

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**INSTITUTO AUTONOMO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES**  
**POSTGRADO MEDICINA CRÍTICA: MENCIÓN ADULTO**

**RESISTENCIA BACTERIANA Y EVOLUCIÓN**  
**MICROBIOLÓGICA DE CULTIVOS REALIZADOS A PACIENTES EN UCI.**  
**MÉRIDA, VENEZUELA, 2012.**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**SERBIULA**  
*Tullio Febres Cordero*

**AUTORA:** Jenny Marilyn Villarreal Paredes

**TUTOR:** Dra. Mary Elena Acacio

MÉRIDA, 2012

**DONACION**

**RESISTENCIA BACTERIANA Y EVOLUCIÓN  
MICROBIOLÓGICA DE CULTIVOS REALIZADOS A PACIENTES EN UCI.  
MÉRIDA, VENEZUELA, 2012.**

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR LA MÉDICO INTERNISTA  
JENNY MARILYN VILLAREAL PAREDES, CI 11.960.643, ANTE EL CONSEJO DE  
LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO  
CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA MENCION TERAPIA INTENSIVA  
ADULTO.

**Autora:** Jenny Marilyn Villareal Paredes

Médico Internista. Residente II del Postgrado de Medicina Crítica mención Adulto.

Universidad de los Andes, Instituto Autónomo Hospital de los Andes. Mérida, Venezuela.

**Tutor:** Dra. Mary Elena Acacio.

Médico Cirujano Especialista en Neumología y Terapia Intensiva. Adjunto al Servicio de

unidad de Terapia Intensiva del IAHULA. Profesor Asistente de la U.L.A. Mérida,

Venezuela.

**Asesor Metodológico:**

Ingeniero Bosco Colina.

Ingeniero en Informática. Analista jefe de información y estadística de la Facultad de

Medicina ULA. Mérida, Venezuela.

## AGRADECIMIENTO

A Dios todo poderoso por ser siempre mi luz.

A mi madre que con su esfuerzo, logró hacer de mí una mujer de bien.

A mi padre por existir.

A mi hijo para que con este logro sea ejemplo de vida

A mis hermanos por ser ejemplo de lucha.

A el amor de mi vida, gracias

A mis amigos y compañeros de postgrado.

A la Dra. Acacio por su apoyo y dedicación.

A todos los profesores y hacedores de enseñanza

Al Dr. Saberio Pérez y Dr. Ciro Angulo por su apoyo en la elaboración de esta tesis

Al Hospital Universitario de los Andes.

Al personal que labora en esta institución.

A todos mil gracias

## INDICE DE CONTENIDO

	<b>Página</b>
Agradecimientos.....	
<b>ÍNDICE</b>	
Índice de contenido.....	V
Índice de tablas.....	Vi
Índice de gráficos.....	Vii
Tabla de abreviaturas.....	Viii
<b>RESUMEN</b> .....	Ix
<b>ABSTRACT</b> .....	X
<b>INTRODUCCION</b> .....	11
<b>CAPITULO I. EL PROBLEMA DE LA INVESTIGACION</b>	12
Planteamiento del problema.....	12
Justificación e importancia.....	12
Objetivos generales y específicos.....	14
<b>CAPITULO II. MARCO TEÓRICO</b>	15
Marco Teórico.....	15
Antecedentes.....	24
Definiciones estandarizada.....	30
<b>CAPITULO III. MARCO METODOLÓGICO</b> .....	31
Diseño del Estudio.....	31
Población y muestra .....	31
Técnicas de recolección de datos.....	31
Criterios de Inclusión y Exclusión.....	32
Sistema de variables.....	33
Análisis metodológico.....	34
Cronograma de actividades.....	34
<b>CAPITULO IV ANALISIS DE RESULTADOS</b> .....	37
Resultados.....	37
Discusión.....	56
Conclusiones y recomendaciones.....	56
<b>REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA</b> .....	60
<b>ANEXOS</b> .....	62

## ÍNDICE DE TABLAS

	Pág
<b>Tabla N° 1</b> Antibióticoterapia empírica iniciada en el tratamiento de pacientes hospitalizados en la UCI.....	42

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## ÍNDICE DE GRAFICOS

	Pág
<b>Grafico 1</b> Distribución por el Género y edad.....	37
<b>Grafico 2</b> Distribución de Cultivos realizados en los pacientes hospitalizados en la UCI.....	38
<b>Grafico 3</b> Distribución de Cultivos realizados según muestra microbiológica en los pacientes hospitalizados en UCI.....	39
<b>Grafico 4</b> Cultivos positivos según muestra microbiológica.....	40
<b>Grafico 5</b> Antibióticoterapia previa al ingreso en UCI.....	41
<b>Grafico 6</b> Microorganismos aislados en los Cultivos positivos en pacientes hospitalizados en la UCI.....	43
<b>Grafico 7</b> Microorganismos aislados en los Cultivos positivos según muestras microbiológicas.....	44
<b>Grafico 8</b> Sensibilidad y resistencia bacteriana <i>Staphylococcus aureus</i> .....	46
<b>Grafico 9</b> Sensibilidad y resistencia bacteriana <i>Escherichia coli</i> .....	47
<b>Grafico 10</b> Sensibilidad y resistencia bacteriana <i>Pseudomona aeruginosa</i> .....	48
<b>Grafico 11</b> Sensibilidad y resistencia bacteriana <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	49
<b>Grafico 12</b> Sensibilidad y resistencia bacteriana <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	50
<b>Grafico N° 7</b> Frecuencia de bacterias productoras de BLEE.....	51
<b>Grafico N° 8</b> Evolución secuencial de cultivos para bacterias.....	52

<b>Grafico N° 9</b> Evolución del tratamiento antimicrobiano en cultivos positivos para bacterias .....	53
.	
<b>Grafico N° 10</b> Evolución del tratamiento antimicóticos en cultivos positivos para Cándida Albicans .....	54

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)



## **TABLA DE ABREVIATURAS**

- **I.A.H.U.L.A:** Instituto Autónomo Hospital universitario de los Andes
- **UCI:** Unidad de cuidados Intensivos
- **BLEE:** Bacterias productoras de Betalactamasa de espectro expandido

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la Resistencia bacteriana y evolución microbiológica de cultivos realizados a pacientes en UCI, IAHULA, Mérida, Venezuela, 2012.

**Diseño del estudio:** Estudio epidemiológico estudio descriptivo, prospectivo tipo transversal.

**Métodos y Materiales:** Se obtuvo una muestra de 482 Cultivos de pacientes mayores de 16 años, de ambos géneros, ingresados a la UCI Adultos del I.A.H.U.L.A. en el periodo comprendido Marzo - Agosto del año 2012, en diferentes muestra biológica.

**Resultados:** Se observó en la población de estudio que la mayor cantidad de ingreso a la UCI predominó el género femenino, con edad promedio 21-25 años. Los gérmenes Gram (-) fueron los predominantes entre ellos *Klebsiella Pneumoniae*, *Acinetobacter Baumannii*, *Escherichia Coli* y *Pseudomona Aeruginosa*. El Antibiotico empírico de mayor uso en la unidad son las penicilinas del tipo Ampicilina Sulbactam 48 casos (29%) y las cefalosporinas 43 casos (26%). La resistencia bacteriana según germen evaluado fue para **Staphylococcus aureus** tetraciclinas, ampicilina sulbactam y clindamicina; **E. Coli** cefotaxima, ceftriaxone, clindamicina, ciprofloxacina; **Pseudomona aeruginosa** ceftriaxone, cefoperazona sulbactam, ampicilina sulbactam, levofloxacina y aminoglucósidos; **Klebsiella** aminoglucósidos, quinolonas y meropenem **Acinetobacter** aminoglucósidos y piperacilina tazobactam. Los gérmenes productores de BLEE predominaron *klebsiella pneumoniae*, *acinetobacter*, *escherichia coli* y *pseudomona aeruginosa*. La evolución microbiológica de los primeros 120 cultivos positivos, se realizó en 82 casos rotación antibiótica y se mantuvo tratamiento empírico en 38 casos, con segundo cultivos negativos 88 cultivos (73%) y manteniéndose positivos en 32 (27%). La evolución con antimicóticos en 33 cultivos positivos con Fluconazol fue 20 cultivos negativos (74%) y cultivo positivo en 3 (26%).

**Conclusiones:** la resistencia bacteriana es muy frecuente en la UCI. El tratamiento empírico ha sido satisfactorio.

**Palabras Claves:** sensibilidad, resistencia, germen, Antibiotico empírico.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the bacterial resistance and evolution microbiological cultures performed in ICU patients, IAHULA, Merida, Venezuela, 2012.

**Study Design:** Epidemiological descriptive prospective cross-sectional.

**Methods and Materials:** A sample of 482 cultures of patients over 16 years, of both genders, admitted to the ICU Adult IAHULA in the period from March to August of 2012, in different biological sample.

**Results:** It was observed in the study population as many ICU admission predominant female gender, average age 21-25 years. The Gram (-) were the predominant including *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. The empirical antibiotic most used in the unit are the type penicillin Ampicillin Sulbactam 48 cases (29%) and cephalosporins 43 cases (26%). The bacterial resistance was evaluated according germ *Staphylococcus aureus* to tetracycline, ampicillin sulbactam and clindamycin; *E. Coli* cefotaxime, ceftriaxone, clindamycin, ciprofloxacin, *Pseudomonas aeruginosa* ceftriaxone, cefoperazone sulbactam, ampicillin sulbactam, levofloxacin and aminoglycosides; *Klebsiella* aminoglycosides, quinolones and aminoglycosides *Acinetobacter* meropenem and piperacillin tazobactam. Germs predominant ESBL *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. The microbiological evolution of the first 120 positive cultures, was performed in 82 cases and kept rotating antibiotic empirical therapy in 38 cases, with 88 seconds cultures negative cultures (73%) and remained positive in 32 (27%). The evolution with positive cultures in 33 antifungal fluconazole was 20 negative cultures (74%) and positive culture in 3 (26%).

**Conclusions:** Bacterial resistance is very common in the ICU. Empirical treatment was successful.

**Keywords:** sensitivity, resistance, germ, empirical antibiotic.

## INTRODUCCIÓN

La sobrevivencia del paciente críticamente enfermo aumenta cada día, en parte por los avances tecnológicos alcanzado en los últimos años y al manejo altamente especializado en la UCI. La invasión múltiple (catéteres, sondas, tubos orotraqueales y de tórax, etc) ha generado mayor número de procesos infecciosos, que se traducen en mayor estancia hospitalaria, con las subsecuentes complicaciones, como la presencia de shock, insuficiencia renal, necesidad de soporte ventilatorio, el uso obligado de esteroides y antibióticos. Las infecciones severas constituyen una importante causa de morbilidad, asociadas a una alta resistencia bacteriana.<sup>1,2</sup> La presencia de infecciones nosocomiales en UCI hace necesario identificar los gérmenes causales en el menor tiempo posible, como la identificación de los patógenos es lenta, se debe realizar GRAM Y KOH del sitio de infección como estudio preliminar. La terapia empírica se inicia antes que el patrón de susceptibilidad sea determinado, teniendo en cuenta el foco primario de infección, enfermedad de base, tratamiento antimicrobiano reciente, conocimientos razonables de la farmacología y epidemiología local. Al obtener el resultado de cultivo y antibiograma se debe reevaluar el esquema de antibiótico y adaptarlo según sea el requerimiento.<sup>3,4</sup>

Se hace indispensable conocer el comportamiento de los patógenos comunes frente a los antimicrobianos, teniendo en cuenta las variaciones entre distintas instituciones hospitalarias. Inclusive se debe conocer datos propios, para optimizar resultados y costos.<sup>3</sup>

En el presente estudio se planteó establecer características epidemiológicas de los principales gérmenes aislados en la unidad de cuidados intensivos del I.A.H.U.LA y evaluar los patrones de resistencia antimicrobiana.

## **CAPITULO I. EL PROBLEMA DE LA INVESTIGACION**

### **JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA**

La multirresistencia antibiótica ha generado un problema creciente a nivel mundial, relacionado al uso irracional de antibióticos<sup>7</sup> al desconocer el posible germen causal de la infección<sup>15,17</sup>. En la última década numerosas publicaciones hacen notar que los hospitales a nivel del mundo están enfrentando una crisis sin precedentes debido a la aparición de microorganismos resistentes a los antimicrobianos,<sup>4</sup> lo cual ha conducido primero a las instituciones y a grupos multidisciplinarios al ajuste en los criterios y métodos diagnósticos, identificación de patógenos más frecuentes, incidencia de resistencia a antibióticos y factores que la promueven y por último a la elaboración en consenso de estrategias para prevenir y controlar la emergencia y diseminación de microorganismos multirresistentes.<sup>5,21</sup>

En Venezuela se está vigilando la resistencia bacteriana a los antibióticos desde el año de 1987, cuando se creó el Programa Venezolano de Vigilancia de Resistencia Bacteriana a los Antimicrobianos, el cual parte del Sistema Internacional de Vigilancia de la Resistencia (WHONET), y depende de la Organización Mundial de la Salud, en el que participan 53 países del mundo.<sup>17</sup> A pesar de la importancia de este problema, son pocas las investigaciones existentes sobre este tema tanto a nivel regional como nacional; tomando en consideración este aspecto, se planteó la realización de este estudio de tipo descriptivo que determina los gérmenes más frecuentes en los pacientes hospitalizados en el área de Cuidados Intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes en el lapso comprendido entre abril hasta septiembre del año en curso 2012.

Existen múltiples guías para el manejo de enfermedades infecciosas, cada una basada en las características de la epidemiología local y patrones de sensibilidad y resistencia de cada

institución, debido a que los patrones de resistencia varían entre instituciones. Se debe considerar que la mayoría de las guías de manejo están realizadas en países desarrollados y existe gran diferencia en los patrones de resistencia por lo que los esquemas de antibióticos empíricos varían. El conocer el patrón de sensibilidad y resistencia local en UCI del I.A.H.U.L.A. Mérida, permite orientar adecuadamente la selección de esquemas de antibióticos empíricos, así como elaborar de guías terapéuticas basadas en los patrones de sensibilidad y resistencia bacteriana de la institución , que permite optimizar el tratamiento y así lograr disminuir la morbimortalidad asociada a enfermedades infecciosas, inducir el uso racional de antibióticos y disminuir las complicaciones asociadas.<sup>6</sup>

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la resistencia bacteriana y evolución microbiológica de cultivos realizados a pacientes en UCI, I.A.H.U.L.A Mérida, Venezuela. Marzo – agosto 2012.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1.- Determinar la distribución por edad y Género en pacientes hospitalizados en la UCI
- 2.- Conocer la distribución de los resultados positivos y negativos de cultivos realizados en los pacientes hospitalizados en la UCI, según tipo de muestra microbiológica.
- 3.- Establecer la frecuencia de antibiòticoterapia previa en cultivos positivos según muestra microbiológica.
- 4.- Determinar la frecuencia de antibiòticoterapia empírica iniciada en el tratamiento de pacientes hospitalizados en la UCI.
- 5.- Identificar las principales bacterias aisladas en los pacientes de UCI.
- 6.- Determinar la frecuencia de bacterias aisladas según muestras microbiológicas.
- 7.- Conocer el patrón de sensibilidad y resistencia en cepas bacterianas aisladas en cultivos positivos.
- 8.- Determinar la frecuencia de bacterias productoras de BLEE.
- 9.- Evaluar los resultados de la antibiòticoterapia según la evaluación de cultivos secuenciales.
- 10.- Determinar la frecuencia de aislamiento de especies de cándida posterior a tratamiento con diferentes fármacos antimicòticos.

## CAPITULO II. MARCO TEORICO

Las bacterias son microorganismos unicelulares pertenecientes a las células procariotas, una de las formas más antiguas de vida en nuestro planeta con más de 4,000 millones de años. Antoni Van Leeuwenhoek fue el primero en describirlas en 1683.

