

MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE LOS MICROORGANISMOS CIRCULANTES EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL CALIXTO GARCÍA, 2018

Dra. Mariela de la Caridad Madruga Fernández¹

Dra. Isabel Florentina Martínez Motas²

¹Hospital Universitario "General Calixto García"

²Escuela Latinoamericana de Medicina

RESUMEN

Objetivos: Identificar los bacilos gramnegativos productores de betalactamasas en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Calixto García, en el año 2018.

Materiales y Métodos: se realizó un estudio transversal descriptivo, en el Hospital Universitario General Calixto García de La Habana, Cuba, durante el período comprendido desde el 1 de enero de 2018 hasta el 31 de diciembre del mismo año. Se determinó la presencia de las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y de AmpC, mediante métodos fenotípicos en 759 microorganismos aislados en la Unidad de Terapia Intensiva del hospital objeto de estudio.

Resultados: Entre los 759 aislamientos investigados, en 33 se sospechó la presencia de BLEE y en 21 la de AmpC. Las secreciones traqueobronquiales fueron las muestras, con el mayor número de microorganismos identificados (139 enterobacterias) y 268 (bacilos no fermentadores). *Escherichia coli*, con un total de 75 aislamientos, seguidos por *Klebsiella pneumoniae* (62) y *Citrobacter koseri* (54), fueron las enterobacterias más frecuentes; entre los bacilos no fermentadores prevaleció *Acinetobacter* spp., con 259 aislamientos y 116 correspondieron a *Pseudomonas aeruginosa*. En ambos grupos predominaron los microorganismos BLEE; a *Pseudomonas aeruginosa* con 12 aislamientos y 5 *Acinetobacter* spp., correspondió la mayor expresión de esta enzima. Se corroboraron altos porcentajes de resistencia, para otros grupos de antimicrobianos investigados.

Conclusiones: la presencia de microorganismos productores de BLEE y AmpC, sugieren un problema importante de salud que requiere de estrictas medidas de prevención y control, en las Unidades de Terapia Intensiva.

Palabras clave: enterobacterias, bacilos no fermentadores, BLEE, AmpC

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se notifica un aumento significativo de la resistencia antimicrobiana, en los microorganismos patógenos, entre los cuales se destacan las bacterias gramnegativas⁽¹⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro de Prevención y Control de Enfermedades Infecciosas (CDC, del inglés Center for Disease Control and Prevention), dirigen sus esfuerzos a la confección de programas encaminados a la vigilancia y el control de la resistencia antimicrobiana, considerada como una de las mayores amenazas para la salud mundial, la seguridad alimentaria y el desarrollo^(2, 3).

En el aumento de la resistencia influyen mecanismos que conducen a una prescripción inadecuada de los antimicrobianos capaces de enfrentar las infecciones, pero la principal causa de esta resistencia la relacionan, con el uso excesivo y la administración de los mismos sin una justificación válida, práctica que contribuye a la emergencia de los microorganismos resistentes y multiresistentes a los antimicrobianos disponibles⁽¹⁾.

El antibiograma es una herramienta valiosa, en la selección de los antimicrobianos; la información que proporciona repercute de manera significativa en la evolución clínica del paciente y en la transmisión de la infección. Una buena selección condiciona y guía la elección correcta del tratamiento ante un proceso infeccioso y por otro lado, sirve

de estrategia para no prescribir fármacos de amplio espectro, en los pacientes infectados o favorecer el uso de otros, con un adecuado perfil de actividad e impacto ecológico^(4, 5).

El paradigma actual del manejo de las infecciones graves incluye el uso empírico de antimicrobianos de amplio espectro, necesarios para enfrentar a los microorganismos patógenos resistentes, pues cuando ellos persisten, la infección puede transitar desde una enfermedad asintomática o leve, hasta aquellas con pronósticos reservados, lo que obliga a reevaluar y modificar el tratamiento impuesto, una vez disponibles los datos de la susceptibilidad proporcionados por el antibiograma⁽⁶⁾.

La lectura interpretada del antibiograma realiza un análisis fenotípico de los resultados proporcionados, por las pruebas de susceptibilidad, se fundamenta en el conocimiento de los mecanismos de resistencia y en la expresión fenotípica de los microorganismos. Su objetivo principal es evitar el fracaso terapéutico derivado del uso de antimicrobianos que expresan determinada capacidad para impedir la acción de los mismos; así como, permite detectar e identificar mecanismos de resistencia emergentes, incluso antes de manifestar su importancia clínica⁽⁷⁾.

