	40	32	56	80	4	28	48	4
<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumonia</i>	60	4	30	17	65	39	39	87	60	100	100	52	21	65	52
<i>Acinetobacter baumannii (anitratu)</i>	22	5	22	0	16	16	16	16	16	38	38	0	16	16	27
<i>Escherichia coli</i>	81	27	36	63	90	90	63	63	63	100	100	90	36	81	36
<i>Enterobacter cloacae</i>	60	20	20	0	40	40	40	40	40	100	100	40	20	40	40
<i>Proteus mirabilis</i>	50	50	50	75	75	100	75	100	75	100	100	25	50	75	50
<i>Salmonella Typhi</i>	100	100	100	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>Klebsiella oxytoca</i>	100	0	50	50	100	100	50	100	100	100	100	0	50	100	50
<i>Citrobacter freundii</i>	100	0	0	0	100	100	100	100	100	100	100	0	100	100	100
<i>Burkholderia (Pseudo.) cepacia (CDC)</i>	0	0	0	0	100	100	100	100	0	0	0	0	100	100	100
<i>Alcaligenes xylooxidans ss. xyloso</i>	100	0	0	0	100	100	100	100	0	100	100	0	100	100	100

6.1.4 Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de las bacterias más frecuentemente aisladas.

La *Pseudomona aeruginosa*, presentó un porcentaje mas alto de resistencia a la mayoría de los antibióticos ensayados puesto que su crecimiento bacteriano solo fue inhibido en concentraciones mayores al punto de corte (Ver Tabla 6) excepto para el Imipenem donde el 56 % de la *Pseudomona* inhibió su crecimiento a una concentración de 4 µg/ml y el Meropenem lo hizo entre 2 y 4 µg/ml. En esta bacteria se observó una sensibilidad intermedia o sea en el intervalo de corte del 12 % en Cefepima, 20% en Cefotaxima y 16 % en Ceftazidima (Ver gráfica 8).

Tabla 6. CMI de *Pseudomona aeruginosa*

Nombre del antibiótico	Puntos de corte	%R	%I	%S	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Amicacina	S<=16 R>=64	13	26,1	60,9			34,8			26,1	26,1	13		
Ampicilina	S<=8 R>=32	95,7	0	4,3					4,3		95,7			
Ampicilina/Sulbactam	S<=8 R>=32	65,2	4,3	30,4				13	17,4	4,3	65,2			
Cefalotina	S<=8 R>=32	82,6	0	17,4			13	4,3			82,6			
Cefepima	S<=8 R>=32	17,4	17,4	65,2				43,5	21,7	17,4	17,4			
Cefotaxima	S<=8 R>=64	43,5	17,4	39,1				30,4	8,7	13	4,3	43,5		
Ceftazidima	S<=8 R>=32	60,9	0	39,1					39,1		60,9			
Ciprofloxacina	S<=1 R>=4	13	0	87	82,6	4,3		13						
Gentamicina	S<=4 R>=16	17,4	21,7	60,9	30,4		8,7	21,7	21,7	17,4				
Imipenem	S<=4 R>=16	0	0	100				100						
Meropenem	S<=4 R>=16	0	0	100			100							
Nitrofurantoina	S<=32 R>=128	13	34,8	52,2							52,2	34,8	13	
Piperacilina	S<=16 R>=128	73,9	4,3	21,7					21,7		4,3			73,9
Piperacilina/Tazobactam	S<=16 R>=128	34,8	0	65,2					34,8	30,4			34,8	
Trimetoprima/Sulfametoxazol	S<=2 R>=4	47,8	0	52,2	43,5	4,3	4,3	4,3	4,3	39,1				