El cuerpo tiene un aproximado de 10 bacterias por cada célula humana y puede comprender de 0.5 a 2.5 kg de peso corporal. Considerada la forma de vida más abundante en el planeta en términos de biomasa y número de especie.<sup>3</sup> Las bacterias constituyen un factor fundamental para la vida como parte de la microbiota normal de los seres humanos induciendo y/o facilitando procesos metabólicos e impidiendo la colonización por parte de agentes patógenos.<sup>10</sup>

Los antibióticos son sustancias naturales producidas por microorganismos (hongos, bacterias) sintéticas o semi-sintéticas con capacidades destruir, impedir o retardar la multiplicación de otros microorganismos.<sup>8</sup> El uso más remoto de antibióticos se remonta a los antiguos Chinos hace más de 2.500 años. La aplicación del moho de la soya sobre furúnculos traía beneficios terapéuticos. En 1928 Fleming descubrió la penicilina accidentalmente al trabajar con *Staphylococcus aureus*, se contaminó con un hongo (*Penicillium notatum*), observó que se formaba un halo de inhibición alrededor de las colonias del *Penicillium*. Así mismo se inicia la era de la resistencia; para el *Staphylococcus aureus* con una sensibilidad de 100%, en 1947 se reportó resistencia de 14%, actualmente de 95 a 100%.

Las bacterias tienen rápidos índices de crecimiento, mutaciones genéticas y habilidad para intercambiar material genético horizontalmente entre ellas.<sup>11</sup> La resistencia bacteriana puede ser secundario a una alta concentración de población en centros urbanos, la



migración masiva a través de las regiones del mundo, el uso masivo e inadecuado de los antibióticos e inadecuado control de infecciones hospitalarias.<sup>10</sup>

Los mecanismos de resistencia bacteriana se dividen en natural o intrínseca y adquirida. La resistencia natural o intrínseca es una propiedad específica de las bacterias, presente desde la aparición de estas y por su naturaleza son resistentes a determinados antibióticos, principalmente por carecer de sitio blanco de acción. La resistencia adquirida constituye en la actualidad un verdadero problema de salud pública a nivel mundial.<sup>12</sup> Una cepa bacteriana puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos por diversas especies bacterianas.<sup>13</sup> Las enfermedades infecciosas han pasado a ser una de las principales causas de mortalidad y de altos costos económicos.<sup>11,13</sup>

El laboratorio de microbiología es fundamental para brindar información en el diagnóstico y tratamiento de infecciones al determinar el agente infeccioso y su sensibilidad, se debe realizar o medir concentración inhibitoria mínima (CIM) en caldo o agar, la difusión en disco (Kirby-Bauer), concentración bactericida mínima, niveles séricos del antibiótico, niveles bactericidas del suero y pruebas de sinergismo; La prueba de referencia (gold standard) es la técnica de dilución en caldo o en agar, la cual cuantifican la CIM, reportando aproximación a la sensibilidad “in vivo” del microorganismo, otros factores que influyen en la farmacodinamia de los antibióticos, que no se evalúan in vitro, son el pH, la concentración de cationes, el inóculo de la bacteria y la difusión o distribución en ciertos tejidos.<sup>14,18</sup>

Los mecanismos de infección en UCI son complejos y dependen de múltiples factores.<sup>20</sup>

1) Factores del Huésped:

a.- Defensas del Huésped alterados por enfermedad de base, medicamentos o procedimientos invasivos. Los pacientes en UCI tienen accesos vasculares, alteración del pH ácido del estómago por la utilización de anti H<sup>2</sup>, administración de tubos endotraqueales (TET), sondas nasogástricas (SNG) y catéteres urinarios y uso de nutrición parenteral. Schimpff demostró que un 48 % de los pacientes con trauma grave, desarrollaron más infección, a diferencia de los de trauma leve.<sup>23</sup> Existen alteraciones de la quimiotaxis, de la función de neutrófilos y del macrófago, la opsonización y el complemento.<sup>14</sup>

b.- Procedimientos Invasivos: incluyendo el monitoreo de funciones vitales, soporte vital avanzado a diferentes sistemas orgánicos.<sup>6</sup>

2) Agente Infeccioso: Infecciones producidas por microorganismo de flora endógena y nosocomiales, dependen de características del germen, como: Adaptabilidad, adherencia, producción de toxinas, producción de colonias, resistencia antibiótica.

3) Colonización: El prerequisite para el desarrollo de infección nosocomial es la estancia hospitalaria, la permanencia en UCI, los procedimientos invasivos y el uso de antibióticos.<sup>10</sup>

### **MICROORGANISMOS FRECUENTES**

***Staphylococcus aureus***: Después de 1960, el 95% de staphylococcus presentó resistencia natural a la penicilina, se desarrollaron betalactámicos inhibidores de betalactamasas (Dicloxacilina). Luego desarrollaron resistencia contra estas, las cepas que se denominaron MRSA o meticilino-resistentes<sup>9,14</sup>. La aparición de meticilina y otras penicilinas y cefalosporinas resistentes a penicilinas, pareció resolver el problema un tiempo, pero

pronto empezaron a aparecer cepas meticilino-resistentes, que a nivel clínico se asocian también con resistencia a múltiples antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, lincosamidas, aminoglucósidos y fluoroquinolonas), permitiendo escasas alternativas terapéuticas. Esta resistencia puede aparecer en el 20 a 50% de los *S. aureus* aislados.<sup>8,14</sup>

En el *estafilococo*, las betalactamasas son inducidas por la exposición a penicilinas y son responsables de la mayor parte de la resistencia a la penicilina y los compuestos relacionados. La detección de MRSA se realiza en el laboratorio determinando si los aislamientos son sensibles a la Oxacilina, ensayada con un disco de 1  $\mu$ g.<sup>9,14</sup>

***Enterococos:*** El enterococos es importante agente causal de infección nosocomial del tracto urinario, heridas, infecciones intraabdominales, bacteriemia y endocarditis, aislandose el *E. faecalis*, seguido de *E. faecium*.<sup>14</sup> Actualmente se ha reportado la presencia de enterococos resistentes a la vancomicina (VRE) para los cuales no existe un tratamiento bien definido, lo cual causa alarma ante el riesgo de transmisión tanto de los aislamientos como de los factores de virulencia a otros patógenos como el *S. aureus*.<sup>10</sup> En las cepas sensibles a ampicilina, éste será el tratamiento de elección; en caso contrario se utilizarán glucopéptidos como la vancomicina, aunque la presencia de resistencia a la vancomicina se ha reportado desde 1988, y va en aumento.<sup>9</sup>

***Streptococcus pneumoniae:*** Son un problema de salud mundial. Al iniciar el empleo de penicilina, las cepas de *S. pneumoniae* se mostraron muy sensibles a ella, pues para erradicarlas sólo se requerían concentraciones inhibitorias menores a 0.01  $\mu$ g/ml, considerado como el fármaco de elección.<sup>14</sup> El primer aislamiento clínico de *S. pneumoniae* resistente a penicilina se notificó en 1967.<sup>9</sup>

***Haemophilus influenzae:*** Responsable de una gran variedad de infecciones tanto en niños como en adultos, tales como meningitis, neumonía, otitis, sinusitis, artritis o sepsis. A partir

de 1972 se describieron cepas productoras de betalactamasa, en forma tradicional se consideró a la ampicilina como el fármaco de elección para el manejo de las infecciones causadas por este microorganismo. En 1981 se encontró en que 14% de las cepas de *H. influenzae* tipo b eran resistentes a la ampicilina.<sup>9</sup>

***Enterobacterias:*** Se caracterizan por tener betalactamasas de diferentes clases, las cuales pueden ser de origen cromosómico o plasmídico.<sup>14</sup> Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son de origen plasmídico y son responsables de la resistencia adquirida, la cual se presenta de acuerdo con diferentes factores, entre ellos, la presión selectiva de los antibióticos y los sistemas de comunicación genética.<sup>23</sup> El perfil de sensibilidad de las bacterias está determinado por estos dos tipos de resistencia, en el caso de *K. pneumoniae*, podemos diferenciar tanto cepas productoras de BLEE como las variantes hiperproductoras de betalactamasa. Las BLEE hidrolizan las cefalosporinas de tercera generación y confieren resistencia a los monobactam, las cefalosporinas de amplio espectro, incluso, la ceftazidima, y las cefalosporinas de cuarta generación.<sup>9</sup> La acción de la betalactamasa se hará extensiva a las cefalosporinas de cuarta generación, según el tipo específico de enzima. En los últimos años se ha visto con preocupación un aumento de las bacterias productoras de BLEE, particularmente, *K. pneumoniae*, *E. coli* y otras *enterobacterias*.<sup>23</sup>

**Bacilos Gram negativos no fermentadores:** Dentro de los principales causantes de infección hospitalaria que se caracterizan por su frecuente perfil de resistencia, podemos citar *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*. *P. aeruginosa* altamente resistentes a los antibióticos.<sup>14</sup> La resistencia de tipo natural está asociada con la baja permeabilidad de la membrana externa, la resistencia adquirida que representa mayor problemas terapéuticos, básicamente debido a los diferentes mecanismos coexistentes que pueden ser transmitidos por elementos genéticos móviles. Las mayores

tasas de resistencia para *P. aeruginosa* se han encontrado en unidades que atienden pacientes con fibrosis quística y en unidades de cuidado intensivo en hospitales de tercer nivel.<sup>9</sup> Los rangos de resistencia indicados por varios estudios a nivel mundial han descrito tasas de resistencia de 5% a 30% para la piperacilina, de 0,3% a 19% para la ceftazidima y de 10% a 17% para el imipenem.<sup>24</sup>

## **PROBLEMAS ESPECÍFICOS DE RESISTENCIA EN LOS DIFERENTES GRUPOS ANTIBIÓTICOS.**

**Betalactámicos:** La resistencia que desarrollan las bacterias frente a los betalactámicos representa un grave problema, pues es probablemente el grupo de antibióticos más utilizado. Desarrollando al menos tres mecanismos para hacerse resistentes, que son independientes entre sí pero que pueden actuar sinérgicamente: alteración de las enzimas diana (PBPs), alteración de la membrana externa y producción de enzimas inactivantes (betalactamasas).<sup>14</sup> Las PBPs son necesarias para que la bacteria forme su pared celular, y los antibióticos betalactámicos se fijan en estas enzimas impidiéndolo. Si la bacteria modifica sus PBPs de modo que no fijen antibiótico, se hará resistente; otros mecanismos serían la hiperproducción o la adquisición de PBPs resistentes.<sup>10</sup> La resistencia a meticilina a betalactámicos y en algunas bacterias Gram negativas pueden ser debidas a alteraciones de PBPs. La producción de enzimas inactivantes es sin duda el mecanismo más importante de los betalactámicos ya que la adquisición de betalactamasas (plasmídicas o cromosómicas), es la causa más frecuente de resistencias.<sup>11</sup> Las betalactamasas plasmídicas de Gram negativos producen alto nivel de resistencia y están muy extendidas sobre todo entre las enterobacterias, algunas son de espectro ampliado y confieren resistencia prácticamente a la totalidad de los antibióticos betalactámicos. Desde que se puso de

manifiesto la importancia de las betalactamasas, se buscaron inhibidores de estas enzimas, incluyéndose en este término diferentes compuestos químicos, entre los que destacan ácido clavulánico, sulbactam, y tazobactam, sin embargo ya se han detectado una nueva clase de betalactamasas que confiere resistencia a estos inhibidores.<sup>14</sup>

**Carbapenémicos:** Los carbapenémicos son antibióticos bactericidas de amplio espectro, estructura betalactámica y el primero fue la tienamicina en 1976 y es producto natural del *Streptomyces cattleya*.<sup>5</sup> Por su inestabilidad fue modificado por medios sintéticos hasta dar N-formimidooiltienamicina cuyo nombre genérico es imipenem. Más tarde se sintetizaron más carbapenémicos como el meropenem y ertapenem. Los carbapenémicos son enormemente resistentes a la hidrólisis de las betalactamasas y la excepción serían las que contienen zinc (carbapenemasas) y que son producidas principalmente por la *Xanthomonas maltophilia*, *Aeromonas hydrophila* y en raras ocasiones otras especies bacterianas.<sup>9</sup>

**Aminoglucósidos:** Los aminoglucósidos surgieron a partir del aislamiento de *Streptomyces griseus*, y fue la estreptomicina el primer antibiótico eficaz contra el *Mycobacterium tuberculosis* (descubierto en 1942 por Waksman y Woodruff; luego aparece kanamicina en 1957,<sup>23</sup> después se sintetizaron agentes más nuevos entre los aminoglucósidos activos contra *Pseudomonas aeruginosa*. La inactivación enzimática mediada por plásmidos representa el principal mecanismo de resistencia en enterobacterias, *Pseudomonas*, *estafilococos* y *enterococos*, pero existen otros mecanismos como alteraciones en la permeabilidad de la membrana y/o mutaciones cromosómicas.<sup>15</sup> Las bacterias anaerobias son resistentes de modo natural por carecer de sistemas de transporte para captar a los aminoglucósidos.<sup>14</sup>

**Glucopéptidos:** La vancomicina y la teicoplanina son antibióticos naturales bactericidas de espectro reducido. La vancomicina fue descubierta en 1955, se considera que los

porcentajes de resistencia a gluco péptidos son bajos, sin embargo existe preocupación mundial por resistencia a vancomicina, no hay resistencias cruzadas entre los gluco péptidos y betalactámicos.<sup>9</sup>

**Trimetoprim Sulfametoxazol:** En 1953 Domagk descubrió las sulfas, a partir de la sulfanilamida se sintetizó gran número de derivados por sustitución de uno de los hidrógenos del grupo sulfonamida, formando estos derivados la llamada familia de las sulfamidas, el descubrimiento del trimetoprim por Hitchings y Bushby en 1961, que lo unió con el sulfametoxazol, logrando adicionar sus efectos en contra de ciertas bacterias.<sup>7</sup>

#### **MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANAS:**

a) Impermeabilidad de la bacteria que impide el paso de las sulfas al interior de la bacteria,

b) Disminución de la sensibilidad de estas enzimas a la sulfamida. Estos mecanismos condicionan resistencia cruzada entre todas las sulfamidas.<sup>17</sup> Los antibióticos,

conjuntamente con el drenaje de colecciones y el desbridamiento quirúrgico exéresis de tejidos y prótesis infectadas son la base del tratamiento de las infecciones.<sup>14</sup> La adecuada

administración de fármacos, el lavado de manos y las técnicas de asepsia constituyen los principales mecanismos de control de enfermedades infecciosas.<sup>2</sup> El ingreso a un hospital

presenta un riesgo de infección nosocomial en 5 a 10% y la estancia en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) incrementa este riesgo en 20 a 40%.<sup>3,4,6</sup> Entre el 25 al 40% de

los pacientes hospitalizados reciben antimicrobianos, aumentando así el porcentaje hasta un 80% en pacientes ingresados en áreas críticas (UCI, Unidades de Quemados, Shock y

Trauma).<sup>4,7</sup> El tratamiento empírico de las infecciones es la norma más que la excepción, este debería durar solo 72 horas,<sup>8,9</sup> si la infección es intra o extrahospitalaria y si es médico

o quirúrgico u orientada por la severidad.<sup>6,10</sup>

Los patógenos utilizan diferentes mecanismos para evadir la acción antimicrobiana, el más conocido es la inhibición enzimática, principalmente la producción de betalactamasas, las cuales, pueden ser de origen cromosómico o plasmídico,<sup>19,21</sup> otros mecanismos como la alteración de proteínas diana en las membranas o en los ribosomas también son conocidos.<sup>22,23</sup> Los factores que se han asociado con el desarrollo de resistencia en infecciones graves son múltiples, entre ellos se cuentan: edad avanzada, sobreuso, subuso y uso inapropiado de antibióticos de amplio espectro, estancia prolongada en UCI, proximidad con otros enfermos colonizados o infectados, cirugía previa y severidad de la patología subyacente.<sup>22,23</sup> Es claro que la aparición de resistencia bacteriana conlleva al fracaso de tratamientos, al uso de antibióticos cada vez más potentes, aumento del consumo de estos fármacos buscando sinergismo o diferentes mecanismos de acción y por esto un aumento vertical de los costos.<sup>22</sup> En esta lucha el éxito depende en gran parte de la actualización periódica de los conocimientos, que permitan protocolizar el tratamiento antibiótico de las principales infecciones. Ante el creciente reporte mundial y nacional de aumento de la resistencia bacteriana, principalmente de los gérmenes Gram negativos y el de las infecciones dentro de la UCI y salas de cuidados intermedios de los diferentes servicios de un hospital, se hace indispensable el conocimiento de los patrones de sensibilidad y resistencia de dichos gérmenes a fin de iniciar una terapéutica adecuada.<sup>23</sup> Es necesario para toda UCI tener conocimiento de la flora que coloniza e infecta a sus pacientes y del nivel de resistencia, sensibilidad y patogenicidad de estas bacterias, más aun si se conoce que estas varían entre instituciones de una misma región, ciudad o entre diversas áreas de una misma institución.<sup>22</sup>

Por este motivo considero necesario realizar un estudio sobre los gérmenes más frecuentes en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los



Andes, así como evaluar la efectividad de los antibióticos sobre estos, valorando la evolución del paciente con el objeto de dirigir más conscientemente el arsenal terapéutico antimicrobiano utilizado.