Los antibióticos betalactámicos muestran su eficacia desde su descubrimiento, pero pocos años después de su aplicación, se notifican los primeros microorganismos resistentes. En las bacterias gramnegativas la resistencia a los betalactámicos se origina, por varios mecanismos,

pero el más importante, por su frecuencia y eficacia es la producción de betalactamasas. Los genes que codifican estas enzimas se encuentran en el cromosoma bacteriano o en los plásmidos y se producen de manera constitutiva o inducible. Entre todas las betalactamasas descritas se destacan, por su interés e implicaciones clínicas, aquellas de espectro extendido (BLEE), las betalactamasas (cefalosporinas) tipo AmpC y las carbapenemasas. El incremento de la resistencia mediante la producción de estas enzimas restringe el uso de los betalactámicos, en el tratamiento empírico de las infecciones ocasionadas, por microorganismos patógenos resistentes⁽⁸⁾.

Está bien documentado que los pacientes hospitalizados y expuestos a una antibioticoterapia reciente, son más susceptibles a la colonización por enterobacterias patógenas. La ruptura de las barreras anatómicas normales, después de padecer un proceso infeccioso o posterior a una instrumentación, como los cateterismos vasculares, la intubación orotraqueal y la traqueostomía, entre otros, favorecen la invasión bacteriana, con el peligro de ocasionar neumonías, septicemias, meningitis o la formación de abscesos. Algunos autores describen que las enterobacterias causan alrededor del 30 % de las bacteriemias, el 65 % de las afecciones gastrointestinales y el 75 % de las infecciones del tracto genitourinario; además, son responsables de más del 30 % de las infecciones respiratorias del tracto respiratorio inferior, en pacientes con factores de riesgo que favorecen la colonización nasofaríngea, por enteropatógenos. En ocasiones, *Pseudomonas aeruginosa* es el agente causal de procesos infecciosos en individuos inmunocompetentes, se comporta como oportunista, en aquellos pacientes, con factores de riesgos predisponentes: quemados, inmunodeprimidos (neutropénicos, sida), enfermos con una fibrosis quística y los sometidos a una ventilación mecánica⁽⁹⁾.

En las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y en los diferentes servicios hospitalarios circulan microorganismos portadores de mecanismos de resistencia, son los agentes causales de las denominadas infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS).

La posibilidad de aplicar la lectura interpretada del antibiograma, permite identificar la presencia

Artículos Originales

de los mecanismos de resistencia presentes, en los microorganismos circulantes y por ende, adaptar una política antimicrobiana que mejore la atención y evolución del paciente infectado, controle la emergencia de los microorganismos resistentes y disminuyan los costos hospitalarios, por el uso indiscriminado de antimicrobianos.

La importancia que revisten los aspectos señalados con antelación, motivó el interés de realizar este estudio, que tuvo como objetivo identificar la circulación de microorganismos productores de betalactamasas en el Hospital Universitario Docente General Calixto García.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio transversal descriptivo, en el Hospital Universitario Docente General Calixto García, desde el 1 de enero del año 2018 hasta el 31 de diciembre del mismo año. El universo de estudio incluyó 759 muestras obtenidas de pacientes ingresados, en este hospital; todas se tomaron por el personal profesional de la sala y se transportaron para su procesamiento al Laboratorio de Microbiología del propio hospital.

Procesamiento de las muestras

Las secreciones purulentas, el esputo bacteriológico y el aspirado endotraqueal, se cultivaron en agar sangre de carnero al 5% y en agar McConkey; para las secreciones vaginales, uretrales y el semen, se utilizó el medio de agar sangre de carnero al 5%, el agar chocolate y el agar McConkey; mientras que, las muestras tomadas de los catéteres y la sangre se sembraron en agar sangre de carnero al 5 %, las de orina en agar Cled y agar McConkey. La siembra en los medios se realizó con un asa de níquel, la muestra se inoculó en un extremo de la superficie de las placas de Petri y se estiró en sus cuatro cuadrantes para obtener colonias aisladas. La incubación se realizó a 35-37 °C durante 24 horas; posterior a la incubación, se realizó la identificación presuntiva de las colonias, mediante la tinción de Gram; si se observaban bacilos gramnegativos, se procedió a la identificación del género y la especie de cada uno

de los microorganismos aislados, mediante las pruebas bioquímicas y enzimáticas recomendadas para su identificación⁽¹⁰⁾.

