
Incidencia de cepas de bacterias gram negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido en las Unidades de Cuidados Intensivos, hospital regional “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”, 2004 – 2005.

Incidence of Gram negative bacteria strains extended spectrum beta-lactamases producing in the Intensive Care Units, “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” regional hospital, 2004-2005.

Esther Monserratt Guevara Torres *
Martín Francisco Mejía Lemus **
Mireya Del Rocío López Huanca ***
Edgar Guevara Looor ****
Pedro Mariano Barberán Vera *****

RESUMEN

La producción de enzimas betalactamasas es el principal problema en las bacterias gram negativas y son la principal causa de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. **Tipo de estudio:** transversal y prospectivo. **Objetivos:** con el fin de describir la importancia de estas bacterias en las unidades de cuidados intensivos del hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” de la ciudad de Guayaquil, se realizó un estudio para estimar la incidencia de este tipo de enzimas entre bacterias gram negativas resistentes. **Método:** la susceptibilidad de las muestras se analizó mediante concentración inhibitoria mínima en un microscopio automático 4 de Dade Behring y con lectura visible según las recomendaciones del National Committee for Clinical Laboratory Standards. Para el análisis estadístico se empleó cálculo de estadígrafos y porcentajes. **Resultados:** 107 muestras fueron identificadas como bacterias gram negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido constituyendo una prevalencia del 13.20% del total de muestras (n = 810), incidencia de 5.18% de todas las muestras solicitadas para cultivo y antibiograma (n=2.062). Las unidades de cuidados intensivos del hospital contribuyó con el 22.4% de las muestras que resultaron bacterias gram negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido positivas y al 33.36% de las muestras enviadas desde hospitalización. La unidad de cuidados intensivos de neurología contribuyó con el 66.6% de las muestras de todas las unidades de cuidados intensivos y al 14% de todos los departamentos del hospital, la unidad de cuidados intensivos generales contribuyó con el 16%. **Conclusiones:** la presencia de bacterias gram negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido es un problema en la unidad de cuidados intensivos de neurología del hospital que se debe atender con efectividad y pertinencia.

Palabras clave: Bacterias gram negativas. Resistencia bacteriana. Betalactamasas de espectro extendido. Cuidados intensivos. Incidencia.

SUMMARY

Production of betalactamases enzymes is the main problema with Gram negative bacteria and the main cause of nosocomial infection in Intensive Care Units. **Study type:** Transversal and prospective. **Objectives:** in order to describe the importance of these bacteria in the “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” Hospital (Guayaquil) intensive care units, a study has been made to appraise the incidence of this type of enzyme among resistant Gram negative bacteria. **Method:** susceptibility of the samples was analyzed through minimal inhibitory concentration in a Dade Behring microscan autoscan 4, and with visible reading according to the National Committee for Clinical Laboratory Standards advise. For statistical analysis calculation of statistic and percentages were used. **Results:** 107 samples were identified as Gram negative bacteria extended spectrum betalactamases producing, with a prevalence of 13.20% of all samples (n=810), an incidence of 5.18% of all samples required for culture and antibiogram (n=2062). The hospital intensive care units delivered the 22.4% of samples that turned out Gram negative bacteria positive extended spectrum betalactamases producing and 33.36% were samples sent from hospitalization. Neurology intensive care unit delivered 66.6% of the samples of all intensive care units, and 14% were sent from all hospital departments. General intensive care unit delivered 16%. **Conclusions:** the presence of Gram negative bacteria extended spectrum betalactamases producing is a problem of the hospital Neurology intensive care unit that must be solved with effectiveness and appropriateness.

Key words: Gram negative bacteria. Bacterial resistance. Extended spectrum betalactamases. Intensive care. Incidence.

* Especialista en patología clínica. Diplomado en microbiología avanzada, servicio de patología clínica – bacteriología, hospital regional “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”, IESS, Guayaquil – Ecuador.

** Médico residente, hospital clínica “Kennedy Alborada”, Guayaquil – Ecuador.

*** Médico residente de posgrado, servicio de ginecología – obstetricia, hospital regional “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”, Guayaquil – Ecuador.