## ANTECEDENTES

En la actualidad el 70% de las bacterias responsables de las infecciones nosocomiales son resistentes al menos a uno de los antibióticos más comúnmente utilizados para tratarlas.<sup>2,3</sup>

En las últimas dos décadas se han incrementado las investigaciones para explorar las causas y las formas de controlar o prevenir la resistencia a los antibióticos. Estudios con base en diseños epidemiológicos tradicionales han demostrado distintos grados de asociación entre la resistencia a un antibiótico particular y sus niveles de consumo. Sin embargo, el fenómeno de la resistencia a los antibióticos es complejo y requiere aun de más estudios.<sup>3</sup>

El problema de la resistencia a los antibióticos es global, complejo, incluye un gran número de especies bacterianas de importancia médica y es de difícil control por su multicausalidad.<sup>3</sup> Levin y colaboradores concluyeron en un estudio que con la cesación del uso de los antibióticos se reduciría la frecuencia, la diseminación y la evolución de plásmidos y genes mediadores de resistencia. Sin embargo, en la práctica clínica esto no es viable, ya que los antibióticos no pueden dejar de usarse. Es innegable que al administrar un antibiótico, además de que se actúa contra el patógeno supuesto, también se afecta a los gérmenes comensales y flora normal, así como a otros hábitats bacterianos presentes en el humano.<sup>1</sup> A partir de un modelo matemático se ha demostrado la influencia que puede tener un antibiótico sobre la genética de poblaciones bacterianas y su resistencia a antibióticos. Ello permite sugerir que, a pesar de que se haga un juicioso uso de los antibióticos, la disminución de los porcentajes de resistencia en poblaciones bacterianas comensales y

patógenas es moderada; inclusive, si se deja de usar un antibiótico, no es de esperarse que las bacterias regresen a los niveles de sensibilidad del pasado. Por lo anterior, la única medida para retrasar la multiresistencia bacteriana es el uso prudente de los antibióticos.<sup>4</sup> Existe información sobre los patrones de sensibilidad y resistencia de cada institución, lo que da lugar a que se utilicen guías o protocolos de manejo antibiótico, en los cuadros 1 y 2 se intenta dar un panorama general de las resistencias para Gram positivos y Gram negativos en el año 2005.<sup>1,3</sup>

CUADRO 1

Panorama mundial de resistencia en Gram positivos			
Bacteria	Europa	E.U.A.	Latinoamérica
<i>S. aureus</i> MRSA	42% en pacientes de UCI 27% en pacientes no UCI	25%-51%	35%
<i>S. aureus</i> VRSA	-----	3 casos	-----
Entrococo RV (VRE)	<i>E. faecalis</i> < 1% <i>E. faecium</i> 3.6% España 1% - 4%	17% - 30%	0% - 2%
<i>S. pneumoniae</i> Resistente a penicilina	España 50% Reino Unido 9%	16% resistente 27% intermedio	Cuba 10% Ecuador 15% Venezuela 22% Panamá 23% Chile 31% México 40%

Cuadro 1. Panorama mundial de resistencias para Gram positivos en 2005

CUADRO 2

Panorama mundial de resistencia en Gram negativos			
Bacteria	Europa	E.U.A.	Latinoamérica
Enterobacterias productoras de BLEEs	<i>K. pneumoniae</i> 23%	<i>K. pneumoniae</i> 12% <i>E. coli</i> 3%	<i>K. pneumoniae</i> 40% <i>E. coli</i> 9% - 62% Brasil 62% Colombia 20.5%
<i>P. aeruginosa</i> resistentes a imipenem	20%	22% - 25%	9.6% - 28.5%

Cuadro 2. Panorama mundial de resistencias para Gram negativos en 2005

Estas diferencias ocurren no solo entre países sino incluso entre unidades de un mismo hospital<sup>27</sup>.

La información realmente importante es la incidencia en una unidad en un momento concreto. En la tabla 3 se observan, de forma comparativa, las tasas de resistencia de los principales agentes etiológicos, según publicaciones de diferentes sistemas de vigilancia de España y EE. UU. Es evidente que existen importantes diferencias como la alta prevalencia de Enterobacterias resistentes a Vancomicina en EE. UU. y en España la mayor incidencia es por *A. baumannii*. En Europa también existen diferencias entre países en la prevalencia de SARM que oscila de menos del 5% en Suecia a más del 90% en Turquía.<sup>15</sup>

Las cifras intermedias en Austria (38,8%) son similares a las España. Hablando específicamente de UCI, según datos del HELICS, *S. aureus* representa el 12,8% de los aislamientos globales en las infecciones intra UCI frente al 20,4% en España<sup>29</sup>.

En España existe ENVIN-UCI se encarga de estudiar la incidencia de la resistencia bacteriana. En las figuras 1-3 y en la tabla 1 se observa la evolución de los diferentes marcadores de resistencia de los principales MMR en obtenidos del ENVIN-UCI<sup>29</sup>.

Basados fundamentalmente en estos datos podemos deducir que nuestros problemas en multirresistencia son:

### **Gram positivos**

- Alta incidencia de SARM aunque en descenso en los últimos años.
- La gran mayoría de *S. epidermidis* son resistentes a oxacilina.
- Se han comunicado de forma puntual la aparición en UCI de diferentes países, incluyendo España, de alguna cepa de *S. aureus* y de *S. epidermidis* resistentes a linezolid. En ambos casos parecen relacionadas con un aumento local del consumo de linezolid y posterior diseminación clonal.

## Gram negativos

- *A. baumannii* con tasas elevadas y en aumento de resistencia a carbapenem añadida a la ya existente a betalactámicos, quinolonas, aminoglucósidos y al colistin.

- *P. aeruginosa* con resistencias variables pero en aumento frente a carbapenems y ciprofloxacina.

*K. pneumoniae*, se presenta en bacteriemias, infecciones de tracto urinario o abdominal.

*E. coli* está más relacionado con infecciones urinarias de pacientes hospitalizados en UCI y la *Klebsiella pneumoniae* relacionada con infecciones respiratorias.

Tabla 1 Marcadores de resistencia. Evolución. ENVIN-UCI

	2005	2006	2007	2008	2009
<i>Staphylococcus aureus</i> R a meticilina	37,1	42,2	24,4	25,0	27,4
<i>Staphylococcus aureus</i> R vancomicina	0,6	0	0	0	0,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i> R meticilina	85,2	83,6	80,9	84,1	87,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> R vancomicina	0	0	0,7	1,9	0
<i>Escherichia coli</i> R ciprofloxacino	32,1	34,4	34,4	32,4	36,9
<i>Escherichia coli</i> R cefotaxima	10,0	13,1	16,8	13,2	14,9
<i>Acinetobacter</i> spp. R a imipenem	58,3	54,6	76,4	66,3	85,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> R amikacina	11,4	13,0	12,9	17,7	9,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> R ceftazidima	29,0	27,9	27,2	26,3	32,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> R ciprofloxacino	30,2	33,1	35,2	38,0	40,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> R imipenem	28,6	36,3	32,0	34,6	41,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> R piperazina/tazobactam	22,4	18,7	18,9	14,5	19,3
<i>Enterococcus</i> spp. R vancomicina	1,0	0	0	0	1,03

Resumen de estudios que describieron presencia de los gérmenes UCI, sensibilidad y resistencia.

Autor/País/año	Titulo	Tipo de Estudio	Población	Resultados
<b>Brito Venezuela 2002</b>	Evolución de la resistencia la <i>Klebsiella pneumoniae</i> a los antimicrobianos durante el período 1989-1998. en Venezuela.	Estudio retrospectivo	Pacientes ingresados en la UCI de hospital de Vargas	La resistencia a la Ampicilina son superiores al 90% La. Ampicilina-sulbactam y Amoxicilina-ácido clavulánico se mantienen con cifras de resistencia cercanas al 30%. Entre las penicilinas, solamente Piperacilina-tazobactam presenta porcentajes de resistencia por debajo del 20% (entre 8 y 16%), en cuanto a las cefalosporinas de primera y segunda generación mantienen altos niveles de resistencia. Dentro de las cefalosporinas de tercera generación, resistencia, desde el (6% - 69% ) a partir de 1996, ( $p < 0,05$ ). Las cefalosporina de cuarta generación Cefepime, presenta bajos porcentajes de resistencia (<5%), por lo que puede considerarse como antibiótico de primera línea para el tratamiento de las infecciones graves por este patógeno. Los valores de resistencia para todos los aminoglucósidos se mantienen alrededor del 30%. El Imipenem y Meropenem reportan resistencia máxima del 2% $p < 0,0001$ , por lo que son considerados antibióticos de primera línea. <sup>6</sup>

<p><b>Angulo C. Mérida 1996-2000.</b><sup>28</sup></p>	<p>Resistencia Bacteriana en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de Los Andes.</p>	<p>Estudio retrospectivo</p>	<p>Se revisó los datos de sensibilidad de las bacterias frecuentemente aisladas en UCI, utilizando el medio de difusión por disco, cuyos datos fueron analizados en el laboratorio de microbiología del hospital Vargas, Caracas.</p>	<p>Se aislaron 325 gérmenes, el 92,92% son Gram negativos, siendo el más frecuente <i>Pseudomona aeruginosa</i> (35,4%), y gérmenes Gram positivos (7,08%) el más frecuente el <i>Staphylococcus aureus</i> (56,52%). La <i>Pseudomona aeruginosa</i> mostro resistencia a las cefalosporina de 3ra g (25-62%), aminoglucósidos (20-67%), imipenem (&lt;10%). <i>Acinetobacter</i> resistencia a cefalosporina de 3ra g (50%), aminoglucósidos (60%), no hubo resistencia al imipenem. La <i>Klebsiella Pneumoniae</i> presento resistencia a imipenem en (25-30%) El <i>E coli</i> no presento resistencia a imipenem y el staphylococcus 2 casos de metilino resistente.</p>
<p><b>Briceño I. Mérida Venezuela, 2000-2003.</b><sup>5</sup></p>	<p>Resistencia Bacteriana en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de Los Andes.</p>	<p>Clinico microbiológico descriptivo</p>	<p>Se recopilaron los datos de sensibilidad de las bacterias frecuentemente aisladas en UCI, se contó con los datos del Laboratorio de Microbiología IAHULA y del libro de control de egresos de UCI.</p>	<p>Se obtuvo 241 muestras con 390 gérmenes aislados, 66,15% fueron bacterias Gram negativas, el más frecuente fue <i>Pseudomona aeruginosa</i> (34,77%) y 33,85% fueron gérmenes Gram positivos, el más frecuente fue <i>Staphylococcus aureus</i> (79,55%). El sitio de donde se aisló el germen más frecuente, <i>P. aeruginosa</i>, fue de las secreciones traqueo-bronquiales con una resistencia moderada a cefotaxime (28,9-45,2%) a ceftriaxone (25- 38,3%)</p>

<b>Ladman EEUU ( 2002)</b>	Resistencia Bacteriana en la UCI en EEUU	Descriptivo	Pacientes con infección por <i>P.aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i> en la UCI, se aislaron 419 y 819 respectivamente	<i>A. baumannii</i> 53% fue resistente al imipenem y/o meropenem y un 12% resistente a antibióticos estándar.  La <i>P. aeruginosa</i> : 24% resistencia al imipenem; 5% a la amikacina, (15- 29% otros antipseudomo- nicos.
<b>Salazar T. y col. La Habana Febrero, 2005.</b>	Gérmenes nosoco- miales más frecuentes en la unidad de terapia intensiva. Ciudad de La Habana.	Estudio Retrospectivo Analítico De tipo descriptivo de corte Transversal	Se estudiaron 1692 muestras de 480 pacientes que ingresaron a UCI durante el periodo de 16 meses comprendido de Noviembre del 2003 hasta Febrero del 2005.	La pseudomona, el acinetobacter y la <i>klebsiella</i> fueron los gérmenes más frecuentes encontrados. P 0,002 entre gérmenes Gram – y Gram +.
<b>Restoy G. Matanzas, Cuba 2005. <sup>7</sup></b>	Diagnostico Microbiológico de las Infecciones en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital “Mario Muñoz Monroy” de Matanzas	Estudio transversal, retrospectivo de tipo descriptivo	Se incluyó en el análisis a 236 pacientes que ingresaron a UCI en el lapso de 11 meses	Se obtuvo resultados de cultivo de las diferentes muestras de fluidos corporales de los pacientes infectados. El <i>Enterobáct</i> er constituye el germen que con mayor frecuencia se aisló entre los casos de sepsis, en ITR la <i>Klebsiella</i> . La Kanamicina, Cefotaxima y la Ceftriaxona, que son los antibióticos que mayor resistencia tuvieron, mientras que la Amikacina y el Imipenem fueron los de mayor sensibilidad a los gérmenes aislados.

<b>Ferrero Argentina 2005.</b> <sup>13</sup>	Describir la frecuencia y resistencia bacteriana de la <i>P.aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter</i> obtenidos en la UCI del Hospital Escuela José F. de San Martín de Corrientes, entre los años 2003 y 2004.	Análisis retrospectivo	Se identificó gérmenes en diferentes cultivos entre el periodo 2004 de los pacientes hospitalizados en el servicio de Cuidados Intensivos.	El uso de agentes antipseudomónicos como tratamiento empírico inicial, es el principal factor de riesgo para la aparición de resistencias a estos fármacos excepto Tazobactam. El <i>Acinetobacter</i> mostro una alta resistencia a los antimicrobianos, siendo las mejores alternativas: minociclina, meropenem, imipenem y tazobactam
<b>Paz E. Lima, Perú 2004-2006.</b> <sup>8</sup>	Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud, Lima, Perú, 2004-2006.	Estudio descriptivo	Se identificó gérmenes en diferentes cultivos entre el periodo 2004 y 2006 de los pacientes hospitalizados en el servicio de Cuidados Intensivos.	Los gérmenes más frecuente en vías respiratorias fueron el <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter</i> y en hemocultivos el <i>S. aureus</i> , <i>Candida sp</i> y el <i>S. epidermidis</i> . <i>S. aureus</i> fue el germen más común en la UCI.
<b>Miranda A. Colombia 2009.</b> <sup>1</sup>	Comportamiento de los patógenos Gram negativos más relevantes en UCI.	Estudio trasversal	Se identificaron gérmenes en los cultivos de paciente ingresados a la UCI, durante año de estudio (2005).	Los gérmenes más frecuentes fueron: <i>S.aureus</i> (13%), <i>E. coli</i> (11%), <i>P. aeruginosa</i> (11%), <i>K. pneumoniae</i> (8%), <i>A. baumannii</i> (8%) La <i>E. coli</i> y <i>K. pneumonie</i> . <i>E. coli</i> presentó una resistencia baja cefalosporinas de 3era generación (2 a 6%) en comparación con <i>K. pneumoniae</i> que estuvo entre 21 y 17%. La <i>P. aeruginosa</i> mostró una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0,021$ ) en la resistencia a Cefepime. El <i>A. baumannii</i> a Cefazidime ( $p < 0,003$ ) y a Cefepime ( $p < 0,001$ ). mostró resistencia alta y persistente a todos los antibióticos, incluso a los carbapenicos.