En todas las muestras se investigaron las siguientes variables

a) Nombre del servicio hospitalario que envió la muestra.

b) El tipo de muestra (aspirados endotraqueales, secreciones purulentas, orina, catéter, sangre, entre otras).

c) La susceptibilidad a los antimicrobianos tuvo en cuenta la disponibilidad de discos de antibióticos, en el laboratorio; después de la inoculación de las muestras en el medio seleccionado, las placas se incubaron a 35 - 37 °C, durante 18 - 24 horas y con posterioridad, se realizó la lectura interpretada del antibiograma.

Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana

La susceptibilidad "in vitro" a los antimicrobianos se realizó por el método de difusión en agar Mueller Hinton (Bauer-Kirby), mediante discos de antimicrobianos comerciales⁽¹¹⁾. Las bacterias se clasificaron en sensible, con sensibilidad intermedia y resistente. Se utilizaron como cepas controles: *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, en correspondencia con las recomendaciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorios (CLSI, por sus siglas en inglés), descritas en el Manual M100-S27, 2018⁽¹²⁾.

Detección de los mecanismos de resistencia

Detección de betalactamasas

de espectro extendido (BLEE): se utilizó la prueba de sinergia de doble disco. Se siguió el procedimiento estándar recomendado, para la realización de un antibiograma, por el método de difusión en agar, con discos comerciales de antimicrobianos y la inoculación en placas de agar Mueller-Hinton. A partir de una suspensión del microorganismo a investigar, ésta se diluyó en un tubo de solución salina, hasta alcanzar un patrón de turbidez equivalente al tubo 0,5 de la escala de McFarland. La suspensión bacteriana obtenida se inoculó, en una placa de agar Mueller Hinton y se le colocaron los discos de cefotaxima (30 µg), ceftazidima (30 µg), cefepima (30 µg) y aztreonam (30 µg), a una distancia de 20 - 25 mm (centro a centro), de un disco de amoxicilina-ácido clavulánico (20/10 µg). La separación óptima entre los discos varió, en función de la cepa a investigar. En *Proteus mirabilis* se recomendó una distancia de 40 - 45 mm; con posterioridad, se incubó a 35 ± 2 °C durante 24 horas.

Los resultados de las pruebas se interpretaron de la manera siguiente:

- Positiva: cuando se observó la ampliación del halo de inhibición de la cefotaxima, ceftazidima, cefepima o el aztreonam, en la zona próxima al disco de amoxicilina - ácido clavulánico (sinergia), o la presencia de una “zona fantasma” (inhibición del crecimiento), entre las cefalosporinas o el aztreonam y el inhibidor.

- Negativa: no se observó la ampliación de los halos de inhibición de la cefotaxima, ceftazidima, cefepima o el aztreonam ni la presencia de una “zona fantasma”.

La prueba positiva se informó como cepa portadora de BLEE.

En correspondencia, con la disponibilidad de los discos de antimicrobianos, las cepas sospechosas se confirmaron mediante la prueba con las tiras de E-test (ceftazidima/ceftazidima + ácido clavulánico), de los Laboratorios Liofilchem. Para ello se siguió el procedimiento siguiente:

- Se realizó un antibiograma, por el método de difusión en agar Mueller Hinton, con discos. La cepa problema se diluyó, en solución salina hasta alcanzar un patrón de turbidez equivalente al tubo 0,5 de la escala de McFarland; se inoculó una alícuota de la misma, en el agar Mueller Hinton y luego, con la ayuda de una pinza estéril, sobre la superficie del agar se aplicaron las tiras de E-test de ceftazidima/ceftazidima + ácido clavulánico. (4µg/mL) (0.5-32/0.064-4) y se incubó a 35 ± 2 °C, durante 16 - 20 horas.

Los resultados de las pruebas se interpretaron de la manera siguiente:

- Positiva: se observó una reducción de la concentración mínima inhibitoria (CMI), mayor o igual a tres diluciones dobles, en presencia del ácido clavulánico para la ceftazidima. La presencia de una zona fantasma o la deformación de la elipse de inhibición de la ceftazidima, se consideraron positivas, independientes del radio de la CMI.

- Negativa: no se observó diferencia o una reducción menor a tres diluciones dobles de la CMI, en presencia de ácido clavulánico ni la presencia de una zona fantasma o deformación del elipse de la ceftazidima.

- Ininterpretable: valores de CMI por encima del rango de ambos gradientes de la tira de E-test.