**** Médico policlínico “Hermanos Guevara”, Pedro Carbo, Guayas – Ecuador.

***** Residente de posgrado de Medicina Interna, hospital especialidades “Dr. Abel Gilbert Pontón”, Guayaquil – Ecuador.

Introducción

Las betalactamasas son enzimas producidas por bacterias con peptidoglucano, principalmente estafilococos, enterobacterias, pseudomona aeruginosa, neisseria gonorrhoeae, moraxella catarrhalis, haemophilus influenzae y algunas bacterias anaerobias, sin descartar otras capaces de producirlas, así como algunos hongos^{3,9,11}. Son utilizadas por éstas para defenderse de antibióticos β -lactámicos o bien, para sintetizar la pared bacteriana^{1,2,5}. Desde el punto de vista bioquímico, se distinguen por ejercer su actividad dirigida contra las penicilinas (penicilinasas), cefalosporinas (cefalosporinasas) o ambas (amplio espectro). Son inducibles o constitutivas, es decir, sintetizadas en presencia o en ausencia de un inductor^{4,17}.

La producción de enzimas betalactamasas es el principal problema en la actualidad, causal de los mecanismos de resistencia en las bacterias gram negativas; éstas son la principal causa de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos pediátricos, neonatales de Latinoamérica y del mundo, precisamente uno de los puntos más críticos de los hospitales¹⁰. Con el fin de socializar la importancia de estas bacterias en las unidades de cuidados intensivos del hospital regional "Dr. Teodoro Maldonado Carbo", de la ciudad de Guayaquil, se realizó este estudio para estimar la incidencia de este tipo de enzimas entre bacterias gram negativas, resistentes.

Materiales y métodos

Se escogió 107 muestras de bacterias resistentes de un total de 2.062 solicitudes de cultivo y antibiograma. Se excluyó aquellas en las que el cuadro clínico no concordó con los hallazgos o en la que fue imposible verificar esta correspondencia. A las bacterias identificadas como resistentes se les determinó susceptibilidad in vitro, mediante concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) determinadas por microdilución en caldos miniaturizados en pocillos, en un sistema MicroScan AutoScan 4 de Dade Behring y lectura visible según las recomendaciones del NCCLS^{17,20,28}. La existencia de β LEE quedó confirmada ante la reducción de la CMI en tres diluciones dobles (ocho veces) en presencia de ácido clavulánico²⁰. Se recolectó la información en

un formulario elaborado por los autores. Para el análisis estadístico se utilizó estadígrafos y porcentajes mediante el uso de la herramienta para análisis avanzado Excel 2003.

Resultados

107 pacientes fueron portadores de bacterias gram negativas productoras de BLEE con una prevalencia de 13.20% entre las bacterias gram negativas (n=810) reportadas para ese mismo período y a una incidencia del 5.18% de todas las muestras solicitadas para cultivo y antibiograma (n= 2.062). Las Unidades de cuidados intensivos del hospital (neonatología, coronarios, neurológicos y general), reportaron el 22.4% de las muestras que resultaron BGN-BLEE positivas; y el 33.36%, de las muestras enviadas desde hospitalización. La Unidad de cuidados intensivos neurológicos contribuyó con el 66.6% de las muestras de todas las unidades de cuidados críticos del hospital y al 14% de todos los departamentos de esta institución, la unidad de cuidados intensivos generales contribuyó con el 16%. Tabla. Entre las bacterias que reportaron cepas resistentes tipo β LEE, la de más frecuencia fue la E. Coli (n= 54) seguida por la de K. pneumoniae (n= 49) y finalmente la de K. Oxytoca (n= 4). Gráfico.

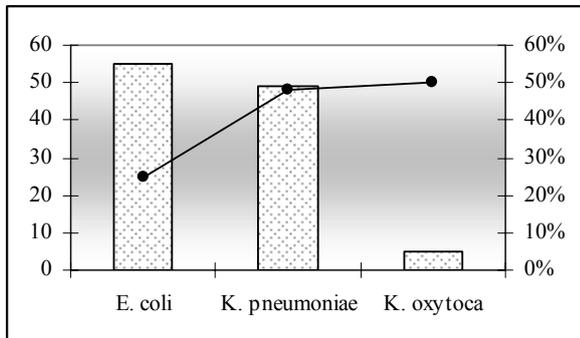
Tabla

Servicio*	Frecuencia	% acumulativo	Porcentaje
Angiología	4	6,06	6,06
Cardiología	3	10,61	4,55
Cirugía	3	15,15	4,55
Endocrinología	2	18,18	3,03
Hematología	3	22,73	4,55
Neurocirugía	2	25,76	3,03
Neurología	5	33,33	7,58
Observación	1	34,85	1,52
Oncología	1	36,36	1,52
Otorrinolaringología	4	42,42	6,06
Traumatología y ortopedia	2	45,45	3,03
UCI			
neonatología	1	46,97	1,52
UCI			
neurológicos	16	71,21	24,24
UCI	4	77,27	6,06
Urología	4	83,33	6,06
Medicina Interna	3	87,88	4,55
Nefrología	8	100,00	12,12
Total	66		100,00

* UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Fuente: base de datos de bacteriología, hospital TMC.

Gráfico
Bacterias identificadas como productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)



Fuente: formulario de recolección de datos.

Discusión

Si bien la *E. coli* no es el germen que produce mayor cantidad de cepas resistentes, sí es la de mayor frecuencia. Las opciones para manejar clínicamente a la *E. coli*, son variadas y nos proporcionan cierta seguridad al momento de escogerla. En varios informes se indica que para el estudio de la *Klebsiella* es necesario disponer de un tamaño grande de muestras que permitan un mejor conocimiento de su resistencia a los antibióticos; justamente la cantidad de estos gérmenes encontrados en nuestro estudio es elevada y su resistencia es más alta aún. En los EE.UU la *Klebsiella* es reportada hasta en un 34%^{6,7,8,21,22}.

Las infecciones intrahospitalarias sólo pueden ser combatidas de forma efectiva mediante la prevención y monitorización, muy importante, especialmente en las unidades de cuidados intensivos; a pesar de que la incidencia de cepas de BGN-BLEE parece ser baja, es necesario recordar que la aparición de microorganismos productores de β -lactamasas de espectro extendido (β LEE), capaces de inactivar potentes cefalosporinas, siempre genera gran preocupación debido a las implicaciones clínicas y terapéuticas que tienen:

Primero: son transmitidas por plásmidos, y por tanto pueden diseminarse a muchos microorganismos lo cual es sumamente peligroso en una unidad donde existen pacientes críticos²⁴.

Segundo: la diseminación de la resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido limita el uso de los β -lactámicos y estimula el uso de antibióticos más costosos y de mayor espectro lo

que significa un impacto económico para las instituciones y sistemas de salud, pudiendo generar por tanto fallas terapéuticas frecuentes y en ocasiones fatales^{12,13,23,26,27}.

Según este criterio, sería importante determinar el tipo de medicamento al que son resistentes; sin embargo, hasta el momento se han identificado más de 120 tipos diferentes de β LEE y cada una confiere un patrón de sensibilidad discretamente diferente, lo cual complica la selección del tratamiento^{16,25}.

El mayor peligro para las unidades de cuidados intensivos, no está en los hospitales, sino en la comunidad. Hoy en día, las bacterias resistentes pueden ser encontradas colonizando a pacientes ambulatorios y esto podría ser un problema, si este mismo individuo llegara a entrar a una UCI. Algunos consideran esta situación como la consecuencia del mal uso de las cefalosporinas de tercera generación^{14,15}. Pese a esto, el conocimiento sobre microorganismos productores de β LEE en muchos países sigue siendo pobre, aseveración que también se produce en nuestro país. El programa SENTRY las reporta con un 45% de frecuencia en Latinoamérica y sólo 7% en los EE.UU.

Es importante hacer conciencia que el control bacteriológico debe ser implementado de forma regular y sistemático en las unidades de cuidados críticos, el que será más efectivo con la incorporación de sistemas automatizados de análisis de muestras biológicas con alta sensibilidad para detectar bacterias resistentes^{11,18,19}.

Referencias bibliográficas

1. Barnaud G, Arlet G, Verdet C, Gaillot O, Lagrange PH, Philippon A.: Salmonella enteritidis: AmpC plasmid-mediated inducible b-lactamase (DHA-1) with an ampR gene from *Morganella morganii*. *Antimicrobial Agents Chemother*, 42, 23, 52-58, 1998.
2. Bush K, Jacoby G. & Medeiros A.: A funcional classification scheme for β -lactamasas and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39, 1211, 1995.
3. Chartone E.: Las bacterias resistentes, *Revista de divulgación y Tecnológica de la Asociación Ciencia Hoy*, 1, 9, 1999.