<b>Eberle Europa 2010.</b> <sup>14</sup>	Determinar el impacto de la infección por <i>Acinetobacter Baumannii</i> en cultivos de pacientes con traumatismos.	Estudio descriptivo	Fueron estudiados 31 pacientes, emparejados con 62 controles con infección por otros gérmenes, en pacientes de UCI.	La mortalidad fue mayor en el grupo con infección por <i>acinetobacter</i> , $p=0,67$ .
<b>Molina F. al et Medellín, Colombia, 2011.</b> <sup>9</sup>	Perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia (EPISEPSIS Colombia) Unidad de Terapia Intensiva, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Departamento de Antioquia, Colombia.	Estudio prospectivo de una cohorte multicéntrico	Se incluyó en el análisis a 826 pacientes que ingresaron a UCI en el lapso de 10 meses.	De los 826 pacientes; el 51% contrajeron procesos infecciosos extrahospitalaria; el 5,33%, en el hospital y el 43,7%, en UCI. El microorganismo más frecuente en las infecciones Adquiridas en UCI fue <i>E. coli</i> en peritoneo (29,3%) y orina (52,9%), excepto en pulmón y sangre, en los que fueron <i>Staphylococcus aureus</i> (32,4%) y <i>Klebsiella pneumoniae</i> (15,7%)

## **CAPITULO III. MARCO METODOLOGÍCO**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo tipo transversal, de los reportes de cultivos y antibiogramas de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida en el periodo Marzo -Agosto del año 2012.

### **POBLACIÓN Y MUESTRA**

Cultivos y antibiogramas reportados positivos y negativos de pacientes mayores de 16 años, de ambos géneros, ingresados a la UCI Adultos del IAHULA en el periodo comprendido de Marzo - Agosto 2012, de cualquier muestra biológica que hayan sido procesadas.

### **TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se analizaron todo tipo de muestras de cultivos los días lunes y jueves de manera rutinaria a los pacientes durante su estancia en la UCI, se tomaron muestra a los pacientes que ingresaron a la unidad el día siguiente de su ingreso; las muestras microbiológicas recolectadas (sangre, orina, secreción bronquial u otro tejido según la patología del paciente) fueron procesadas en el área de microbiología del IAHULA y el laboratorio privado, cuyos costos fueron asumidos por el investigador en días específicos donde no laboró el departamento de microbiologías del IAHULA.

Para la toma de muestra de hemocultivos previa asepsia y antisepsia se realizó la extracción de 10 cc de sangre venosa, siendo colocada en el medio de cultivo. En las muestras de orina se tomó muestras directa previo lavado genital o de sondas vesicales previa medidas de asepsia y antisepsia previa. Las muestras de secreción bronquial fueron tomadas bajo medidas adecuadas de higiene, a través de tubo orotraqueales con una sonda

de aspiración, la mayor cantidad de muestra. El LCR y líquido pleural se obtuvo por punción, utilizando medidas de asepsia y antisepsia, se recolecta en tubo estéril.<sup>4</sup>

Se consideraron como muestras positivas, según muestras microbiológicas evaluada: para los hemocultivos y en secreción bronquial el crecimiento de  $10^5$  gérmenes (unidades formadoras de colonias) y mayor de 25 polimorfonucleares, así como para muestras de orina el crecimiento de 100.000 o más gérmenes (unidades formadoras de colonias). En las muestras de punta de catéter se tomo como positivo todo crecimiento de 15 unidades formadoras de colonias o más, según el criterio semi-cuantitativo de Dellinger.<sup>14</sup>

Para determinar las sensibilidades y resistencias se utilizan pruebas de en miniatura de dilución en caldo, paneles Microscan® de laboratorios Siemens, que a su vez sirven para la identificación de las especies.<sup>22</sup>

Para la determinación de la sensibilidad, diversos agentes antimicrobianos se diluyeron en caldo Mueller-Hinton con suplementos adicionales a concentraciones que abarcan el intervalo de interés clínico. Después de la inoculación y rehidratación con suspensión estandarizada del microorganismo e incubación a 35°C durante 16 horas la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) o la sensibilidad cualitativa (sensible, intermedio o resistente) para el microorganismo de la prueba se determinó mediante la observación de la concentración antimicrobiana más baja que muestra inhibición del crecimiento.<sup>21</sup>

La identificación se baso en la detección de cambios en el pH, utilización del sustrato y crecimiento en presencia de agentes antimicrobianos después de 16-44 horas de incubación a 35°C.<sup>10</sup>

Para la recolección de los datos correspondientes a los resultados sensibilidad y resistencia a los antibióticos reportados en los cultivos realizadas a los pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos del Instituto autónomo Hospital Universitario de los Andes

durante el periodo Marzo-Agosto del año 2012 fue utilizado un formato de recolección de datos diseñado para tal fin. (Anexo). Se utilizó el programa RxC para calcular la prueba chi-cuadrado.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Cultivos y antibiogramas reportados positivos y negativos de los pacientes mayores de 16 años de edad que ingresen a la unidad de cuidados intensivos desde el mes Marzo a Agosto del año 2012 del I.A.H.U.L.A.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes menores de 16 años.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **PROCESAMIENTO DE DATOS Y ANÁLISIS METODOLÓGICO.**

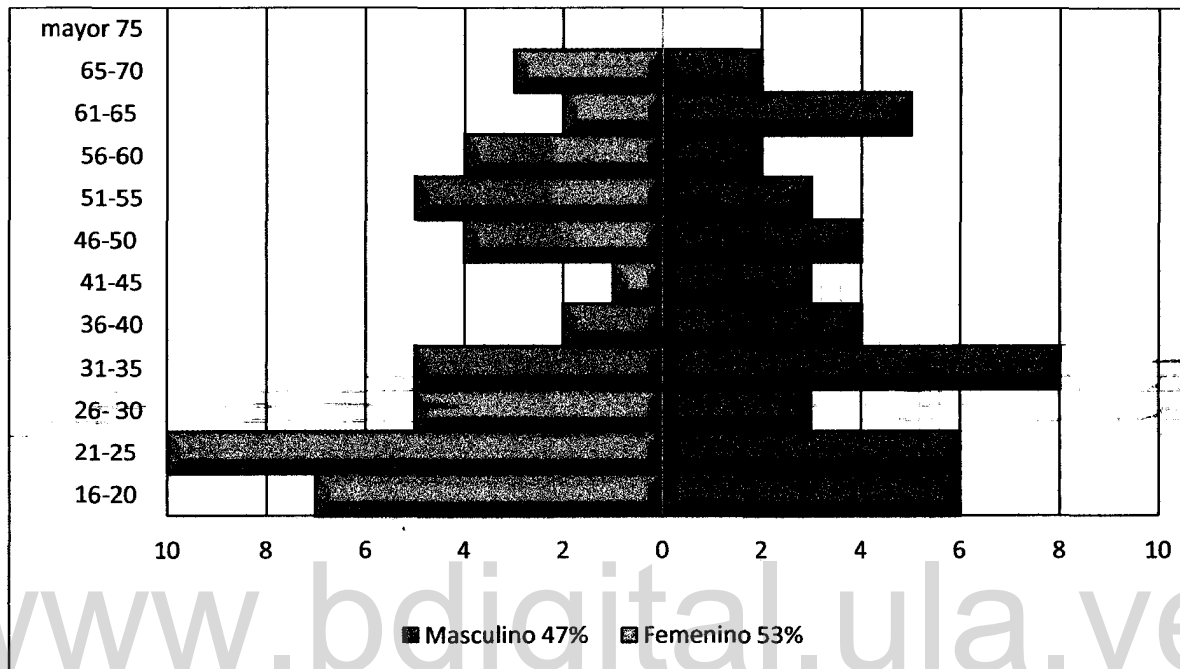
Durante el procesamiento de datos se realizó una recopilación de los datos en el formato de recolección, se creó una base de datos y archivos a través de un programa estadístico (Microsoft Excel 2010) que permitió procesar datos para finalmente presentar los resultados debidamente analizados en cifras porcentuales y absolutas a través de tablas y figuras. En la primera etapa del estudio se realizó un análisis de variables. Se presentaron por frecuencia de aparición las variables nominales a través de porcentajes para luego proceder al análisis de los hallazgos.

Se calculó el porcentaje de sensibilidad y resistencia para los principales fármacos en uso por bacteria, analizando los patrones de dicha resistencia a lo largo del periodo de estudio.

Se identificó el porcentaje de aparición de los distintos gérmenes aislados en UCI durante el periodo de estudio así como el porcentaje de cepas productoras enzimas responsables de la evasión de la respuesta a los antimicrobianos.

## CAPITULO IV. ANALISIS DE RESULTADOS

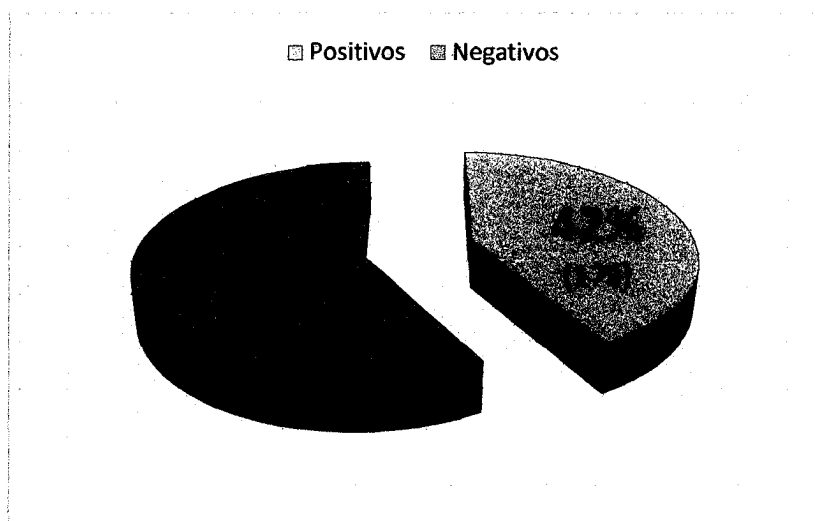
**Grafico 1. Distribución por Edad y Género en pacientes hospitalizados en la UCI del I.A.H.U.L.A. Mérida. Venezuela. Marzo -Agosto 2012.**



Fuente: formato de recolección de datos

El Grafico representa los grupos etario en pacientes que ingresaron a la UCI del I.A.H.U.L.A. durante los meses Marzo – Agosto del año 2012, siendo evaluados 94 pacientes, de los cuales 48 paciente fueron del género femenino (53%) predominando el grupo etario 21-25 años (17%) y 46 pacientes fueron el género Masculino (47%) con predominio en el grupo etario 31-35 años.

**Grafico 2. Distribución de los resultados de cultivos realizados en los pacientes hospitalizados en la UCI, I.A.H.U.L.A. Mérida. Venezuela. Marzo – Agosto 2012.**

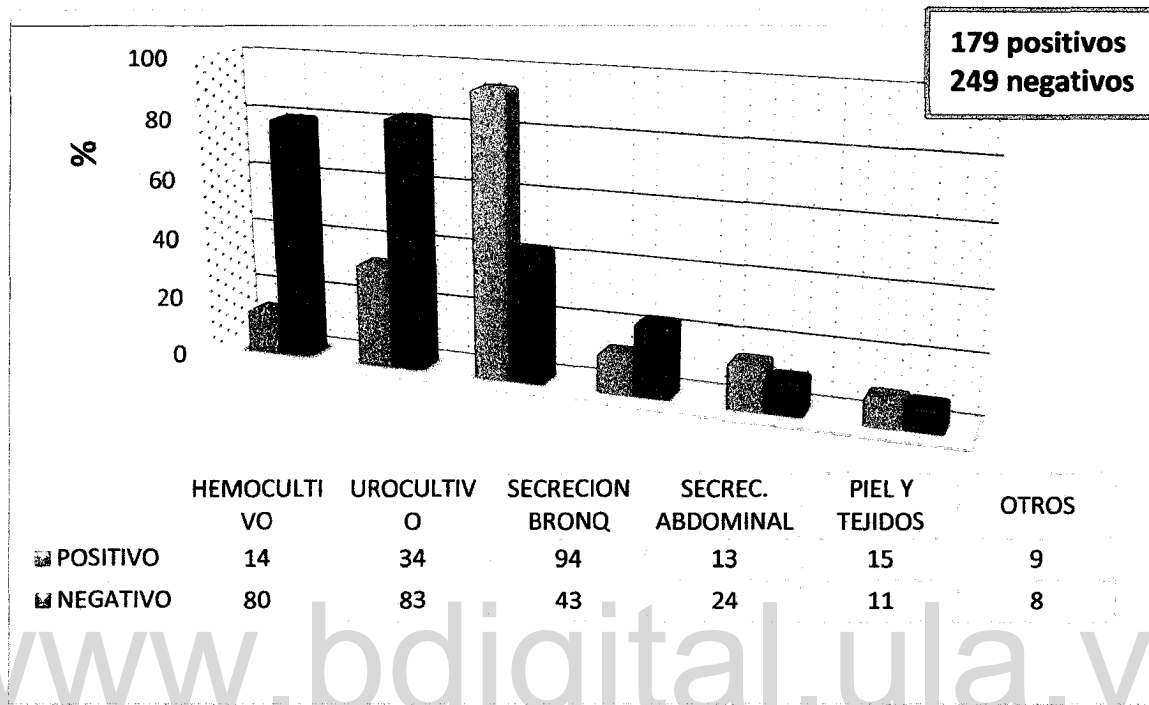


Fuente: formato de recolección de datos.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

El gráfico N° 2 muestra los cultivos realizados a los pacientes ingresados en la UCI del I.A.H.U.L.A. en el periodo comprendido entre Marzo- Agosto de 2012, para un total de 428 cultivos (100%), de los cuales fueron 249 cultivos negativos (58%) y 179 cultivos positivos (42 %).