Detección de betalactamasas (cefalosporinas) tipo AmpC

Se utilizó la prueba de aproximación de los discos, mediante un antibiograma por difusión, en agar Mueller-Hinton, con discos de betalactámicos inductores débiles, como la cefotaxima (30 µg), la ceftazidima (30 µg) y el aztreonam (30 µg), colocados cerca de los discos betalactámicos inductores fuertes, como la cefoxitina (30 µg) y el imipenem (10 µg), luego se incubó a 35 ± 2 °C durante 24 horas.

Los resultados de las pruebas se interpretaron de la manera siguiente:

- Positiva: cuando se observó un achatamiento

Artículos Originales

del halo de inhibición (en forma de D), en los discos betalactámicos inductores débiles (cefotaxima, ceftazidima, aztreonam), en la zona próxima al disco del betalactámico inductor fuerte (cefotaxina, imipenem).

- Negativa: no se observó modificación, en los halos de inhibición.

El resultado positivo se informó, como una cepa portadora de AmpC inducible.

En correspondencia con la disponibilidad de los discos, las cepas sospechosas de portar esta enzima, se confirmaron mediante las tiras de E-test de cefotetan/cefotetan + cloxacilina de los Laboratorios Liofilchem. Para ello se siguió el procedimiento siguiente:

- Se realizó un antibiograma, por difusión con discos en agar Mueller Hinton, mediante la inoculación de la cepa problema diluida, en un tubo de solución salina, hasta alcanzar un patrón de turbidez equivalente al tubo 0,5 de la escala de McFarland; se inoculó una alícuota de la misma, en el agar Mueller Hinton; luego, mediante una pinza estéril se aplicaron las tiras de E-test de cefotetan/cefotetan + cloxacilina (0.5-32/0.5-32), sobre el agar y se incubó a 35 ± 2 °C durante 16 - 20 horas.

Los resultados de la prueba se interpretaron de la manera siguiente:

- Positiva: se observó una reducción de la CMI mayor o igual a tres diluciones dobles, en presencia de la cloxacilina, para el cefotetan. La presencia de una zona fantasma o la deformación de la elipse de inhibición del cefotetan, se consideraron positivas, independientes del radio de la CMI.

- Negativa: no se observó diferencia o reducción menor a tres diluciones dobles de la CMI, en presencia de la cloxacilina, así como la no aparición de una zona fantasma ni la deformación de la elipse del cefotetan.

- Ininterpretable: valores de CMI, por encima del rango de ambos gradientes de la tira de E- test.

Detección cualitativa de fenotipos de resistencia a otros antimicrobianos Los aminoglucósidos se evaluaron, en todos los aislamientos y el disco marcador fue la tobramicina (10 µg). Si los microorganismos eran resistentes a la tobramicina, significaba que todos los aminoglucósidos: la kanamicina (30 µg), la amikacina (30 µg) y la gentamicina (10 µg) eran resistentes, con excepción de la estreptomina, que

no se utiliza. Si eran sensibles a la tobramicina, no significaba que los demás aminoglucósidos lo fueran y la lectura quedaba igual.

Respecto a las tetraciclinas, hubo poca disponibilidad de este disco, se utilizó más el de la doxiciclina. La tetraciclina (30 µg) se evaluó en algunos aislados del grupo de las enterobacterias y en los BNF (*Pseudomonas* spp., y *Acinetobacter* spp.) Los microorganismos sensibles a la tetraciclina se consideraron también sensibles a la doxiciclina. Para los microorganismos con resistencia intermedia o resistente a la tetraciclina se tuvo en cuenta la susceptibilidad a la doxiciclina.

Al evaluar las quinolonas, el disco de ácido nalidíxico (30 µg) y el de norfloxacin (10 µg), se utilizaron en los aislamientos del tracto genitourinario. El ácido nalidíxico se usó para las enterobacterias y la norfloxacin, para las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*. La ciprofloxacina (5 µg) se testó en el grupo de las enterobacterias y en los BNF (*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.). La resistencia a este grupo de antimicrobianos se analizó, si la resistencia al ácido nalidíxico y la sensibilidad a la ciprofloxacina, informaron el riesgo de seleccionar resistencia a las fluoroquinolonas tras un tratamiento con las mismas, en este tipo de cepas^(13, 14).

Aspectos éticos

Se respetó la privacidad de los pacientes y la información obtenida se usó, con fines investigativos. La recolección de la información se hizo a partir de los libros de trabajo del

Departamento de Microbiología del Hospital.