4. Dubois SK, Marriott MS, Amyes SGB. : TEM and SHV-derived extended spectrum b-lactamases: relationship between selection, structure, and function, *J Antimicrob Chemother*, 7, 9, 32 – 35, 1995.
5. Fierer J. & Guiney D.: Extended - Spectrum - Lactamases "A plague of plasmids", *JAMA*, 281, 563, 1999.
6. Fuster C.: β -lactamasas. Características y papel en la resistencia a los antibióticos, Hospital del Bierzo. www.monografias.com, 20, 04, 2004.
7. García J., Cantón R. et al: Procedimientos en Microbiología Clínica, Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. www.monografias.com/bacteriasproductorasdebetalactamasas, 25, 05, 2004.
8. Giménez M., Matas L. et al: Antibióticos en Atención Primaria. Resistencia a los antimicrobianos relacionada con el consumo. *JANO*, 55: 55, 1988.
9. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Agentes antimicrobianos, Editorial Médica Panamericana, México, 1035 – 1064, 1991.
10. 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* 14(1): 67- 82, 2000.
11. Jacques F.: Consequences of Bacterial Resistance to Antibiotics in Medical Practice. *Clin. Infect. Disease*. 24 Sup 1, S 17, S 1 - 8, 1997.
12. Jacoby GA.: Antimicrobial-resistant pathogens in the 1990s. *Annu Rev Med*, 47:169-179, 1996.
13. Jiménez M., Matas L. et al: Antibióticos en Atención Primaria. Resistencia a los antimicrobianos relacionada con el consumo. *JANO*. 55: 55, 1988.
14. Jones RN: Resistance Patterns Among Nosocomial Pathogens.Trends Over the Past Few Years *Chest*. 119(2), S397- 404S, 2001.
15. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S.: Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection. Clin. Microbiol. Rev.*, 11:315-317, 1983.
16. Kobayashi & Takahashi.: Diffusion of β -lactam antibiotics through liposome membranas containing purified porins. *Antimicrobial Agents Chemother*, 22:775, 1982.
17. Koneman EW, Allen SD, Janda W.M, Schreckenberger PC, Washington CW.: *Diagnostic Microbiology*. 5th Edición, Lippincott-Raven, Philadelphia, 785 - 844, 1997.
18. Livermore DM. B-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev.* , 8:557-584, 1995.
19. Levin B., Lipsitch Y et al: The population Genetics of antibiotic Resistance. *Clin. Infect. Disease*. 24 Sup 1, S9, S 16, 1977.
20. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Approved standard M-100-S-10: performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne, PA. NCCLS, 2000.
21. Medeiros A.: Evolution and dissemination of β Lactamases by generations of β -lactamases. *Antibiotics. Clin. Infect. Disease*. 24 Sup 1, S 19- S 45, 1997.
22. Mulgrave L.: Extended Spectrum β -Lactamase. Detection in the Clinical Laboratory: A Mini-Review. *Australian Society for Antimicrobials newsletter*, 200: 35, 1999.
23. Paterson DL, Yu VL. : Extended spectrum b-lactamases: a call for improved detection and control [editorial]. *Clin Inf. Disease*, 29:1419-1422, 1999.
24. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH.: Origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect. Dis.*, 13(Suppl), 1994.
25. Schentag J., Strenkoski L. et al: Pharmacodynamic Interactions of Antibiotics Alone and in combination. *Clin. Infect. Disease*. 27 Sup 1, S17-S18, 1998.
26. Tenover FC, Mohammed MJ, Gorton TS, Dembek ZF: Detection and reporting of organisms producing extended-spectrum b-lactamases, survey of laboratories in Connecticut. *Journal Clinical Microbiol*. 37:4065-4070, 1999.
27. Thomson KS. : Controversies about extended-spectrum and AmpC-beta-lactamases. *Emergency Inf. Disease*, 7:333-336, 2001.
28. Wong Beringer A.: Therapeutic challenges associated with extended-spectrum, b-lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*. *Pharmacotherapy*, 21(5):583-592, 2001.

Dra. Esther Monserratt Guevara Torres
Teléfonos: 593-04-2201417; 098414619
Correo electrónico: esthermdpatologa@hotmail.com
Fecha de presentación: 19 de noviembre de 2007
Fecha de publicación: 31 de marzo de 2008
Traducido por: Dr. Gonzalo Clavijo E.