Gráfica 8. CMI de *Pseudomona aeruginosa*

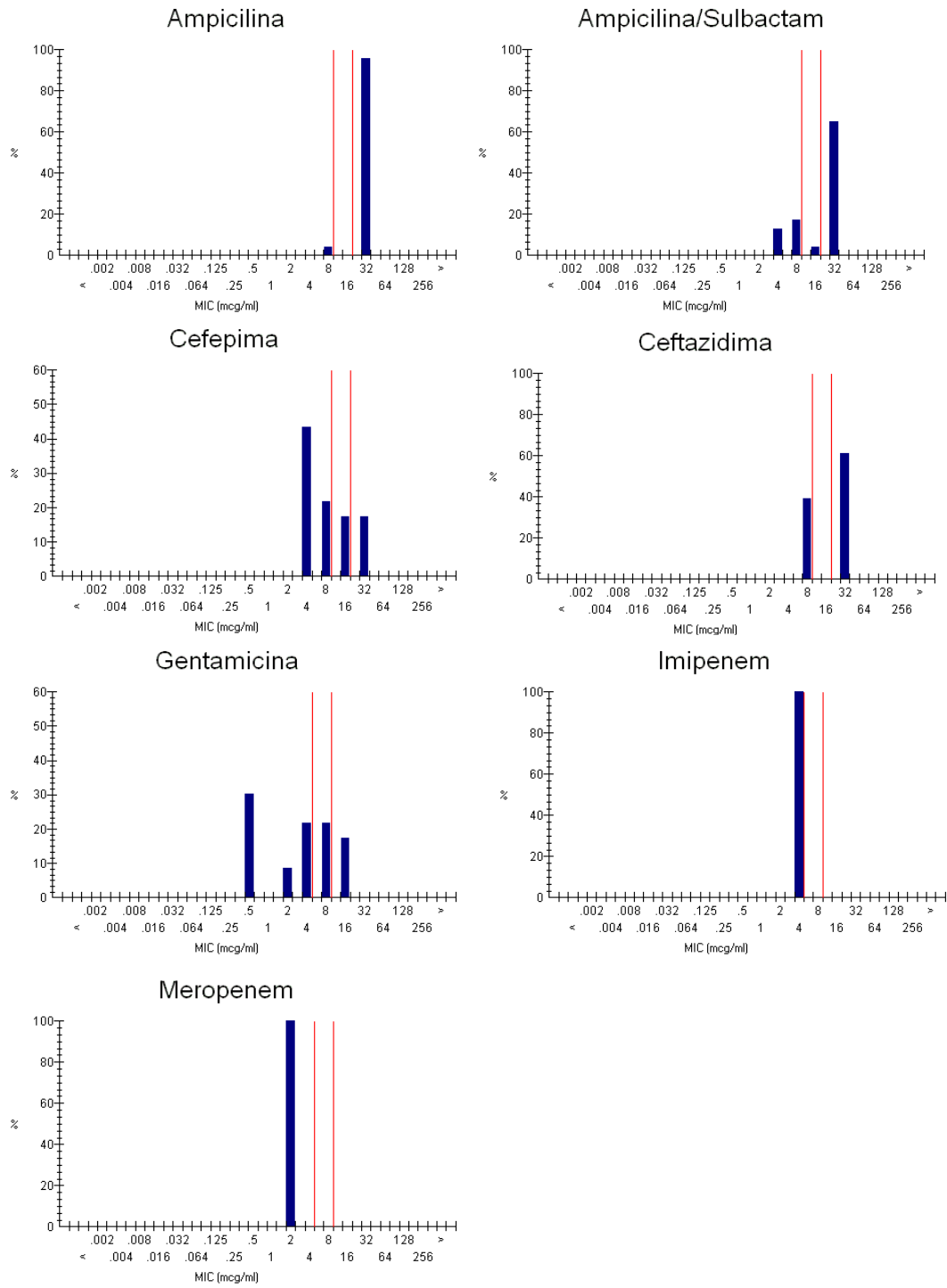
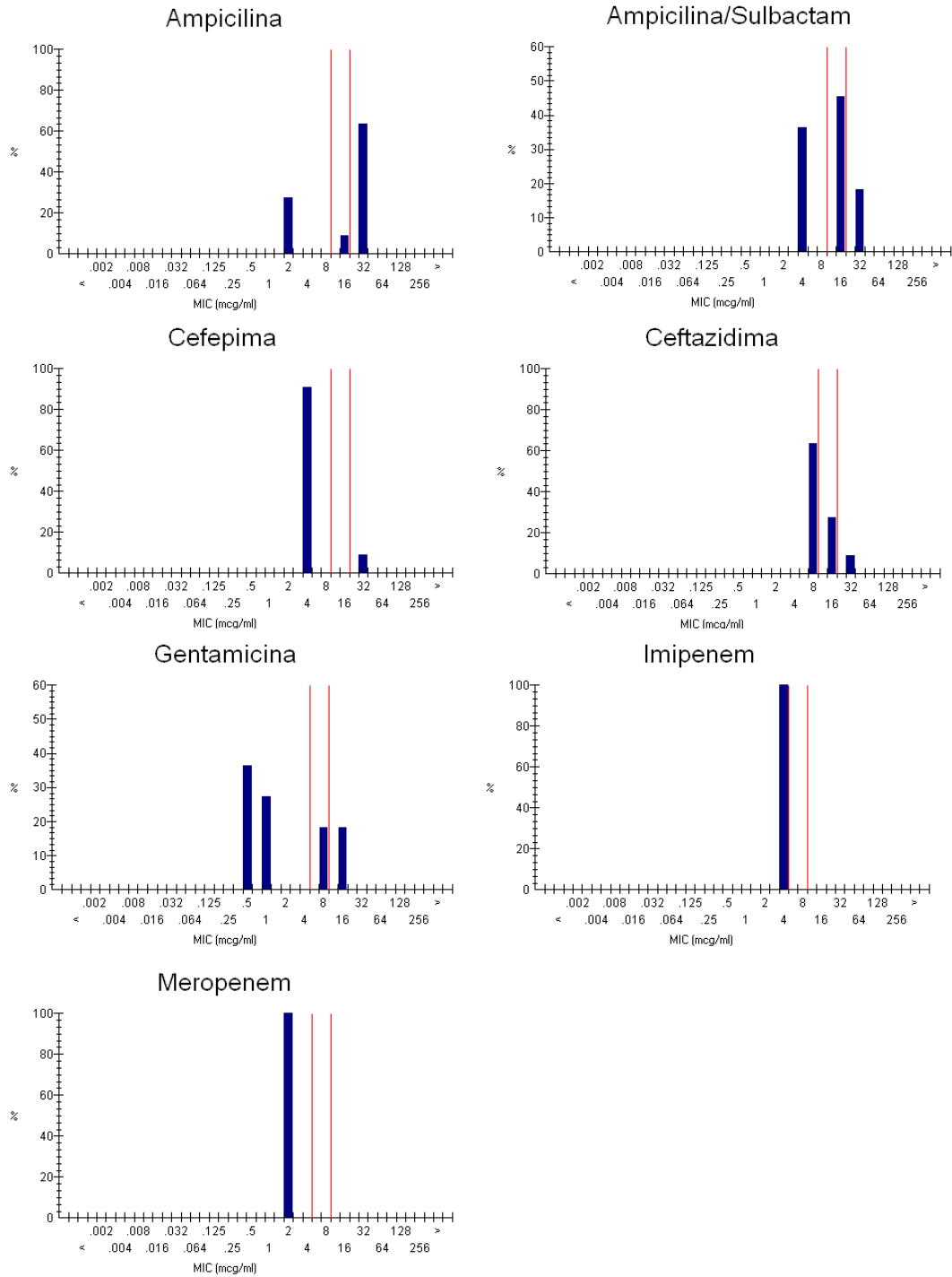


Tabla 7. CMI de *Escherichia coli*

Nombre del antibiótico	Puntos de corte	%R	%I	%S	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Amicacina	S<=16 R>=64	18,2	0	81,8			81,8					18,2		
Ampicilina	S<=8 R>=32	63,6	9,1	27,3			27,3			9,1	63,6			
Ampicilina /Sulbactam	S<=8 R>=32	18,2	45,5	36,4				36,4		45,5	18,2			
Cefalotina	S<=8 R>=32	27,3	9,1	63,6			18,2	9,1	36,4	9,1	27,3			
Cefepima	S<=8 R>=32	9,1	0	90,9				90,9			9,1			
Cefotaxima	S<=8 R>=64	0	9,1	90,9				90,9			9,1			
Ceftazidima	S<=8 R>=32	9,1	27,3	63,6					63,6	27,3	9,1			
Ciprofloxacina	S<=1 R>=4	36,4	0	63,6	63,6			36,4						
Gentamicina	S<=4 R>=16	18,2	18,2	63,6	36,4	27,3			18,2	18,2				
Imipenem	S<=4 R>=16	0	0	100				100						
Meropenem	S<=4 R>=16	0	0	100			100							
Nitrofurantoina	S<=32 R>=128	0	9,1	90,9							90,9	9,1		
Piperacilina	S<=16 R>=128	54,5	9,1	36,4					27,3	9,1		9,1		54,5
Piperacilina/ Tazobactam	S<=16 R>=128	18,2	0	81,8					81,8				18,2	
Trimetoprima/ Sulfametoxazol	S<=2 R>=4	63,6	0	36,4	36,4				9,1	54,5				

Con respecto a la *Escherichia coli* se presentó mayor porcentaje de sensibilidad que de resistencia a los antibióticos ensayados excepto la Ampicilina con una sensibilidad del 27.3 la Piperacilina y el Trimetoprim – Sulfa con 36.4 de sensibilidad. (Ver tabla 7), sin embargo cuando a la Piperacilina se le agrega el Tazobactam la sensibilidad mejora a un 81.8 % al igual que cuando a la Ampicilina se le agrega el Sulbactam el cual mejora al 36.4 %. En esta bacteria se observó sensibilidad intermedia del 45.5 % en Ampicilina más Sulbactam y 27.3 en Ceftazidima. (Ver gráfica 9).

Gráfica 9. CMI de *Escherichia coli*.