RESULTADOS

Durante el año 2018, se aislaron 759 microorganismos gramnegativos en el Hospital Universitario Docente General Calixto García. En 33 y 21 aislamientos se sospechó la presencia de BLEE y AmpC, respectivamente.

Entre las 332 enterobacterias identificadas (tabla 1), se sospechó la presencia de microorganismos productores de BLEE, en 31 aislamientos y en 4 de AmpC. A su vez, se aislaron 427 bacilos no fermentadores (BNF), 2 sospechosos de ser productores de BLEE y 17 de AmpC.

Al relacionar el tipo de muestra, con los microorganismos identificados (tabla 2) las secreciones traqueobronquiales (STB) mostraron el mayor número de aislamientos, 139 correspondieron a enterobacterias y 268 a BNF, seguidos por las muestras de orina (79 enterobacterias y 42 BNF), el pus (44 enterobacterias y 60 BNF) y la sangre (52 enterobacterias y 42 BNF), las otras muestras investigadas mostraron números y porcentajes inferiores (tabla 2). En esa misma tabla se observa que, entre las enterobacterias, las especies más frecuentes fueron: *Escherichia coli* (75), *Klebsiella pneumoniae* (62), *Citrobacter koseri* (54), *Serratia marcescens* (42), *Enterobacter cloacae* (32) y *Providencia rettgeri*; mientras que, entre los BNF, predominaron *Acinetobacter spp.*, (259) y *Pseudomonas aeruginosa* (116).

Dentro de las enterobacterias

prevalecieron las productoras de BLEE (tabla 3); el mayor número correspondió a *Klebsiella pneumoniae*⁽⁷⁾, seguidas por *Escherichia coli*⁽⁵⁾ y *Citrobacter koseri*⁽⁵⁾, estas últimas, con igual número de aislamientos, las otras bacterias mostraron cifras inferiores.

En el grupo de los BNF los aislamientos correspondieron a *Acinetobacter spp.*,⁽¹⁾ y *Pseudomonas aeruginosa*⁽¹⁾. Mientras que, entre las bacterias productoras de AmpC, *Pseudomonas aeruginosa*, con 12 aislamientos y *Acinetobacter spp.*, con 5, fueron las especies prevalentes. Los aislamientos correspondientes a *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* fueron bajos.

Los microorganismos productores de BLEE mostraron altos porcentajes de resistencia (tabla 4) a los antimicrobianos betalactámicos investigados, así como a las tetraciclinas y a los aminoglucósidos, donde las cifras de resistencia frente a los últimos sobrepasaron el 70 %. Los aislamientos productores de AmpC no exhibieron patrones de resistencia elevados, excepto para los betalactámicos con inhibidores (cefotaxima, ceftriaxona y cefoxitina), este último, fue un marcador fenotípico utilizado, para diferenciar la producción de AmpC, en las bacterias productoras de BLEE, donde, por lo general no se detecta resistencia a la AmpC.

DISCUSIÓN

Los mecanismos de resistencia bacteriana son complejos, variados, no están del todo bien estudiados y por su relevancia, los Laboratorios de Microbiología realizan la identificación fenotípica de los mismos. Por las dificultades en su detección, la prevalencia de los microorganismos productores de BLEE y AmpC se desconoce y está subestimada. Sin embargo, está bien definido que estos microorganismos tienen una amplia distribución mundial y su emergencia constituye un desafío para la salud pública, sobre todo, en el área de las enfermedades infecciosas asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS), pues en ellas se detecta una eficacia terapéutica menor frente a los antimicrobianos.

El presente estudio muestra la prevalencia de microorganismos productores de BLEE y AmpC,

Artículos Originales

con tasas de resistencia elevadas frente a los antimicrobianos utilizados, como la primera opción terapéutica.

Estudios de prevalencia realizados por otros autores, en Latinoamérica y Europa, muestran porcentajes similares a los identificados en este trabajo^(15, 16).

La OMS señala que, en América Latina, las sepsis por bacterias gramnegativas multidrogorresistente representan el 40 % de los aislamientos y entre ellos, el 48 % corresponden a bacterias productoras de BLEE (17). Otros estudios realizados en Latinoamérica señalan que, el 26,4 % de las enterobacterias aisladas son productoras de BLEE, con el predominio de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*^(18, 19), resultado que se corresponde, con el obtenido en este estudio.

En Cuba, pocos trabajos muestran la prevalencia de estos mecanismos de resistencia; no obstante, García y otros, notifican el 32 % de enterobacterias productoras de BLEE, en pacientes hospitalizados, con VIH/sida⁽²⁰⁾.