**Grafico 3. Distribución de cultivos realizados según muestra microbiológica de los pacientes hospitalizados en la UCI, I.A.H.U.L.A. Mérida. Venezuela. Marzo – Agosto 2012.**



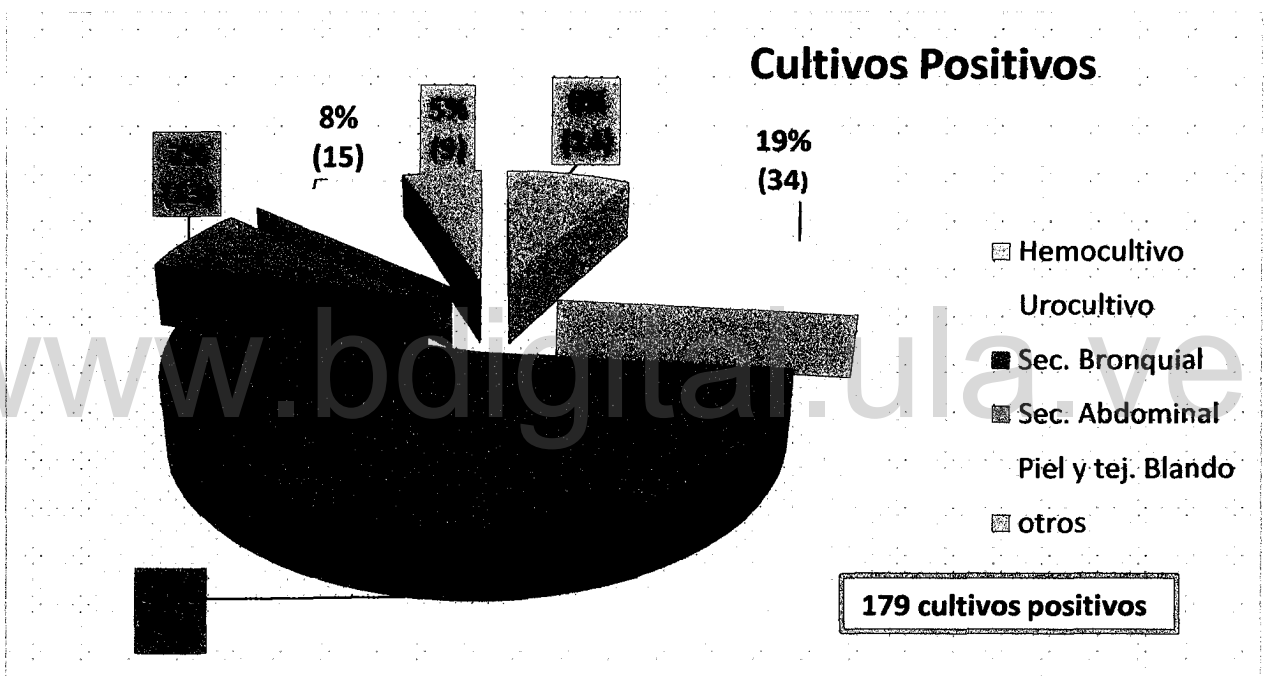
Fuente: formato de recolección de datos

El grafico N° 3 muestra el total de cultivos realizados durante el tiempo de estudio, observando un total de 428 cultivos de las diferentes muestras microbiológicas, siendo 179 cultivos positivos y 249 cultivos negativos, al evaluar los Hemocultivos 14 (8%) positivos y 80 (92%) negativos; se evaluaron un total de 117 Urocultivo de los cuales 34 (19%) positivos y 83 (81%) negativos; al evaluar los cultivos de secreción Bronquial resultaron 94 (53%) positivos y 43 (47%) negativos; los cultivos de Secreción Abdominal fueron 13 (7%) positivos y 24 (93%) negativos; en relación a los cultivo de piel y tejidos blandos: 15 (8%) positivos y 11 (92%) negativos y otros cultivos que corresponden a punta de catéter, LCR, liquido pleural, heridas quirúrgicas y otros tejidos, resultaron 9 (5%) positivos y negativos 8 (95%). La mayor cantidad de cultivos que resultaron positivos correspondieron



a muestras microbiológicas de secreción bronquial seguidos de urocultivos y piel y tejidos blandos. Se observa significativamente estadística  $p= 0,000001$  entre las muestras microbiológicas positivas y negativas de los distintos cultivos.

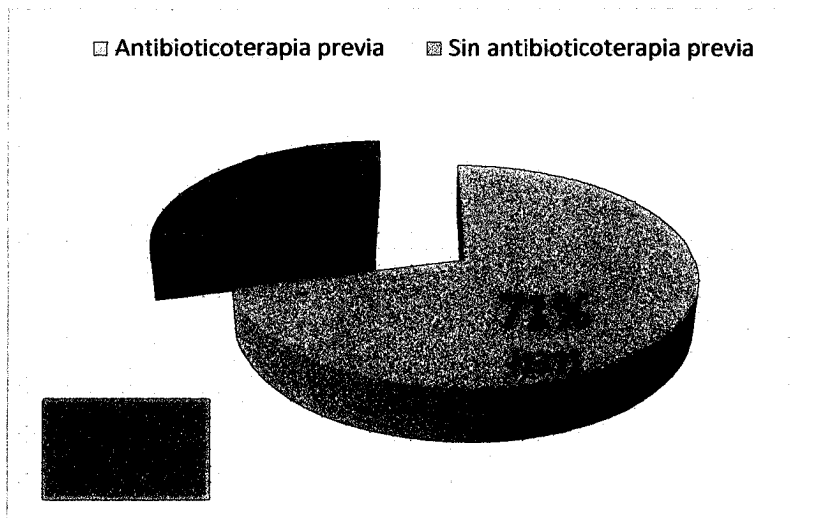
**Grafico 4 Cultivos positivos según muestras microbiológicas de pacientes hospitalizados en la UCI del I.A.H.U.L.A. Mérida. Venezuela. Marzo – Agosto 2012.**



Fuente: formato de recolección de datos

El grafico 4 muestra la distribución según 179 cultivos positivos de las diferentes muestras microbiológicas de los cuales 14 (8%) fueron Hemocultivos, 34 (19%) Urocultivos, 94 (53%) cultivos de secreción Bronquial, 13 (7%) cultivos de Secreción Abdominal, 15 (8%) cultivo de piel y tejidos blandos y 9 (5%) otros cultivos que corresponden a punta de catéter, LCR, liquido pleural, heridas quirúrgicas y otros tejidos.

**Grafico 5. Distribución de cultivos microbiológicos según si recibieron o no antibíoticoterapia previa al ingreso a UCI del I.A.H.U.L.A. Mérida. Venezuela. Marzo – Agosto 2012.**



Fuente: formato de recolección de datos

Se obtuvieron 428 cultivos a 94 pacientes de los cuales 193 corresponden al primer cultivos tomados al momento del ingreso del paciente a la UCI, observando que en 56 (29%) cultivos no recibían antibíoticoterapia previa y el 137 (71%) si recibía antibíoticoterapia previa, siendo estos el mayor porcentaje.

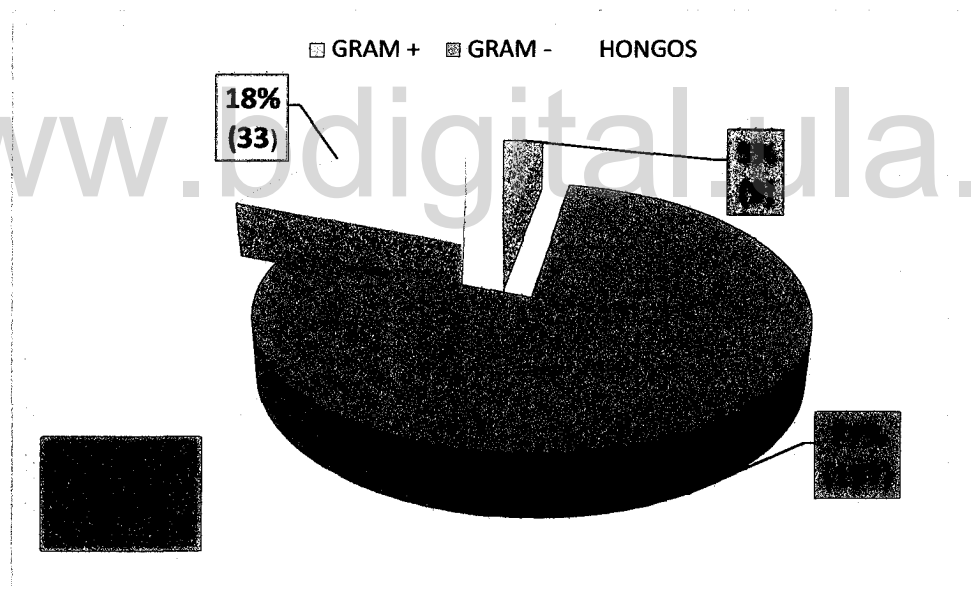
**Tabla N° 1. Antibióticoterapia empírica iniciada en el tratamiento de pacientes hospitalizados en la UCI, I.A.H.U.L.A. Mérida. Venezuela. Marzo – Agosto 2012**

<i>ANTIBIOTICOTERAPIA POR GRUPO</i>	<i>FRECUENCIA</i>	
	<i>N</i>	<i>%</i>
<b><i>PENICILINAS:</i></b>	<b>65</b>	<b>39,39</b>
Oxacilina	11	6,6
Ampicilina Sulbactam	48	29,09
Piperacilina Tazobactam	6	3,63
<b><i>CEFALOSPORINAS:</i></b>	<b>43</b>	<b>26,06</b>
Ceftriazona	34	20,6
Cefalotina	2	1,2
Cefoperazona Sulbactam	6	3,63
Cefotaxima	1	0,6
<b><i>QUINOLONAS:</i></b>	<b>12</b>	<b>7,27</b>
Ciprofloxacina	3	1,8
Levofloxacina	7	4,24
Moxifloxacina	2	1,2
<b><i>CARBAPENEMES:</i></b>	<b>12</b>	<b>7,27</b>
Imipenem	10	6,06
Meropenem	2	1,2
<b><i>MONOBACTAM:</i></b>	<b>1</b>	<b>0,6</b>
Aztreonam	1	0,6
<b><i>AMINOGLUCÓSIDOS:</i></b>	<b>14</b>	<b>8,48</b>
Amikacina	10	6,06
Gentamicina	4	2,42
<b><i>GLUCOPÉPTIDOS</i></b>	<b>6</b>	<b>3,63</b>
Vancomicina	6	3,63
<b><i>OTROS</i></b>	<b>12</b>	<b>7,25</b>
Clindamicina	5	3,03
Nitrofurantoina	7	4,27
<b>TOTAL</b>	<b>165</b>	<b>100</b>

Fuente: formato de recolección de datos.

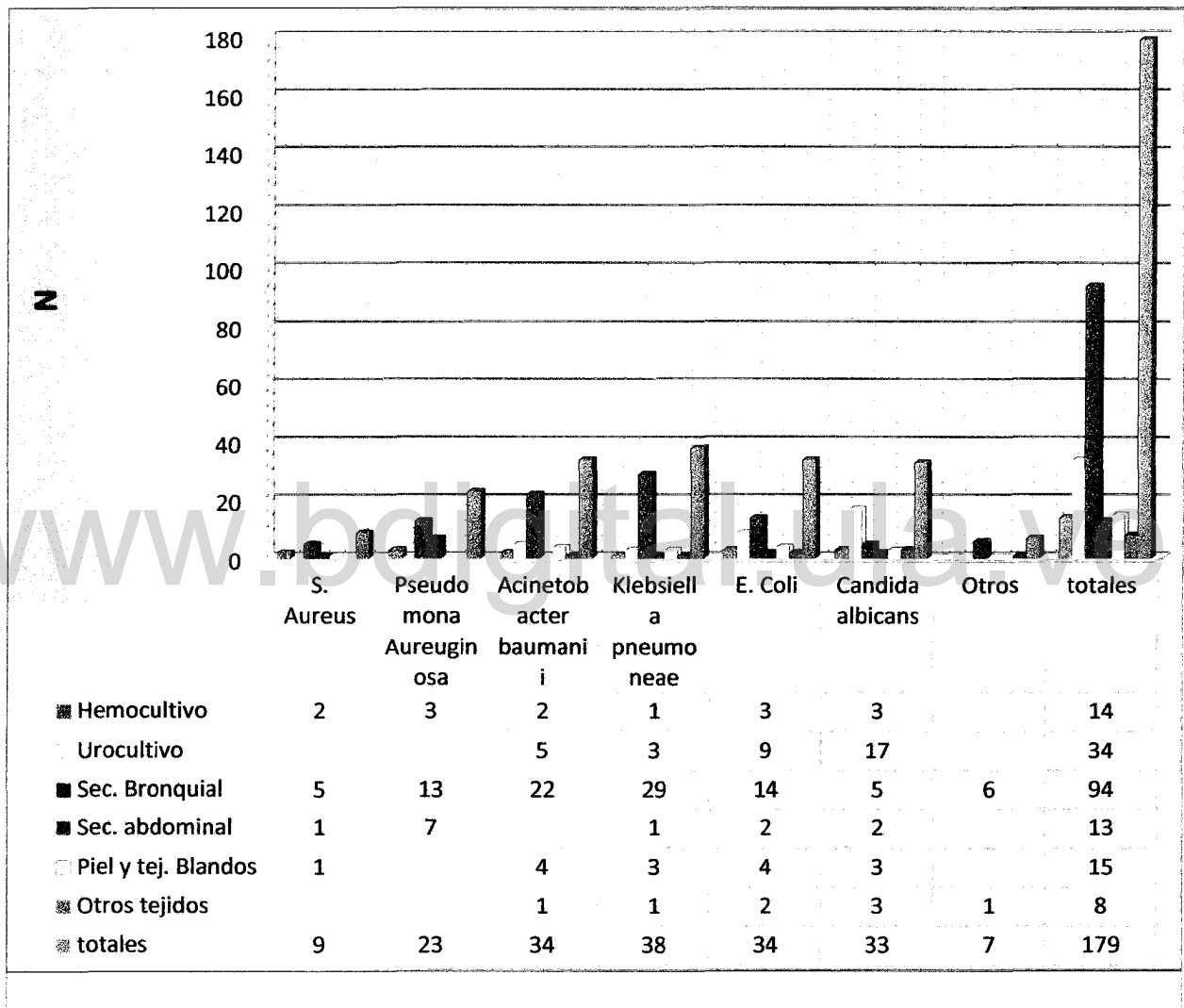
En la tabla 1 se observó que los antibióticos seleccionados en forma empírica más utilizados fueron: en primer lugar las penicilinas (39,39%) corresponden a 65 cultivos de pacientes que ingresaron a la UCI, entre ellos del tipo ampicilina sulbactam 48 (29,09%); en segundo lugar se utilizaron las cefalosporinas 43 (26,06%) entre las que cabe destacar a el ceftriaxone 34 (20,6%) y en tercer lugar los aminoglucósidos 14 (8,48%) incluida la amikacina 10 (6,06%).

**Grafico 6 Microorganismos aislados en cultivos de pacientes hospitalizados en UCI del I.A.H.U.L.A. Mérida. Venezuela. Marzo – Agosto 2012.**



Al evaluar un total de 179 que resultaron positivos de diferentes muestras microbiológicas, encontrando que los gérmenes predominantes fueron los GRAM ( - ) en 137 ( 77% ), seguidos por los gérmenes GRAM ( + ) en 9 (5%), y los Hongos en 33 (18%) cultivos.

**Grafico 7 Microorganismos aislados en los Cultivos positivos según muestras microbiológicas de pacientes hospitalizados en la UCI del I.A.H.U.L.A. Mérida. Venezuela. Marzo – Agosto 2012.**



Fuente: formato de recolección de datos.

El grafico 7 muestra los gérmenes aislados de mayor frecuencia en los 179 cultivos positivos, obtenidos según las muestras microbiológicas fueron: *klebsiella pneumoniae* 38 (21%), el *acinetobacter baumannii* y *escherichia coli* con 34 cultivos (19 %) y los hongos

del tipo *Candida albicans* en 33 cultivos (19%), *Pseudomonas aeruginosa* en 23 (13%), en menor frecuencia se encontraron *Staphylococcus aureus* en 9 (5%) y otros gérmenes como *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* y *Aeromonas hydrophila* en 8 (5%).

En los 14 Hemocultivos positivos se observaron que los gérmenes más frecuentes fueron *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans* en 3 (21%), seguidos del *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus* en 2 (15%), *Klebsiella pneumoniae* en 1 (7%).