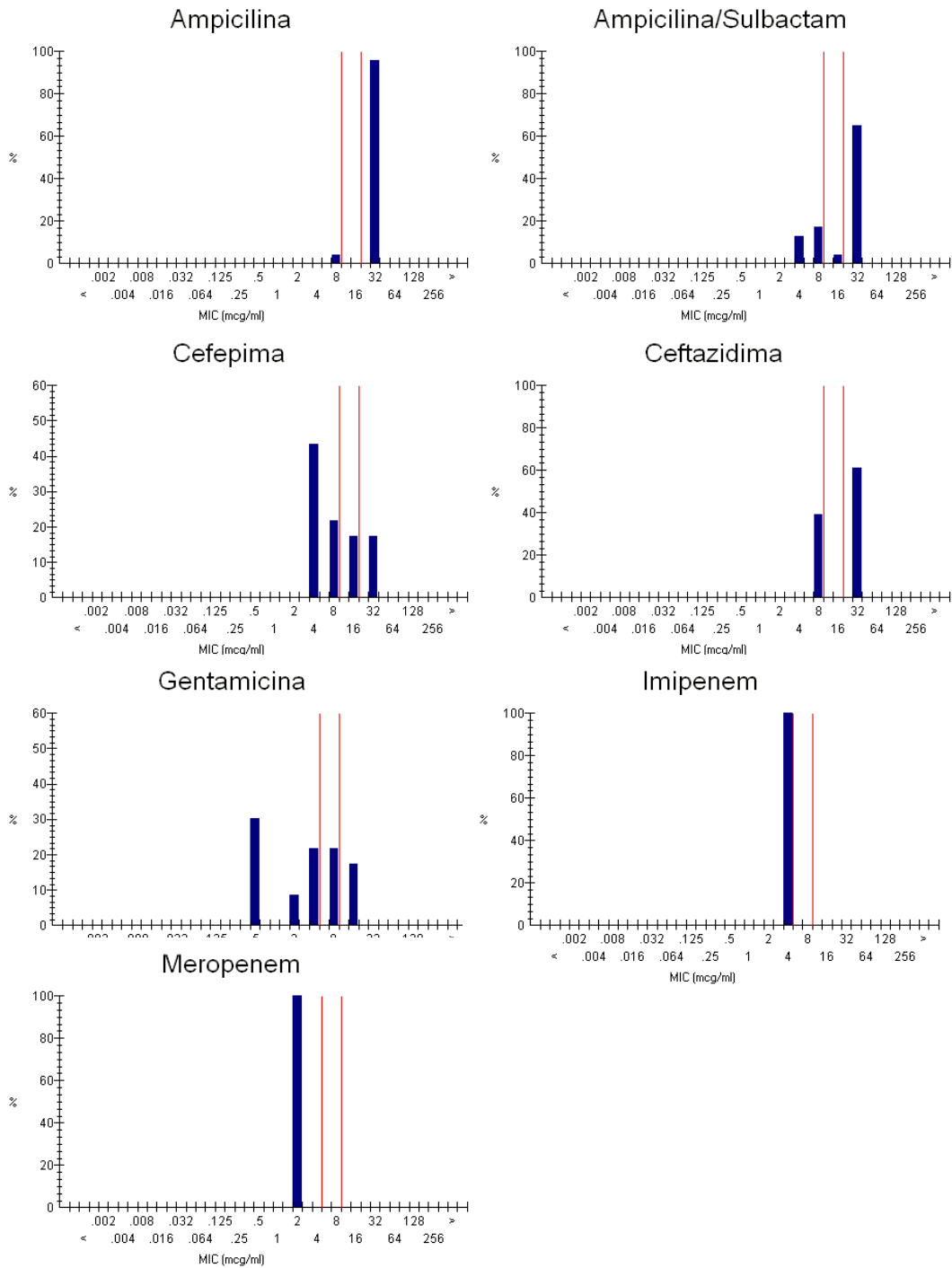
En la *Klebsiella pneumoniae* se halló un porcentaje de sensibilidad por debajo del 66 % en

12 de los 15 antibióticos ensayados (Ver tabla 8). Se encontró 34,8 de sensibilidad intermedia a Nitrofurantoina, 26.1 a Amikacina, 21.7 para Gentamicina, 17.4 para Cefepima y Cefotaxima. (Ver gráfica 10).

Tabla 8. CMI de *Klebsiella pneumoniae*

Nombre del antibiótico	Puntos de corte	%R	%I	%S	.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Amikacina	S<=16 R>=64	13	26,1	60,9			34,8			26,1	26,1	13		
Ampicilina	S<=8 R>=32	95,7	0	4,3					4,3		95,7			
Ampicilina /Sulbactam	S<=8 R>=32	65,2	4,3	30,4				13	17,4	4,3	65,2			
Cefalotina	S<=8 R>=32	82,6	0	17,4			13	4,3			82,6			
Cefepima	S<=8 R>=32	17,4	17,4	65,2				43,5	21,7	17,4	17,4			
Cefotaxima	S<=8 R>=64	43,5	17,4	39,1				30,4	8,7	13	4,3	43,5		
Ceftazidima	S<=8 R>=32	60,9	0	39,1					39,1		60,9			
Ciprofloxacina	S<=1 R>=4	13	0	87	82,6	4,3		13						
Gentamicina	S<=4 R>=16	17,4	21,7	60,9	30,4		8,7	21,7	21,7	17,4				
Imipenem	S<=4 R>=16	0	0	100				100						
Meropenem	S<=4 R>=16	0	0	100			100							
Nitrofurantoina	S<=32 R>=128	13	34,8	52,2							52,2	34,8	13	
Piperacilina	S<=16 R>=128	73,9	4,3	21,7					21,7		4,3			73,9
Piperacilina/ Tazobactam	S<=16 R>=128	34,8	0	65,2					34,8	30,4			34,8	
Trimetoprima/ Sulfametoxazol	S<=2 R>=4	47,8	0	52,2	43,5	4,3	4,3	4,3	4,3	39,1				

Gráfica 10 CMI de *Klebsiella pneumoniae* a diferentes antibióticos ensayados.



La mas baja sensibilidad antibiótica fue por parte de *Acinetobacter baumannii* teniendo la

máxima en 38.9 % para Imipenem y Meropenem. (Ver tabla 9). Con respecto al uso de la Ampicilina sola y al uso de Ampicilina más Sulbactam se observa una disminución del 13,4 % en la resistencia mientras que en cuanto a Piperacilina sola a Piperacilina mas Tazobactam la resistencia disminuye en 11.1 %. Se halló el 57.6 % de sensibilidad intermedia a la Ceftazidima y 16.7 a la Cefotaxima. (Ver gráfica 11).

Tabla 9. CMI de *Acinetobacter baumannii*

Nombre del antibiótico	Puntos de corte	%R	%I	%S	.5	2	4	8	16	32	64	128	256
Amicacina	S<=16 R>=64	77,8	0	22,2		16,7		5,6			77,8		
Ampicilina	S<=8 R>=32	83,3	11,1	5,6			5,6		11,1	83,3			
Ampicilina /Sulbactam	S<=8 R>=32	66,7	11,1	22,2			22,2		11,1	66,7			
Cefalotina	S<=8 R>=32	100	0	0						100			
Cefepima	S<=8 R>=32	83,3	0	16,7			16,7			83,3			
Cefotaxima	S<=8 R>=64	66,7	16,7	16,7			16,7			16,7	66,7		
Ceftazidima	S<=8 R>=32	27,8	55,6	16,7				16,7	55,6	27,8			
Ciprofloxacina	S<=1 R>=4	83,3	0	16,7	16,7		83,3						
Gentamicina	S<=4 R>=16	83,3	0	16,7	16,7				83,3				
Imipenem	S<=4 R>=16	61,1	0	38,9			38,9		61,1				
Meropenem	S<=4 R>=16	61,1	0	38,9			38,9		61,1				
Nitrofurantoina	S<=32 R>=128	100	0	0								100	
Piperacilina	S<=16 R>=128	83,3	0	16,7				16,7				5,6	77,8
Piperacilina/ Tazobactam	S<=16 R>=128	72,2	11,1	16,7				16,7		11,1		72,2	
Trimetoprima/ Sulfametoxazol	S<=2 R>=4	72,2	0	27,8	16,7	11,1	11,1	5,6	55,6				

Gráfica 11. CMI de *Acinetobacter baumannii* a diferentes antibióticos ensayados.

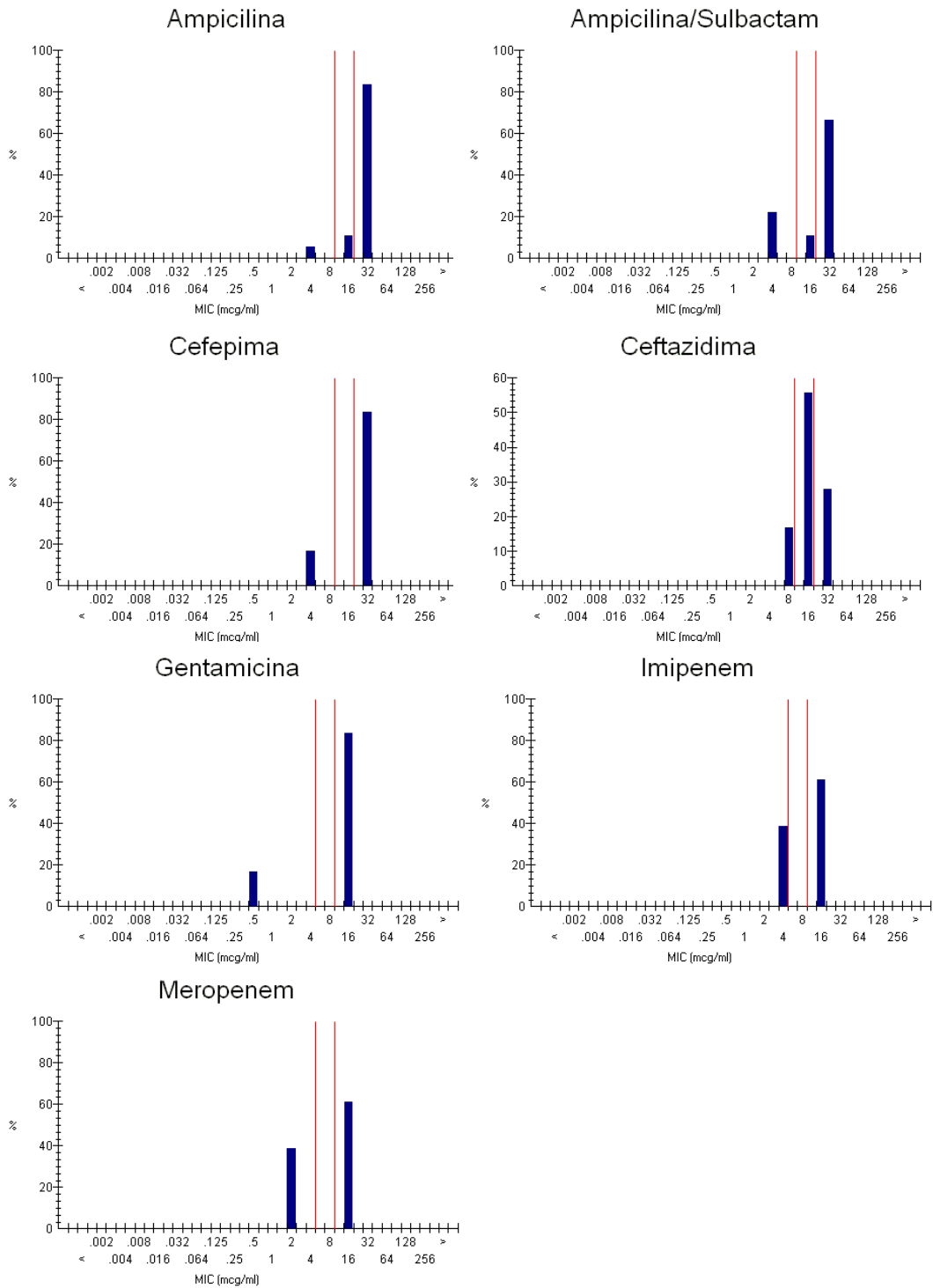
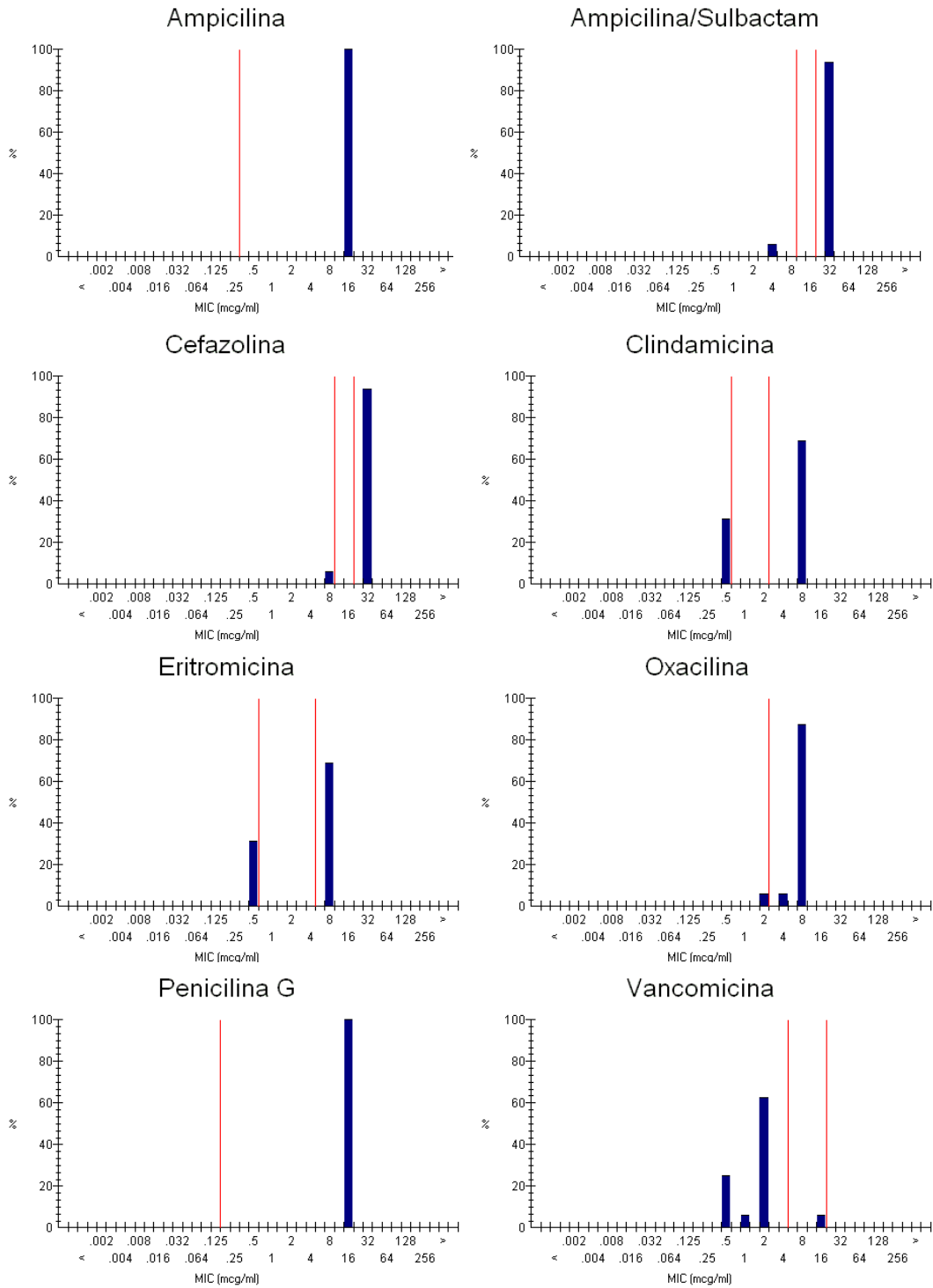