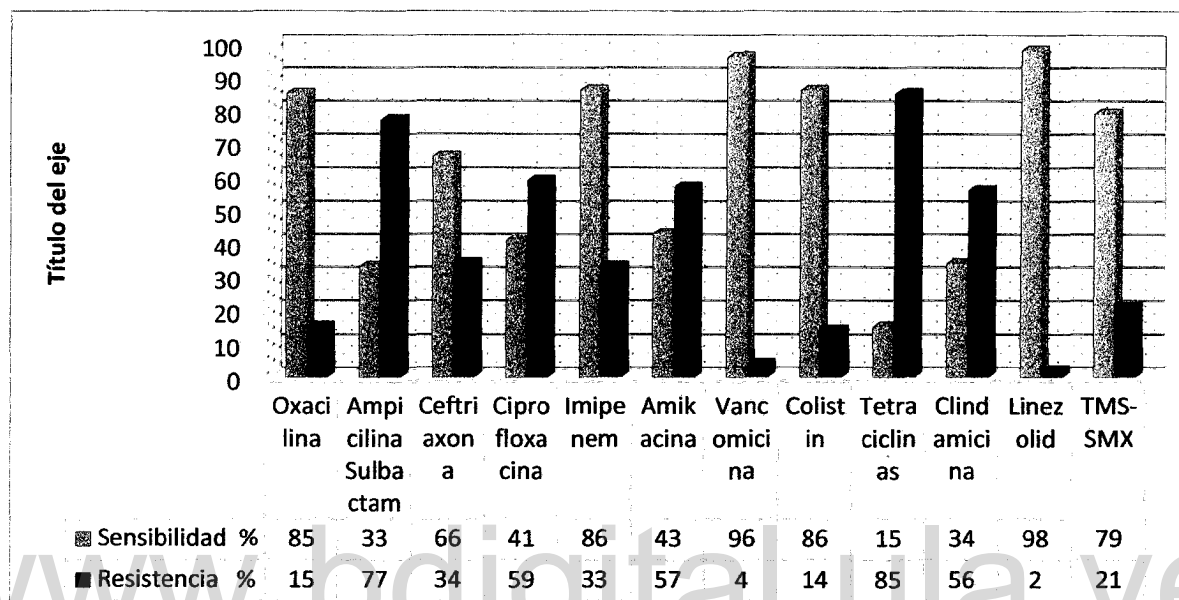
En los 34 urocultivos positivos se evidenció que los gérmenes más frecuentes fueron la *Candida albicans* en 1 (56%) seguido de *Escherichia coli* (23 %) y *Acinetobacter baumannii* en 5 (13%) y *Klebsiella pneumoniae* en 3 (8%).

El mayor porcentaje de cultivos positivos se observó en 94 cultivos de secreción bronquial con evidencia de *Klebsiella pneumoniae* 29 (31%) y *Acinetobacter* en 22(23%) y *E. coli* en 14 (15%), *Pseudomonas aeruginosa* en 13 (14%), *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans* en 5 (5%) y otros gérmenes en 6(6%).

En los 13 cultivos de secreción abdominal se destacó la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en 7 (54%), *Escherichia coli* y *Candida albicans* en 2 (15%), *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* en 1 (8%).

En los 15 cultivos de piel tejidos blandos predominaron *Escherichia coli* y *Acinetobacter* en 4(27%), *Klebsiella pneumoniae* y *Candida albicans* 3 (20%) y *Staphylococcus aureus* en 1 (6%). Y en otros tejidos se evidenciaron positivos para otros gérmenes en 8 (5%).

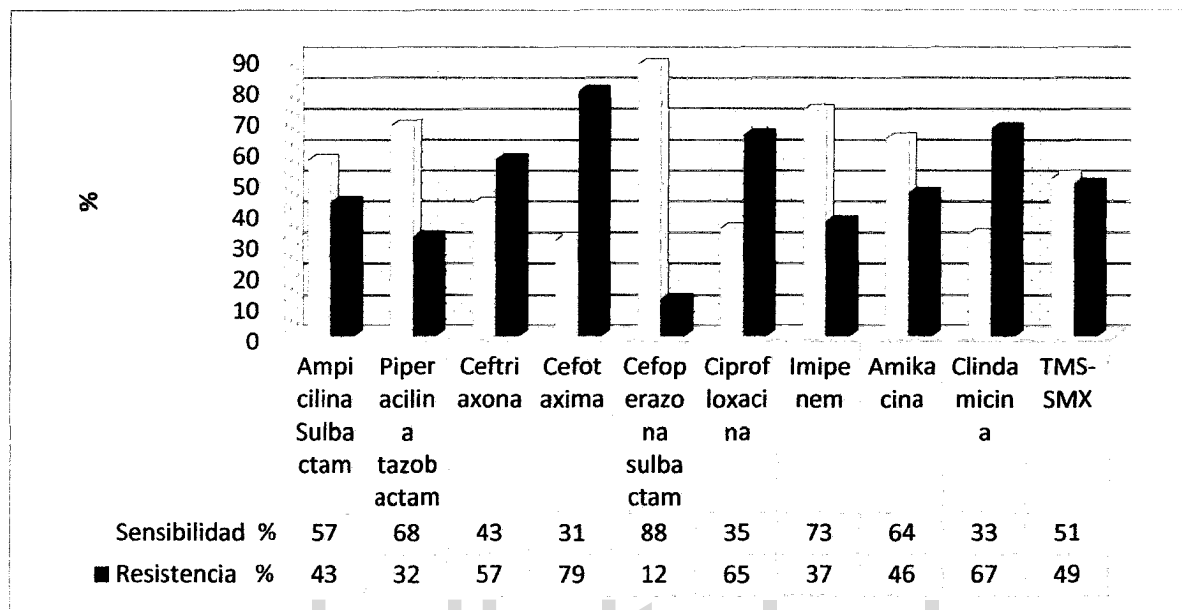
**Grafico 8. Sensibilidad y Resistencia bacteriana del *Staphylococcus aureus* a los antimicrobianos en pacientes hospitalizados en la UCI del IAHULA. Mérida. Venezuela. Marzo – Agosto 2012.**



Fuente: formato de recolección de datos.

En el grafico se observa las cifras de sensibilidad y resistencia para los diferentes antimicrobianos sobre el **staphylococcus aureus** mostrando que la mayor sensibilidad para la vancomicina y linezolid (96%), seguidas de imipenem y colistin (86%), oxacilina (85%) y TMX-SMX (79%), ceftriaxone (66%), amikacina (43%), ciprofloxacina (41%) y ampicilina sulbactam y clindamicina (33%), a diferencia la resistencia bacteriana se observó a la tetraciclina (85%), ampicilina sulbactam (77%), amikacina (57%) y ciprofloxacina (50%), imipenem y ceftriaxone (34%).

**Grafico 9. Sensibilidad y Resistencia bacteriana del *Escherichia Coli* a los antimicrobianos en pacientes hospitalizados en la UCI del IAHULA. Mérida. Venezuela. Marzo – Agosto 2012.**

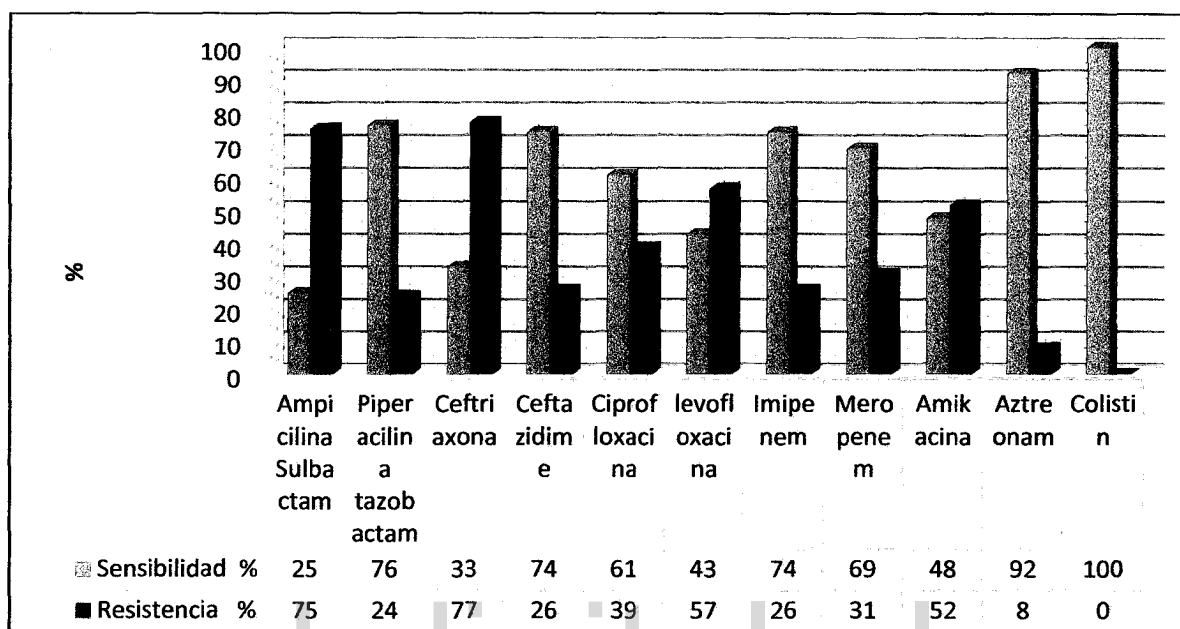


Fuente: formato de recolección de datos.

En el grafico se evidencia la sensibilidad y resistencia para los diferentes antimicrobianos en *escherichia coli*, muestra que la mayor sensibilidad se presenta para cefoperazona sulbactam (88%), imipenem (78%), piperacilina tazobactam (68%), amikacina (43%), a diferencia la resistencia bacteriana se observó para cefotaxima (79%), clindamicina (67%), ciprofloxacina (65%), ceftriaxona (57%).



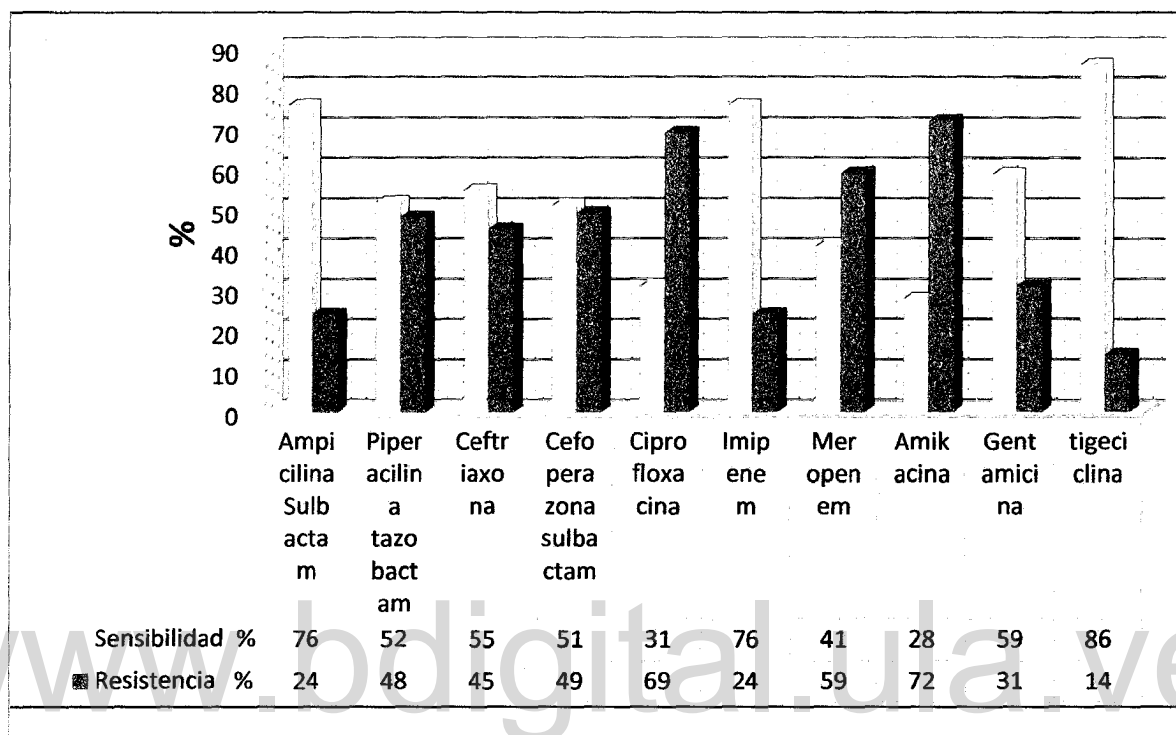
**Grafico 10. Sensibilidad y Resistencia bacteriana del *Pseudomona Aeruginosa* a los antimicrobianos en pacientes hospitalizados en la UCI del IAHULA. Mérida. Venezuela. Marzo – Agosto 2012.**



Fuente: formato de recolección de datos.

La sensibilidad y resistencia de la *Pseudomona Aeruginosa*; la sensibilidad de dicho germen fue para el colistin (100%), aztreonam (92%), piperacilina Tazobactam (76%), imipenem y ceftazidima (74%), meropenem (69%) y ciprofloxacina (61%), siendo resistente a la mayoría de cefalosporinas como ceftriaxona y cefoperazona sulbactam (77%), ampicilina sulbactam (75%), levofloxacina (57%), y amikacina (52%).

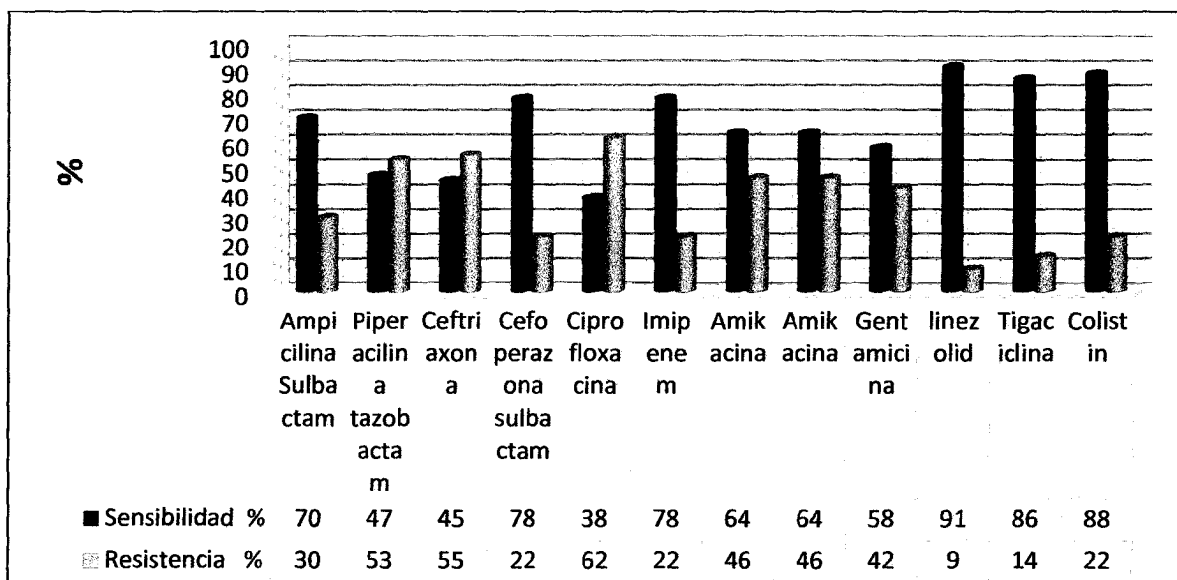
**Grafico 11. Sensibilidad y Resistencia bacteriana del *Klebsiella Pneumoniae* a los antimicrobianos en pacientes hospitalizados en la UCI del IAHULA. Mérida. Venezuela. Marzo – Agosto 2012.**



Fuente: formato de recolección de datos.

En el grafico 11 se observa la sensibilidad y resistencia de la *Klebsiella pneumoniae* ante los antimicrobianos evidenciándose una sensibilidad para tigeciclina (86%), ampicilina sulbactam e imipenem (76%), gentamicina (59%), piperacilina Tazobactam (52%), y ceftriaxone (55%), con una resistente a la amikacina (72%), ciprofloxacina (69%) y meropenem (59%).