Tabla 10. CMI de *Staphylococcus aureus*

Nombre del antibiótico	Puntos de corte	%R	%I	%S	.5	1	2	4	8	16	32
Ampicilina	S<=.25 R>=.5	100	0	0						100	
Ampicilina/Sulbactam	S<=8 R>=32	93,8	0	6,2				6,2			93,8
Cefazolina	S<=8 R>=32	93,8	0	6,2					6,2		93,8
Ciprofloxacina	S<=1 R>=4	68,8	0	31,2	31,2			68,8			
Clindamicina	S<=.5 R>=4	68,8	0	31,2	31,2				68,8		
Eritromicina	S<=.5 R>=8	68,8	0	31,2	31,2				68,8		
Gentamicina	S<=4 R>=16	68,8	0	31,2			31,2			68,8	
Nitrofurantoina	S<=32 R>=128	0	0	100							100
Oxacilina	S<=2 R>=4	93,8	0	6,2			6,2	6,2	87,5		
Penicilina G	S<=.125 R>=.25	100	0	0						100	
Rifampicina	S<=1 R>=4	0	0	100		100					
Tetraciclina	S<=4 R>=16	31,2	0	68,8		68,8					31,2
Trimetoprima/Sulfametoxazol	S<=2 R>=4	0	0	100	87,5	12,5					
Vancomicina	S<=4 R>=32	0	6,2	93,8	25	6,2	62,5				6,2
Beta-lactamasa		100		0							

Entre las Gram positivas frecuentemente encontradas en este estudio fue *Staphylococcus aureus* en la cual 10 de los 15 antibióticos ensayados tienen una resistencia superior al 68.8 % (Ver tabla 10). Al ensayar esta bacteria frente al comportamiento con Vancomicina se observó el 6.2 % en el punto de corte. (Ver gráfica 12).

Gráfica 12. CMI de *Staphylococcus aureus*



6.1.5 TENDENCIAS

El *Acinetobacter baumannii* presento disminución en la sensibilidad en 4 de los 15 antibióticos ensayados, *Klebsiella pneumoniae* en 6 de los 15 ensayados, *Pseudomona aeruginosa* en 3 y *E. coli* en 9. (Ver tabla 11).

Tabla 11. Tendencias.

A. baumannii	AMK	AMP	SAM	CEP	FEP	CTX	CAZ	CIP	GEN	IPM	MEM	NIT	PIP	TZP	SXT
MAYO - OCTUBRE	22	5	13	0	11	11	11	11	11	38	38	0	11	11	16
NOV - ABRIL	18	0	18	0	12	12	12	12	12	37	37	0	12	12	25
E. coli	AMK	AMP	SAM	CEP	FEP	CTX	CAZ	CIP	GEN	IPM	MEM	NIT	PIP	TZP	SXT
MAYO - OCTUBRE	89	26	42	52	94	94	63	57	78	100	100	94	36	89	47
NOV - ABRIL	77	33	44	55	88	88	55	66	66	100	100	88	44	77	44
K. pneumonie	AMK	AMP	SAM	CEP	FEP	CTX	CAZ	CIP	GEN	IPM	MEM	NIT	PIP	TZP	SXT
MAYO - OCTUBRE	67	3	23	20	65	40	38	81	61	98	98	54	21	58	43
NOV - ABRIL	58	5	23	17	58	35	47	88	58	100	100	64	23	64	41
P. aeruginosa	AMK	AMP	SAM	CEP	FEP	CTX	CAZ	CIP	GEN	IPM	MEM	NIT	PIP	TZP	SXT
MAYO - OCTUBRE	41	2	2	0	41	2	35	38	29	55	76	5	29	55	5
NOV - ABRIL	50	4	4	0	50	4	31	40	36	59	81	4	31	54	4

7. DISCUSIÓN

Con el fin de contribuir a la vigilancia de la resistencia bacteriana se inició este estudio donde se encontró que el 77 % de los microorganismos aislados de las muestras provenientes de pacientes de la UCI adultos son bacterias Gram.- negativas semejante a los estudios realizados por Zuluaga y colaboradores⁵¹ en la Universidad del Valle, al de León Jaramillo en el Hospital de Caldas⁵² donde la mayor prevalencia también fueron los gram Negativos y similar a lo encontrado en la revisión sistemática de artículos del Perú sobre resistencia de bacterias causantes de infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos⁵³

En un estudio reportado en el 2002 del SENTRY program sobre aislamientos en la UCI se encontró que el 54,7% eran gram-negativos⁵⁴

De acuerdo a lo anterior se observa que los microorganismos gramnegativos son prevalentes en las Unidades de Cuidados Intensivos pero lo hacen a diferente escala: En latinoamerica hay mayor prevalencia que en Norte América en donde el *Staphylococcus aureus* es quien ocupa el primer lugar.

En una muestra de patógenos aislados de gramnegativos de Unidades de Cuidados Intensivos procedente de Europa el MYSTIC programme⁵⁵ reportó los siguientes microorganismos: *Pseudomona aeruginosa* 22.5%, *E.coli* 19.8%, *Klebsiella spp* 13.9%, *Enterobacter spp.* 11.2% y *A. baumannii* 6.8%; que al compararla con los hallazgos en este trabajo podemos observar aspectos similares en cuanto a los microorganismos y algunas frecuencias como en *P. aeruginosa* que fue del 24%, pero en cuanto a *A. baumannii* se encuentra mayor prevalencia en este estudio al igual que en otros realizados en latinoamerica

En el período analizado en el HUNHMP, la mayor frecuencia la presenta la *Pseudomona aeruginosa*, con un 24 % de los aislados gramnegativos. Bacteria que a través de los tiempos ha demostrado tener una extraordinaria adaptabilidad a los antibióticos utilizados,

⁵¹ ZULUAGA, T. CORREA, A y REYES, SL. MIRANDA, MC. OLIVERA, MR. PÉREZ, F. VILLEGAS, MV. y el Grupo de Resistencia Bacteriana Nosocomial de Colombia. Resistencia Bacteriana en Gram-negativos provenientes de Hospitales de tercer nivel de Colombia: Whonet 2002-2003. Biomédica.

⁵² LEON JARAMILLO, Eduardo. Resistencia bacteriana a los antibioticos en la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Caldas, 1992-1994, En: Colombia Medica, 1996: p. 27: 66-8.

⁵³ IZQUIERDO, Guillermo. CHIRINOS, Jesé. ALFARO, Carlos y SORIANO Carmen. Cuidados Intensivos del Peru: Revision sistematica. En: Rev. Per. Soc. Med. Intern. Vol 15 N° 3 2002 Resistencia Antibiotica de bacterias causantes de infecciones en Unidades de Cuidados

⁵⁴ STEPHEN, J. MUTNIK, A. JONES. RN. Assessment of pathogens and resistance patterns among intensive care units patients in Norteamerica. Inicial report from the SENTRY antimicrobial surveillance program 2001

⁵⁵ GARCIA-RODRIGUEZ, JA. JONES, NR. Y MYSTIC programme study group Antimicrobial resistance in Gram-negative isolates From European Intensive Care Unit. J. Chemotherapy, 2002. p.14:25-32

como lo podemos observar en este trabajo, la sensibilidad no pasa del 50 % a los antibióticos ensayados excepto para el Imipenem que es de 56 % y para el Meropenem es de 80 % pero están muy cercanos al punto de corte. La resistencia al Imipenem encontrada en este estudio fue del 40 % muy cercano al dato encontrado en la revisión sistemática realizada en el Perú en donde se estudiaron 261 cepas de *Pseudomona* con una resistencia al Imipenem de 35.6 % ⁵⁶. En el estudio del Perú se reporta una resistencia a la Amikacina del 27.9 %, Ciprofloxacina del 22.6 %, Ceftazidima 13,8 % mientras en este estudio se reporta Amikacina 52 % Ceftazidima 56 % y Ciprofloxacina 60 % lo cual queda claro que hay mayor porcentaje de resistencia en estos tres antibióticos al igual que en el trabajo de León en Manizales, Colombia⁵⁷ que se observa el mismo comportamiento. Por otro lado el porcentaje de sensibilidad con Piperacilina sola es del 28 %, mientras que con Piperacilina más Tazobactam es de 48 %.

En los estudios de León Jaramillo en Caldas, Izquierdo Guillermo y otros en Perú y Villegas y colaboradores en la Universidad del Valle se demuestra también la mayor prevalencia para la *Pseudomona* al igual que su marcada resistencia a los antimicrobianos excepto a los Carbapenems. Situación preocupante dada la virulencia y la frecuencia de este germen en pacientes de UCI.

El comportamiento de este germen mantiene altas tasas de mortalidad en infecciones intrahospitalarias y teniendo en cuenta que los Betalactámicos a la vez que los Aminoglucósidos y las quinolonas no ofrecen ninguna ventaja no se debe recomendar estos fármacos para el tratamiento empírico y la presencia de *Pseudomona* debe ser siempre de alarma en los centros de salud colombianos. La recomendación de Follath y Allan^{58 59} de combinar Aminoglucosidos con Betalactámicos continúa siendo válida y ha demostrado no generar mayor resistencia a estos antibióticos.

Dentro de las bacterias gramnegativas la que ocupa el segundo lugar en frecuencia, en este trabajo, es la *Klebsiella pneumoniae* con un 21 %, reportada también con alta prevalencia en algunas instituciones en Colombia.⁶⁰ La sensibilidad para Aminoglucosidos como para Cefepime una Cefalosporina de cuarta generación es del 60 % siendo este un hallazgo importante ya que estos dos antibióticos no inducen resistencia detectada hasta el momento. Como es una bacteria que tradicionalmente ha estado infectando el tracto respiratorio en las UCI se maneja inicialmente con Quinolonas pues de acuerdo a este trabajo

⁵⁶ IZQUIERDO, Guillermo. CHIRINOS, Jesé. ALFARO, Carlos y SORIANO Carmen. Cuidados Intensivos del Perú: Revisión sistemática. *En: Rev. Per. Soc. Med. Intern.* Vol 15 N° 3 2002 Resistencia Antibiótica de bacterias causantes de infecciones en Unidades de Cuidados

⁵⁷ LEON JARAMILLO, Eduardo, Resistencia bacteriana a los antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Caldas, 1992-1994, Colombia Medica, 1996, p. 27: 66-8.

⁵⁸ FOLLANTH, F. COSTA, E. THOMEN, A. FREI, R. BURDESKA, A. MEYER, J. Consecuencias Clínicas del Desarrollo de Resistencia a las Cefalosporinas de tercera generación. *Medicina Practica*, 1992, p.4: 7-12

⁵⁹ ALLAN, J D. Antibiotic Combinations. *Med Clin North Am*, 1987, p. 71: 1087-91

⁶⁰ VILLEGAS, MV. CORREA, A. PEREZ, F. MIRANDA, MC. ZULUAGA, T. QUINN, JP.: Colombian Nosocomial Resistance Study Group (See). Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian hospitals. *Diag Microbiol Infect Dis* jul;49, p. (3):217-22

Ciprofloxacina presenta una sensibilidad del 87 % aun teniendo en cuenta que es poseedora de Betalactamasas de espectro extendido y en otros estudios como por ejemplo el de Taiwan⁶¹ en donde la susceptibilidad es del 80 % a Ciprofloxacina. Con respecto al Imipenem y al Meropenem el comportamiento de la sensibilidad es del 100 % pero es necesario estar alerta con respecto al Imipenem puesto que la sensibilidad se acerca al punto de corte reportando en este trabajo 4 µg/ml y el corte esta en 8 µg/ml

En el presente estudio llama la atención una bacteria que es frecuente encontrar en Unidades de Cuidados Intensivos para pacientes quemados⁶² pero que se hace presente en la UCI adultos de el HUHMP con una resistencia a antibióticos bastante considerable como es la *Acinetobacter baumannii*. En otros estudios se reporta también persistencia de *A. Baumannii* en las Unidades de Cuidados intensivos⁶³ y frecuente resistencia múltiple a los antimicrobianos^{64 65} En este trabajo se muestran resultados de acuerdo con los anteriores investigadores pues podemos observar que según el patrón de sensibilidad encontrado esta no pasa de un 38 % teniendo en cuenta que este valor lo hace a los Carbapenémicos. En la literatura internacional⁶⁶ se aprecia un comportamiento similar con respecto al Imipenem citando los mecanismos que originan su resistencia sin embargo en este estudio se observa que existe un acercamiento peligroso hacia la resistencia en general de los microorganismos gram negativos. La susceptibilidad a la Ciprofloxacina es de 16 % sin embargo la reportada en otros trabajos (Shio-Shin Jean) con Quinolonas más recientes como Moxifloxacina y Trovafloxacina tienen igual actividad o menos lo cual no ofrece mucha expectativa por esa clase de Fármacos.

En un estudio de casos y controles⁶⁷ se encontró una fuerte relación entre la presencia de *A. baumannii* resistente a Imipenem con la estancia en una Unidad de Cuidados Intensivos o el haber recibido previamente el fármaco como factores de riesgo.