**Grafico 12. Sensibilidad y Resistencia bacteriana del *Acinetobacter Baumannii* a los antimicrobianos en pacientes hospitalizados en la UCI del IAHULA. Mérida. Venezuela. Marzo – Agosto 2012.**

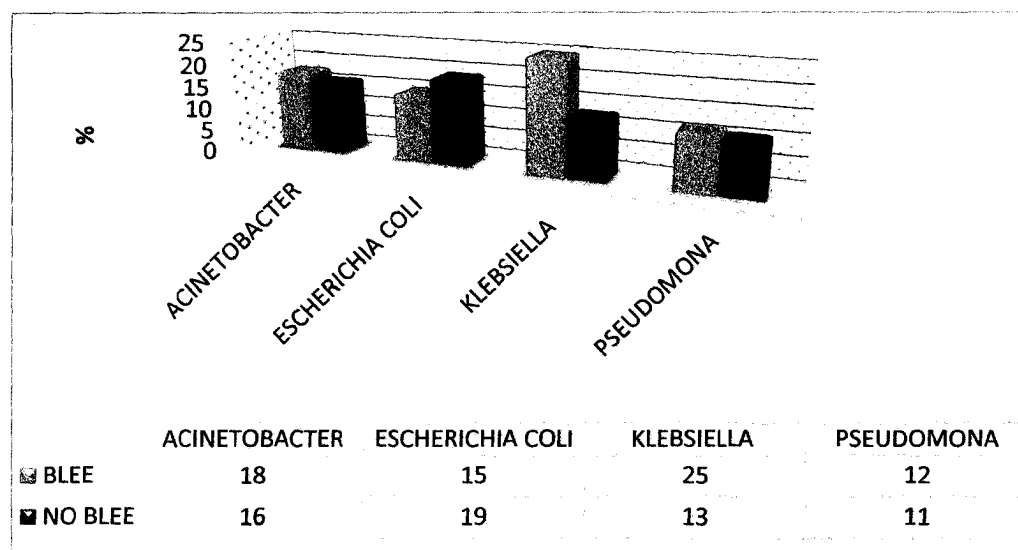


Fuente: formato de recolección de datos.

En el grafico 12 se representa la sensibilidad y resistencia de la *Acinetobacter baumannii*, con sensibilidad para el linezolid (91%), colistin (88%), tigeciclina (86%), ampicilina sulbactam (80%), cefoperazona sulbactam e imipenem (78%), con una resistencia a los antimicrobianos como ciprofloxacina (62%), ceftriaxone (55%), piperacilina tazobactam (53%), y amikacina (46%).

Fue evaluada la asociación entre la sensibilidad y resistencia de los diferentes microorganismos a los antimicrobianos obteniendo una  $p=0,00001$  estadísticamente significativa.

**Grafico 13. Frecuencia de bacterias productoras de BLEE en los Cultivos positivos en pacientes hospitalizados en la UCI del I.A.H.U.L.A. Mérida. Venezuela. Marzo – Agosto 2012.**

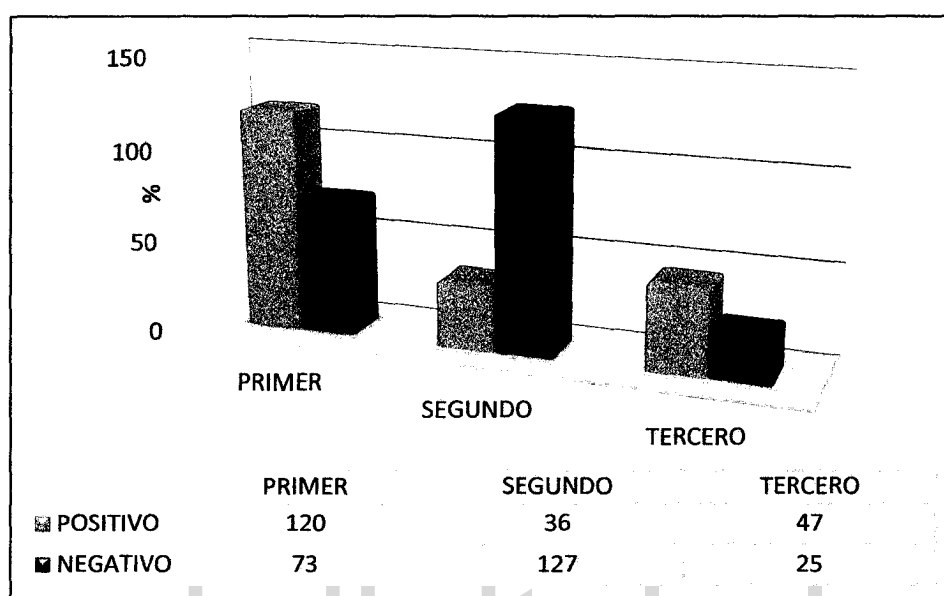


Fuente: formato de recolección de datos.

www.bdigital.ula.ve

De un total de 129 cultivos positivos evaluados en los pacientes que ingresaron en la UCI durante el periodo de estudio, se observó que 70 (54,26%) cultivo correspondieron a bacterias productoras de BLEE y 59 (45,74%) fueron negativo para BLEE, distribuyéndose estos en KLEBSIELLA PNEUMONEAE en 38 (27,1%) cultivos, ACINETOBACTER y ESCHERICHIA COLI 34 (26,4%) cultivos y PSEUDOMONA AUREUGINOSA 23 (17,8%) cultivos. Esta relación entre gérmenes productores o no de BLEE no fue significativa estadísticamente, con una  $p = 0,327300$ .

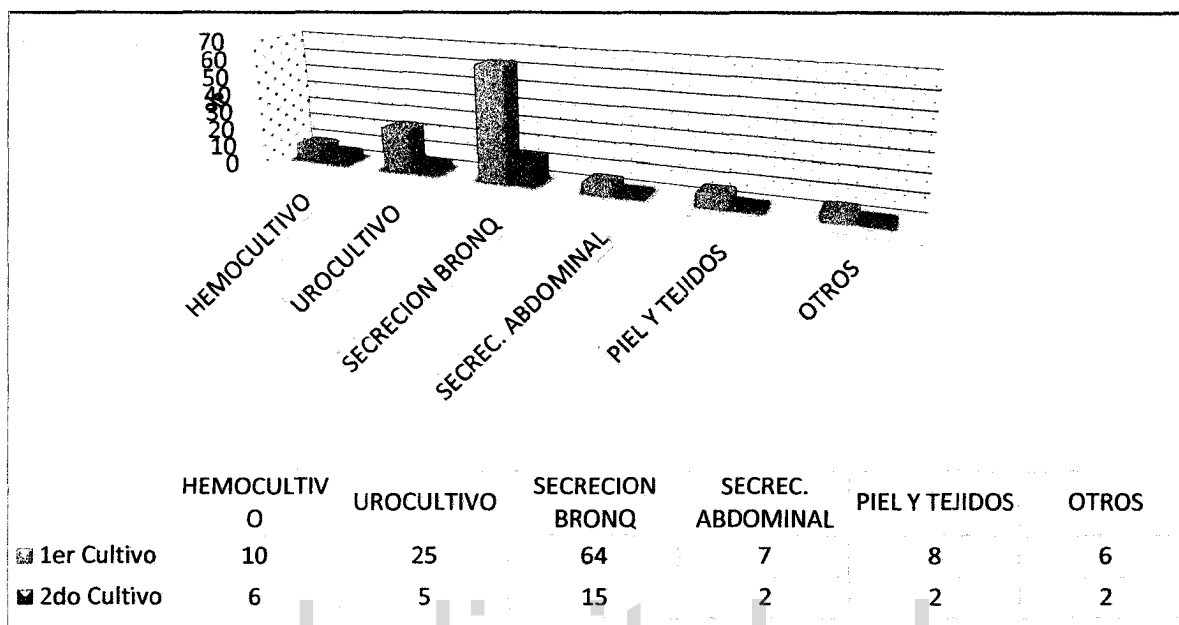
**Grafico 14. Evolución secuencial de cultivos microbiológicos para bacterias en pacientes hospitalizados en la UCI del IAHULA. Mérida. Venezuela. Marzo – Agosto 2012.**



Fuente: formato de recolección de datos.

A cada paciente se le tomo muestras para estudio microbiológico, los días lunes y jueves durante su estancia en UCI, observando en el grafico el número total de cultivos realizados en los pacientes de UCI el cual fue de 428 muestras (cultivos positivos 179 (41,82%) y cultivos negativos 249 (58,17%)); de los 193 primeros cultivos, se evidencio 120 (62,17%) positivos y 73 (37,83%) negativos; 163 segundos cultivos fueron positivos 36 (22,08%) y negativos 127 (77,91%) y de los 72 terceros cultivos fueron positivos 23 (31,94%) y negativos 49 (68,05%). Evidenciando significancia estadística en la evolución microbiológica a los antibióticos, con  $p = 0,0001$ .

**Grafico 15. Evolución del tratamiento antimicrobiano en cultivos positivos para bacterias en pacientes hospitalizados en la UCI del IAHULA. Mérida. Venezuela. Marzo – Agosto 2012.**

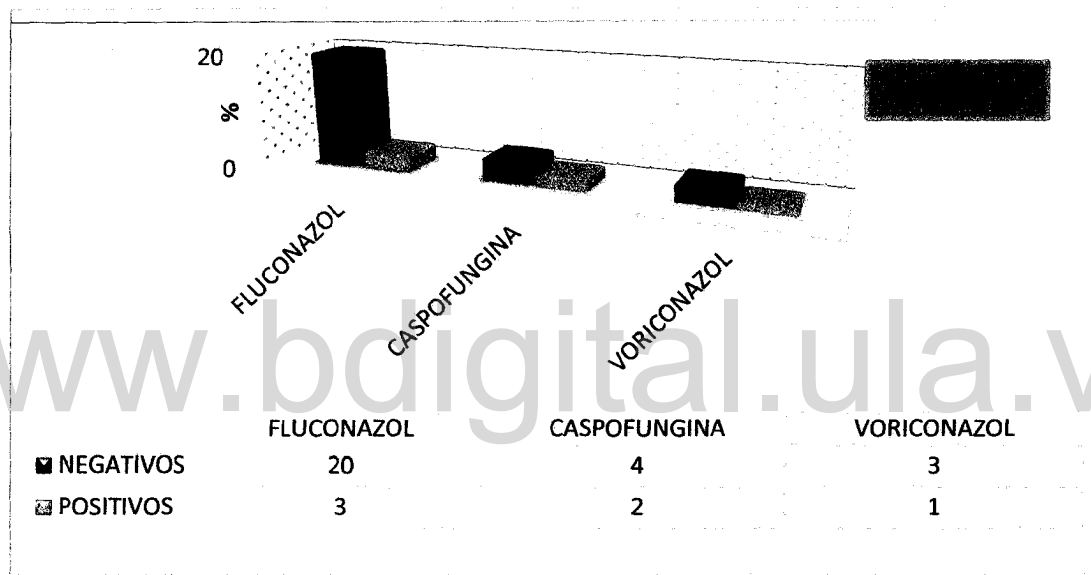


Fuente: formato de recolección de datos.

El grafico muestra la evolución microbiológica de los cultivos realizado en la UCI durante el periodo de estudio, se observaron 120 Primer cultivo positivos, donde se realizó rotación antibiótica según el germen y sensibilidad hallado en los resultados, esta rotación se realizó en 82 (68,3%) casos y se mantuvo tratamiento empírico en 38 (31,7%) casos, evidenciando una evolución satisfactoria en el segundo cultivo, siendo la mayoría de estos negativos 88 cultivos (73,3%), y manteniéndose positivos en 32 (26,7%) cultivos de diferentes muestras microbiológicas. Del total de primeros cultivos positivos 64 (53,3%) de secreción bronquial fueron los que evidenciaron mejor respuesta luego de recibir antibiótico según el cultivo, con obtención de 15 (46,9%) segundo cultivos positivos. Esta rotación antibiótica

según cultivo presento significancia estadística al negativizarse los cultivos posteriormente,  $p = 0,0001$ .

**Grafico 16. Evolución del tratamiento antimicóticos de cultivos positivos para *Cándida Albicans* en pacientes hospitalizados en la UCI del IAHULA. Mérida. Venezuela. Marzo – Agosto 2012.**



Fuente: formato de recolección de datos.

El Grafico representa la evolución de los cultivos positivos para *Cándida Albicans* posterior a la administración de tratamiento antimicóticos, siendo positivos 33 cultivos antes del inicio del tratamiento, por lo cual se indicó como primer tratamiento el Fluconazol obteniendo como resultado 20 cultivos negativos (74,1%) y 3 cultivos positivo (25,9%),posteriormente fue utilizado como segunda tratamiento a la Caspofungina con un resultado de 4 cultivo negativos (14,8%) y 2 cultivos positivos (11,1%), y como tercera

tratamiento se utilizó voriconazol con reporte de 3 cultivo negativos (81,8%) y solo 1 positivo (18,2%). Demuestra significancia estadística al negativizarse los cultivos con el uso de los antimicóticos,  $p = 0,0001$ .

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)



## DISCUSIÓN.

Es conocido que la resistencia bacteriana es un problema mundial, los datos obtenidos confirman en nuestro medio un aumento progresivo de resistencia para casi todos los antimicrobianos evaluados cuando son comparados con datos previos.

La terapia intensiva es el lugar del hospital donde ingresan, procedentes de la emergencia u otros servicios del mismo hospital, los pacientes que por lo general se encuentran en situación crítica y de alto riesgo y que por lo general no solo están muy enfermos sino que también pueden padecer enfermedades que afectan a diversos sistemas, donde se le proporcionan tratamiento agresivo y monitoreo invasivo y no invasivo. Estos pacientes pueden haber sido transferidos a la unidad de cuidados intensivos desde la comunidad, características que resulta de vital importancia a tener en cuenta en la evaluación inicial y posterior toma de decisiones, ya que permite al médico a clasificar los agentes infecciosos y así definir la estrategia antimicrobiana empírica inicial.

En muchas situaciones es necesario iniciar el tratamiento antes de disponer de los resultados de los cultivos, siendo importante conocer, microorganismos nosocomiales frecuentes y patrones de resistencia/sensibilidad de estos microorganismos.

La meta antibiótica empírica es elegir compuestos con actividad bactericida de amplio espectro contra los microorganismos más frecuentes, considerando el perfil de resistencia/sensibilidad, con el fin de administrar una terapéutica inadecuada.

Por lo anteriormente mencionado el conocimiento de los patrones de resistencia/sensibilidad bacteriana en las unidades de cuidados intensivos es de vital importancia, ya que este varía dentro de cada dependencia y dentro de distintas UCI.

La evaluación de los pacientes hospitalizados en la UCI del I.A.H.U.L.A durante el periodo de estudio Marzo-agosto 2012 genero la siguiente información:

La prevalencia alta de gérmenes Gram negativos confirma las observaciones en otras UCI.<sup>17</sup>

En este estudio al igual que otros han demostrado que son las bacterias los principales gérmenes que infectan a los pacientes hospitalizados en UCI, sin despreciar a los hongos<sup>23</sup>.

La frecuencia de *klebsiella* y *Acinetobacter* no concuerda con reportes internacionales que destaca como germen de mayor frecuencia al staphylococcus gérmenes predominante en UCI<sup>2</sup>. Si se asemeja con la literatura mundial al ser el germen Gram positivos mas frecuente el *Staphylococcus*<sup>14</sup>.

Ha sido una frecuente en la UCI obtener muestras de cultivos aún en ausencia de infección identificada, por lo que gran parte de los resultados obtenidos obedecen a colonización, y cuando la relación entre colonización e infección es bien conocida, en este estudio no se estableció diferencia en el papel del germen aislado en este sentido<sup>23</sup>.

Debe destacarse que las altas tasas de resistencia encontradas para ampicilina, cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos, quinolonas y otros antibióticos son incluso mayores que las reportadas por otros autores, pero se mantiene una relativa utilidad

carbapenémicos, polipeptidos y monobactámicos, probablemente en relación con el poco uso dado a este grupo de antibióticos en la UCI del IAHULA<sup>25</sup>.

En nuestro estudio se demuestra que el sitio donde se aisló el germen más frecuente **klebsiella pneumoniae**, en las secreciones bronquiales (21%), con un patrón de resistencia a las quinolonas, aminoglucósidos y algunos carbapenémicos como el meropenem, se encontró un *p* significativa estadística.