En cuanto a la *E. coli* ocupó el quinto puesto dentro de los microorganismos aislados de la HUNHMP en el periodo analizado con una frecuencia del 10%, similar a la frecuencia encontrada en 1321 bacterias aisladas en centros médicos de Norte América que

⁶¹ SHIO-SHIN, Jean Antimicrobial susceptibilities among clinical isolates of extended-spectrum cephalosporin-resistant Gram-negative bacteria in a Taiwanese University Hospital

⁶² BURNS 2004 Aug; 30, p. (5):419-23

⁶³ BECK-SAGUÉ, C. M. JARVIS, W.R. y otros: Epidemic bacteremia due to *Acinetobacter baumannii* in five intensive care units. *Am.J. Epidemiol.* 1990. p. 132:723-733

⁶⁴ MULIN, B. TALON, D y otros: Risk factor for nosocomial colonization with multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infec.* (Dis. 14, 1995), p. 569-576.

⁶⁵ LORTHOLARY, O. FAGON, J.-Y. y otros. Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis. *Clin. Infec.* (Dis. 20, 1995), p. 790-796.

⁶⁶ LIVINGSTONE, D. GILL, M. J. & WISE, R. (1995). Mechanisms of resistance to the carbapenems. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 35, 1-5. [[Medline](#)]

⁶⁷ NAM JOONG, Kim. SANG-HO, Choi. TAE HYONG, Kim. JIN-WON, Chung. JUN-HEE, Woo. JISO. Ryu, y YANG SOO, Kim. Risk Factors for Acquisition of Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*: a Case-Control Study. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, (Ene. 2004); p. 224-228

participaron en el estudio SENTRY del 2001.⁶⁸

En el estudio del HUNHMP se encontró como el patógeno más aislado en muestras de orina con una frecuencia del 38,5 % comparándola con 1508 aislamientos de la misma muestra en Norteamérica en donde encontraron el 46.9%⁶⁹, y el 21 % en la revisión sistemática de infecciones en UCI del Perú y en un estudio procedente de Tailandia.⁷⁰

Con respecto a la actividad antimicrobiana de la *E. coli* podemos encontrar una baja Sensibilidad a los antibióticos tradicionalmente usados empíricamente como son: Trimetoprim Sulfametoxazol, Ampicilina, Amoxicilina, Netilmicina lo cual refleja la presión que ejerce estos antibióticos sobre la bacteria la cual ha desarrollado los mecanismos de resistencia. Se resalta el poco beneficio que ofrece cuando a Amoxicilina se le agrega el Sulbactam puesto que de una sensibilidad del 27 % se llega solo al 36%. Mientras que la ganancia con Amoxicilina mas Acido Clavulánico la sensibilidad alcanzada es del 100% partiendo del 50 %. Igual que con las otras bacterias Gram-Negativas es difícil predecir lo que sucederá con los carbapenemicos que hasta el momento se reporta del 100 %. Con respecto al estudio realizado por León Jaramillo que encontró sensibilidades similares a las encontradas en este estudio siendo el 100% para Imipenem media para Gentamicina, baja para Trimetoprim Sulfametoxazol y alta para la Ciprofloxacina (80%) comparándose con el presente estudio la cual fue del 67%, teniendo en cuenta que el trabajo de León Jaramillo es de 1994 han transcurrido 10 años lo cual evidencia el desarrollo de resistencia a la Ciprofloxacina.

El *Staphylococcus aureus* siendo la bacteria grampositiva mas aislada, ocupo el cuarto lugar entre todas las bacterias aisladas con un 13% de frecuencia siendo el único grampositivo verdaderamente importante en las infecciones de la Unidad de Cuidados Intensivos del HUNHMP, mientras en estudios de Jones NR SENTRY en Norte América de 1321 cultivos aislados procedente de 25 UCI el 24% fueron *S. aureus*.⁷¹

La sensibilidad a Oxacilina en este estudio fue inferior (11 %) a la de estudios encontrados en Norte América (61 %) por Jones NR del SENTRY lo cual podría sugerir que mientras en Norte América la Oxacilina ha dejado de utilizarse debido a el uso de antibióticos mas recientes como Vancomicina, Estreptograminas y Linezolid antibióticos que hasta la fecha están llegando a Colombia.

⁶⁸ JONES, NR. Global Epidemiology of antimicrobial resistance among Community-Acquired and nosocomial pathogens. A five years Summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). Semin Respir Crit. Care Med, 2003, p. 24(1):121-134

⁶⁹ MATHAI, D. JONES, RN. PFALLER, MA. y SENTRY participant group, North America. Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1510 hospitalized patients. Diagn. Microbiol. Infect (Dis. 2001); p. 40:129-136

⁷⁰ SOMCHIT, Thongpiyapoom. Device-Associated Infections and Patterns of Antimicrobial Resistance in a Medical.Surgical Intensive Care Unit in a University Hospital in Thailand. J. Med Assoc Thai Vol. 87 No. 7, 2004

⁷¹ STREIT, Jenifer. JONES, NR. SADER, SH. y Fritsche R T. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the Intensive Care Unit: Report from de SENTRY Antimicrobial Surveillance program (North America, 2001). International Journal of Antimicrobial Agents. Vol 24, Issue 2 (Agosto 2004); p. 111-118.

8. CONCLUSIONES

Las bacterias gramnegativas en este estudio fueron las más frecuentemente encontradas en la UCI adultos representando un alto porcentaje de la población bacteriana del HUHNMHP siendo este tipo de microorganismos los que presentan mayor dificultad al momento de iniciar un tratamiento por la facilidad con la cual se crea la resistencia ya sea cromosómica o a través de plásmidos.

Dentro de estos microorganismos se encontró con alta frecuencia (19%) *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (14%), los que se han caracterizado por ser patógenos oportunistas y han demostrado ser bastante virulentos en pacientes inmunodeprimidos.

Dentro de las bacterias grampositivas aisladas la única que tuvo una presencia importante fue el *S. aureus* el cual se encontró con mayor frecuencia entre los líquidos analizados, coincidentalmente al igual que en los casos anteriores esta bacteria también es una de las más difíciles para el tratamiento médico pues a lo largo de la historia de la quimioterapia antibacteriana ha sido objeto de permanente observación por la facilidad para desarrollar mecanismos de resistencia.

En infección urinaria el germen que más se encontró fue *E. coli* lo cual sucede también en las pacientes ambulatorios, con la ventaja de tener una buena sensibilidad a los antibióticos ensayados.

El catéter central se constituye en este estudio, como la vía de ingreso de la mayor cantidad de microorganismos siendo la *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *A. baumannii* los más frecuentemente encontrados, perteneciendo estos a la flora oportunista.

La sensibilidad hallada en los microorganismos grampositivos nos indica que hay una buena sensibilidad en general a la Nitrofurantoína, Rifampicina, Vancomicina y Trimetoprim Sulfametoxazol, pero que se ha ido perdiendo a la Ampicilina y la ganancia cuando a esta se le agrega Sulbactam es solo del 11 % lo cual no justifica el aumento de los costos. De los gram positivos aislados solo el *Enterococcus faecalis* tuvo sensibilidad a la Ampicilina y a la Penicilina G. El *S. aureus* es el más patógeno dentro de los hallados encontrándose el mayor grado de sensibilidad comparado con los otros grampositivos aislados.

En el análisis de sensibilidad a los gramnegativos es preocupante la alta resistencia que presenta la *P. aeruginosa* y el *A. baumannii*, siendo estas dos especies las que mostraron una pérdida de la sensibilidad a los Carbapenems, antibióticos relativamente nuevos y que las otras especies aisladas no han desarrollado resistencia sin embargo la sensibilidad está muy cerca del punto de corte lo cual debe generar una alerta en el uso de estos medicamentos.

Al comparar la Ampicilina sola frente a la Ampicilina más el Sulbactam podemos apreciar que igual que con los gram positivos el aumento de la sensibilidad no es significativo pues representa solo un aumento del 26 % máximo y en algunos no hay aumento como el *Proteus mirabilis* y el *Enterobacter cloacae*. Al hacer el mismo análisis de la Piperacilina sola comparada con la Piperacilina más el Tazobactam se puede apreciar que la sensibilidad mejora en mayor porcentaje, excepto para el *A. baumannii* que no tiene cambio en la sensibilidad.

De acuerdo a este estudio encontramos que la *Salmonella typhi* responde con un 100% de sensibilidad a todos los antibióticos ensayados mostrando que no es necesario recurrir a antibióticos novedosos y costosos para tratar este tipo de infecciones.

No hay diferencias con las Cefalosporinas de tercera generación respecto al Cefepime que es de cuarta y si existe una justificación para su uso es debido a la no inducción de Betalactamasas que tiene esta última.

La Ciprofloxacina, única Quinolona ensayada y la Gentamicina en este estudio demuestran buena sensibilidad excepto en *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y en *E. cloacae*.

A la Amikacina demuestran las bacterias buena sensibilidad siendo esta mayor del 50% excepto en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.

Respecto a las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) utilizadas en este estudio con el fin de establecer los cortes entre sensibilidad y resistencia permite observar que existen algunos antibióticos que todavía pueden servir contra algunos microorganismos pero que la CMI esta dentro del intervalo de corte por lo tanto el uso indiscriminado de ellos puede hacer que el germen pronto haga resistencia tal es el caso de la Cefotaxima y la Ceftazidima en la *P. aeruginosa*, la Ampicilina más Sulbactam y Gentamicina en *E. coli*, Amikacina, Cefotaxima, Cefepima, Gentamicina y Nitrofurantoína en *Klebsiella pneumoniae*, Cefotaxima y Ceftazidima en *A. baumannii*.

La tendencia observada comparando los dos periodos analizados nos dan muy poca variabilidad y las bacterias tienden a conservar la respuesta homogénea en los dos periodos resaltando que el *A. Baumannii* su tendencia es a conservar su resistencia frente a los antibióticos analizados.

9. RECOMENDACIÓN

Establecer un sistema de vigilancia de resistencia antimicrobiana y uso de antibióticos, aun cuando no existe un sistema ideal, pero pueden brindar resultados significativos que sirvan de guía para la implementación de un régimen antimicrobiano empírico que minimice las consecuencias de la resistencia antimicrobiana.

Estos sistemas necesitan estar integrados a investigaciones básicas continuas, acoplarlos a los descubrimientos de nuevos agentes antimicrobianos y a programas de educación para el personal sanitario

Suspender el uso de los Carbapenémicos hasta tanto los estudios no demuestren una disminución de la CMI.

BIBLIOGRAFÍA

PUMAROLA, A. RODRÍGUEZ, A. GARCIA, J.A. PIEDROLA, G. Microbiología y parasitología médica, segunda edición, 1987 p. 333-338

WALDUOGEL, Francis A. Nueva resistencia en Staphylococcus aureus rev Enfermedades infecciosas y microbiología vol 19 N 5, Septiembre, Octubre 1999.

GOODMAN And GILMAN. The Pharmacological Basis Of Therapeutics. McGraw-Hill 10 Edition, 2000, p. 1141-1349.

ALLISON E., Einhorn. PHARM, D. MELINDA M, Neuhauser. PHARM, D. DAVID, T. Bearden. PHARM, D. JOHN P, Quinn. M.D. SUSAN L, Pendland. PHARM, D. M.S. Extended-Spectrum Beta-Lactamases: Frequency, Risk Factors, and Outcomes. Pharmacotherapy, 2002, p. 22(1):14-20, 2002.

RICE, L. Evolution and Clinical Importance of Extended-Spectrum beta-Lactamases Chest, 2001, p. 119:S391-S-396

JONES, RN. Resistance Patterns Among Nosocomial Pathogens. Trends Over the Past Few Years Chest, 2001, p. 119(2): S397- 404S

GUZMAN-BLANCO, M. CASELLAS, JM. SILVA SADER, H. Emerging and re-emerging diseases in Latin America. Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America .The Giant Is Awakening. The Infectious Disease Clinics of North America, 2000, p. 14(1): 67- 82

JONES, N R: Incidencia global, tipos y detección de beta-lactamasas de espectro extendido. Infect Disease in Clinical Practice, 2000, p. 3-6

PATERSON, JE: Antibiotic Utilization Is There an Effect on Antimicrobial Resistance? hospital-acquired infections: realities of risks and resistance Chest, 2001, p. 119(2): 34-41

WEBER, DJ. RAASCH, R. RUTALA, W.: Emerging Resistance and Therapeutic Options. Nosocomial Infections in the ICU. The Growing Importance of Antibiotic-Resistant Pathogens. Chest, 1999, p. 115(3): 34- 41

KEITH S., Kaye. HENRY S., Fraimow. ELIAS, Abrutyn: Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Clinical Management. Infectious Disease Clinics of North America, 2000, p. 14(2):293-319

GIAMARELLOU, H. ANTONIADOU, A.: Antipseudomonal antibiotics. Medical Clinics

of North America, 2001. p. 85(1):19-42

PETROS, AJ. O'CONNELL, M. ROBERTS, C. WADE, P. VAN SAENE, H.: Systemic Antibiotics Fail to Clear Multidrug-Resistant *Klebsiella* from a Pediatric ICU. *Chest*, 2001, p. 119(3):862-866

STEPHAN, Harbarth. ANTHONY D., Harris. YEHUDA, Carmeli. and MATTHEW H., Samore. Parallel Analysis of Individual and Aggregated Data on Antibiotic Exposure and Resistance in Gram-Negative Bacilli. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, p. 33:1462-1468

VIRK A, Steckelberg JM: Clinical aspects of antimicrobial resistance. *Mayo Clin Proc*, 2000, p. 75: 200-214

POUTOU, R. MATTAR, S. MONCAYO, S. MORENO, C.: Determinación molecular de la multiresistencia antimicrobiana en cepas aisladas de infección nosocomial en el Hospital Universitario San Ignacio de Santa fe de Bogotá. *Médica UIS* 1999; 13: 12-18

BUSH, K. JACOBY, GB. MADEIROS, A.: A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob agents Chemother*, 1995. p. 39: 1211-1233

SALER, HS. JONES, RN. GALES, AC.: Antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from patients in Latin American medical centers with a diagnosis of pneumonia: analysis of results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997): sentry LATIN American study group. *Diagn Microbiol infect Dis*, 1998, p. 32: 289-301