**Staphylococcus aureus** fue el germen Gram positivo más frecuentemente aislado, representando el 5% del total de gérmenes, proviene fundamentalmente de las secreciones abdominales (8%), hemocultivos (15%), encontrando sólo un 8% de resistencia a la amikacina y ampicilina, así una baja a resistencia al imipenem (34%). La resistencia a la oxacilina fue muy baja, ( 19%) a pesar del uso frecuente de este antibiótico en la UCI, a diferencia de otros estudios publicados indican mayor resistencia<sup>7</sup>. El patrón de resistencia que se observó para el trimetropin/sulfametoxazol fue bajo (21%). El excesivo uso de vancomicina en el contexto empírico ha llevado en otras partes del mundo a la aparición de enterococos resistentes (VRSE) a este antibiótico<sup>25</sup>, hecho de progresión alarmante que nos lleva a reflexionar sobre el uso de vancomicina en el contexto empírico por solo 72 horas y a suspenderlo si no se aísla dicho germen.

**Escherichia coli** es una de las enterobacterias, la que más infecta el tracto urinario con patrón de sensibilidad aun alentador y con problema de resistencia no emergente<sup>13,26</sup>. Presentó una muy alta resistencia a la ciprofloxacina, clindamicina y ceftriaxone y casi similar resistencia y sensibilidad para el trimetropin/sulfametoxazol, con cifras que oscilaron entre 65% – 67% y 57% a 48%. Mientras que la resistencia a los aminoglucósidos

se mantuvo intermedia (32%), en comparación con otras investigaciones publicadas<sup>7,15</sup>. Llama la atención un mayor porcentaje de resistencia de este germen a las quinolonas (67%), con respecto al trabajo realizado entre los años de 1996 – 2000 en la UCI del IAHULA. Con respecto a los carbapenem sólo se reportó 22% de resistencia al imipenem, es decir una muy baja tasa de resistencia.

**Acinetobacter baumannii** es aislado cada vez con mayor frecuencia en infecciones nosocomiales<sup>32</sup>, constituyendo un problema de resistencia emergente debido a su creciente multirresistencia. En nuestro estudio pudimos encontrar que fue uno de los germen con mayor porcentaje de resistencia, fundamentalmente para las cefalosporinas de tercera generación y para los aminoglucósidos tales como la gentamicina y la amikacina. La resistencia a la ampicilina/sulbactam fue intermedio, mientras que el patrón de resistencia a los carbapenem fue bajo similar a datos internacionales<sup>8</sup>.

www.bdigital.ula.ve

## RECOMENDACIONES

Para mejorar la resistencia antimicrobiana es preciso considerar la asociación causal directa que existe entre el uso de antibióticos y la resistencia a ellos. Así, para algunos patógenos, la aparición de resistencia durante el tratamiento es un factor de riesgo de infección por un organismo resistente mayor que la transmisión de paciente a paciente. Esto explicaría porque la resistencia es más prevalente en cepas hospitalarias que en aquellas que provienen de la comunidad y porque áreas intrahospitalarias como la UCI, que tienen mayores uso de antibióticos.

Pocos hospitales han hecho de la resistencia antibiótica una estrategia prioritaria. Es necesario fortalecer los comités hospitalarios que desarrollen políticas, evalúen y adopten lineamientos propios que le permitan combatir el problema manteniendo un sistema de vigilancia y monitoreo en el uso de antibióticos y en la propagación de resistencia e involucrar a los médicos prescriptores en el problema y orientarlos objeto de mejorar la prescripción de antibiótico mediante la educación continua del médico y otras recomendaciones como la optimización en la elección, duración de la terapia empírica idónea, establecer el sistema de monitorización y feedback y no descuidar las políticas de procedimientos como lavado de manos, precauciones de barrera y control ambiental.

Actualmente ninguna recomendación protocolizada para el uso de antibióticos debería ser hecha sin una evaluación de los patrones de resistencia en cada UCI, sin embargo, dada la

problemática nacional e internacional que ocasiona la resistencia bacteriana creemos necesario que el uso de los antibióticos en forma empírica dentro de la UCI, debe instaurarse por un máximo 3–5 días, luego el tratamiento deberá ser dirigido contra germen aislado y con sensibilidad conocida. Igualmente se hace menester el uso de los aminoglucósidos, de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas o cefalosporinas de tercera generación para el tratamiento de enterobacterias; propender el uso de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas o carbapenem ante la sospecha de *Acinetobacter*, y emplear cefalosporinas de tercera generación (excepto ceftriaxone) o carbapenem en combinación con aminoglucósidos cuando se sospeche de *Pseudomonas* hasta que se conozca la sensibilidad del germen. Así como también racionalizar el uso de vancomicina solo cuando se aísla *Staphylococcus aureus* resistente a metilina o enterococo sensible, para con ello evitar la aparición de cepas resistentes.

En resumen se recomienda lo siguientes:

- ☞ Establecer un programa de vigilancia bacteriológica en la UCI.
- ☞ Protocolizar el uso de antibióticos según patrones de resistencia en cada UCI.
- ☞ El antibióticos empírica uso máximo 3–5 días.
- ☞ Promover el uso de lavado de manos, uso de guantes y de vestidura adecuada.

## CONCLUSIONES.

En el periodo de estudio fueron evaluados 94 pacientes que ingresaron a la UCI del I.A.H.U.L.A. durante los meses marzo – agosto del año 2012, encontrándose que el mayor número de ingresos corresponden al género femenino, debido a que son en su mayoría podrían corresponder a pacientes obstétricas y/o neuroquirúrgicas.

El grupo etario de los pacientes en estudio predominante fue 21-25 años (17%) mayor número de pacientes politraumatizado.

Fueron realizados 428 cultivos a los pacientes que ingresaron en la UCI del I.A.H.U.L.A. en el periodo de estudio, reportando la mayoría cultivos negativos (58%) y cultivos positivos (42%). Al evaluar las muestras microbiológicas positivas se observó que la mayor cantidad de cultivos realizados fueron las de secreción bronquial (53%), debido tal vez a las condiciones del paciente que ingresa a la UCI, el cual amerita utilización de ventilación mecánica invasiva condicionando a un mayor riesgo de infecciones nosocomiales.

Al evaluar la antibioterapia previa al momento de ingresar a la UCI y a su vez al realizar el primer cultivo se encontró que el mayor número de estos ya recibían tratamiento antibiótico (71%), siendo reportado en los primeros cultivos.

Los antibióticos de mayor uso en el IAHULA son ampicilina sulbactam (29%), ceftriaxone (21%) y la amikacina (6%), estos utilizados de forma empírica y rotados según resultado de cultivo.

En los cultivos positivos de diferentes muestras microbiológicas de los pacientes de estudio se observó que los gérmenes predominantes son los GRAM (-) ( 77% ) seguidos de los el Gérmen GRAM (+) (5%) y cándida albicas (18%).

Los gérmenes aislados de mayor frecuencia *Klebsiella pneumoniae* 38 (21%) *Acinetobacter Baumannii* y *Escherichia Coli* 34 (19%) y *Pseudomona Aeruginosa* 23 (13%), los hongos del tipo *Cándida Albicans* 33 (18) %.

Los antibióticos que mostraron mejor sensibilidad al evaluar todos los gérmenes aislados incluyen: carbapenémicos, glicopeptidos, monobactamicos, linezolid, colistin, y algunas cefalosporinas (cefoperazona sulbactam, ceftazidime), ampicilina sulbactam

La mayor sensibilidad según cada germen: para el **staphylococcus aureus** los glucopeptidos, colistin y carbapenicos; **E. Coli** cefoperazona sulbactam, imipenem, piperacilina tazobactam y amikacina; **Pseudomona A.** piperacilina tazobactam, colistin, aztreonam, **Klebsiella** colistin, tigeciclina, carbapenicos, ampicilina sulbactam; **Acinetobacter** ampicilina sulbactam, cefoperazona sulbactam, imipenem.

Las cifras de resistencia bacteriana de todos los gérmenes a los antibióticos evaluados mostró resistencia para ampicilina sulbactam, cefalosporinas, aminoglucósidos, y Quinolonas.

Según el germen la mayor resistencia se observó para el **Staphylococcus aureus** tetraciclinas, ampicilina sulbactam y clindamicina; **E. Coli** cefotaxima, ceftriaxone, clindamicina, ciprofloxacina; **Pseudomona aeruginosa** ceftriaxone, cefoperazona sulbactam, ampicilina sulbactam, levofloxacina y aminoglucósidos; **Klebsiella**



aminoglucósidos, quinolonas y meropenem **Acinetobacter** aminoglucósidos y piperacilina tazobactam.

En los cultivos positivos para gérmenes productores de BLEE predominaron *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* y *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*.

La evolución microbiológica de los cultivos realizado se observó 120 primer cultivo positivos, en las que se realizó rotación antibiótica en 82 casos y se mantuvo tratamiento empírico en 38 casos, con segundo cultivo negativos 88 cultivos y manteniéndose positivos en 32, evidenciando una evolución satisfactoria al negativizarse los cultivos luego de cambio antibiótico.

***Klebsiella pneumoniae*** tienen gran resistencia a las quinolonas y alta sensibilidad para tigeciclina, ampicilina sulbactam e imipenem, lo que pueden ser tto ideal

La resistencia bacteriana del ***Staphylococcus aureus*** es baja a la oxacilina por lo cual puede ser utilizada en infecciones no severas, sin embargo existe una baja resistencia a la vancomicina del 4% buena opción en infecciones severas, al igual que el linezolid.

***Escherichia coli*** cuya resistencia es alta a la ciprofloxacina (65%) y a la amikacina (57%) y las cefalosporinas de 3era g (79%), sin embargo al usar sulbactam la resistencia disminuye.

La ***Pseudomonas aeruginosa*** presenta niveles de resistencia a la mayoría de cefalosporinas como ceftriaxone y cefoperazona sulbactam, quinolonas y aminoglucosidos, sin embargo hay buena sensibilidad para el Aztreonam y carbapenems.

***El Acinetobacter baumannii*** es un germen multiresistente sensible solo a carbapenems y sulbactam a altas dosis, ocupa 2do germen frecuente, por lo que se debe tomar medidas

***Klebsiella pneumoniae*** tienen gran resistencia a las quinolonasuna y alta sensibilidad para tigeciclina, ampicilina sulbactam e imipenem, lo que pueden ser tratamiento idea.l

La resistencia bacteriana del ***staphylococcus aureus*** es baja a la oxacilina por lo cual puede ser utilizada en infecciones no severas, sin embargo existe una baja resistencia a la vancomicina del 4% buena opción en infecciones severas, al igual que el linezolid.

***Escherichia coli*** cuya resistencia es alta a la ciprofloxacina (65%) y a la amikacina (57%) y las cefalosporinas de 3era g (79%), sin embargo al usar sulbactam la resistencia disminuye.

La evolución con tratamiento antimicóticos de los 33 cultivos positivos para *Candida albicans*, cuyo primer tratamiento utilizado fue el Fluconazol siendo negativos de germen en 20 cultivos controles y positivo en 3, evidenciando una evolución satisfactoria al negativizarse los cultivos luego de cambio antimicóticos.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.

- 1.- Spencer R. Nosocomial infections in the intensive care unit. A question of surveillance. *Int Care Med.* 1993; 10: 173-175.
- 2.- Richards M, Edwards J, Culver D, Gaynes R. The national nosocomial infections surveillance system. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med.* 1999; 27: 887-892.
- 3.- Niederman M. Appropriate use of antimicrobial agents: challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med.* 2003; 31: 608-616.
- 4.- Rubin M, Samore M. Antimicrobial use and resistance. *Curr Infect Dis Rep.* 2002; 4: 491-497.
- 5.- Briceño I. Resistencia Bacteriana en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de Los Andes. *MEDICRIT* 2006; 3(2): 30 – 42.
- 6.- Salazar T, González I, Morejón D, et al. Gérmenes nosocomiales más frecuentes en la unidad de terapia intensiva. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias* 2006;5(1)
- 7.- Restoy G, Sanchez F. Diagnostico microbiológico de las infecciones en las unidades de cuidados intensivos. *Revista Médica de Matanzas* 2007;29(1)
- 8.- Paz E. Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud, Lima, Perú, 2004-2006. *Acta médica peruana* v.25 n.3 Lima jul./set. 2008.

9.- Molina F, Díaz C, Barrera G, et al. Perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia (EPISEPSIS Colombia) Medicina Intensiva v.35 n.2 Barcelona marzo, 2011.

10.- Guajardo C, González P, Ayala J. Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad. ¿Cuál antibiótico voy a usar? Salud Publica Mex 2009;51:155-158.

11.- Benavides L, Aldama A, Vázquez H. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. 2005;47:219-226.

12.- Camacho R, Avila R, Sanchez M, Montoya N, Yunes J, Velazquez N. Epidemiología de las Infecciones Nosocomiales en Hospital adultos de Tercer Nivel. Enfermedad Infecciosas y Microbiologia. 2002; 22(4): 200-205.

13.- Daza R. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. Inf Ter Sist Nac Salud 1998; 22: 57-67.

14.- Crespo M. La Resistencia Bacteriana: ¿Estamos preparados para detectarla? Infection 2005; 9(1): 31-45

15.- Ortiz F, Morales I, Gil A, Reyna J. El reto de la resistencia bacteriana en México: Los beneficios de contar con una nueva alternativa de manejo antimicrobiano eficaz. Med Int Mex 2009;25(5):361-71

16.- Alpuche C, Daza C. Infecciones nosocomiales por bacterias Gram negativas resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de dos peligrosos enemigos. Enf Infec y Micro 2002; 22(4): 192-199

- 17.- Becerra G, Plascencia A, Luevanos A, Dominguez M. Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias. *Enf Inf Microbiol* 2009;29 (2): 70-76
- 18.-Arredondo J, Amábile C. High resistance prevalence towards Ampicillin, Cotrimoxazole and Ciprofloxacin, among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Mexico City. *J Infect Developing Countries* 2008; 2(5):350-353
- 19.-Devasahayam G, Scheld W, Hoffman P. Newer Antibacterial Drugs for a New Century. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010 February ; 19(2): 215–234
- 20.- Benavides L, Aldama A, Vázquez H. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. 2005;47:219-226.
- 21.-Solórzano F, Miranda MG. Resistencia de bacterias respiratorias y entéricas a antibióticos. *Salud Publica Mex* 1998; 40(6): 510-516
- 22.- Hossam A, Nahed A. Antibiotics for treatment of resistant Gram-positive coccal infections. *Indian J adult* 2006; 73:323-334
- 23.- Fernández O, Luque S, Berenguer T. Tratamiento de las infecciones por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido: un nuevo reto terapéutico. *Farm Hosp* 2005; 29: 351-353 11.
- 24.- García M, Gallardo M, Rodríguez R, Ropero F. Distribución de los patrones de sensibilidad de *Escherichia coli* intrahospitalario y extrahospitalario y los fenotipos de resistencia asociados durante el año 2005. *Rev Esp Quimioter* 2008;21(3):157-165 49

- 25.- Lautenbach E, Marsicano R, Tolomeo P, Heard M, et al. **Epidemiology of Gram Negative Antimicrobial Resistance in a Multi-State Network of Long Term Care Facilities.** Infect Control Hosp Epidemiol. 2009; 30(8): 790–793.
- 26.- Ariza J, Pujol M. **Nosocomial Antibiotic Resistance in GNB at the ICUs.** Clinical Pulmonary Medicine.2004; 11: 71-83.
- 27.- Navon S, Ronen B, yehuda C. **Update on Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii infections in the healthcare setting.** Current Opinion in Infectious Diseases, 2005, 18:306–313.
- 28.- Ciro Angulo. Resistencia bacteriana en la unidad de cuidados intensivos del instituto autónomo hospital del los andes. Merida- Venezuela, 1996-2000, 99-117.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## ANEXO

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA

**Paciente:**  
**Edad:**  
**Procedencia:**  
**Fecha ingreso UCI:**  
**Fecha egreso UCI:**  
**Días hospitalización UCI:**

	Hemocultivo	Urocultivo	Cultivo de secreción bronquial	Otras
<b>Antibiótico empírico</b>				
<b>Gérmenes</b>				
<b>Sensibilidad Resistencia</b>				
<b>Rotación antibiótica (Si)</b>				
<b>(Cual y dosis)</b>				
<b>Días Recibidos</b>				
<b>(No)</b>				