En la presente investigación, el mayor porcentaje de aislamientos se recuperó de las secreciones traqueobronquiales, similar al resultado descrito por Suárez y otros, en La Habana, Cuba, quienes señalan también la prevalencia de esta muestra, en su estudio^(21,22).

Otros investigaciones muestran que, *Escherichia coli* y otras enterobacterias superan a *Pseudomonas aeruginosa*, como uno de los agentes causales principales de las neumonías asociadas a la ventilación mecánica, aunque ambos microorganismos se identifican, en las neumonías adquiridas en la comunidad, una afección capaz de ocasionar una morbilidad y mortalidad elevada⁽²³⁾.

Quiñones Pérez y colaboradores, al estudiar 119 aislados de *Escherichia coli*, en 30 hospitales de diferentes regiones del país, durante un año, señalan a este microorganismos, como enterobacteria productora de BLEE, con poca sensibilidad frente a los antimicrobianos de primera línea investigados^(24, 25).

En las enterobacterias se identifica, con frecuencia un patrón de multirresistencia asociado a la producción de BLEE, que facilita la detección de estos microorganismos, pero limita las opciones terapéuticas, ya que estas enzimas inactivan a las

penicilinas y a las cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación⁽²⁶⁾.

La multidrogorresistencia detectada, en este trabajo pudo obedecer a la emergencia de microorganismos productores de BLEE, donde los genes que los codifican se transmiten, por plásmidos que portan otros genes de resistencia, para los aminoglucósidos, las tetraciclinas, las fluoroquinolonas y el trimetoprim/sulfametoxazol, debido a un mecanismo que propicia el fenómeno de la corresponsencia y limita las opciones terapéuticas de estos fármacos⁽³⁾.

En las betalactamasas AmpC es difícil dilucidar su origen cromosómico o plasmídico; además, la carencia de inhibidores in vivo, para la misma se considera un problema terapéutico emergente, tal es el caso de *Enterobacter* spp., que posee de manera natural betalactamasas tipo AmpC, al igual que *Pseudomonas aeruginosa*. Por otra parte, las AmpC no se inhiben por el ácido clavulánico, el sulbactam ni el tazobactam⁽²²⁾.

Estas enzimas hidrolizan a las cefalosporinas de primera y segunda generación, incluidas las cefamicinas y las de tercera generación; mientras que, casi siempre muestran poca actividad, en la hidrólisis de las cefalosporinas de cuarta generación y en los carbapenémicos. La resistencia a la cefoxitina y a las oximinocefalosporinas puede ser un marcador inicial de AmpC, aunque son poco específicas, porque la resistencia a la cefoxitina puede relacionarse también

con la producción de algunas carbapenemasas⁽²⁷⁾.

Durante las últimas décadas, las enterobacterias muestran un marcado incremento de resistencia a las fluoroquinolonas, por lo que, con el objetivo de mejorar su eficacia, la OMS recomienda disminuir el uso de estos fármacos⁽²⁸⁾.

Los carbapenémicos son los antimicrobianos de primera línea recomendados, para el tratamiento de las IAAS, con frecuencia constituyen la única opción terapéutica disponible, para enfrentar a las enterobacterias multirresistentes productoras de BLEE y AmpC; sin embargo, su efectividad declina frente a la emergencia de cepas productoras de carbapenemasas⁽⁹⁾. Ante la emergencia y el incremento de

las carbapenemasas, pelagra la efectividad de los carbapenémicos, un problema que puede convertirse en una alarma para el mundo. Esta situación propicia el consumo de las polimixinas y la tigeciclina, ambos antimicrobianos tienen un costo mayor y en ellos se notifica la circulación de cepas pandrogorresistentes^(29, 30, 31).

La existencia y prevalencia de mecanismos de resistencia, en los aislamientos provenientes de la UCI del Hospital Calixto García, denotan la relevancia clínica y el desafío terapéutico que representan para los servicios hospitalarios. La circulación de los mismos, muestran pocas o casi nulas opciones terapéuticas disponibles. En los últimos años, existen pocos antimicrobianos nuevos que muestren buena efectividad, en la práctica clínica frente a las bacterias gramnegativas. Toda la problemática descrita con anterioridad, evidencia la necesidad de fortalecer las estrategias de prevención y el control de las enfermedades infecciosas, sobre todo las IAAS, así como, implementar los programas dirigidos al uso prudente de los antimicrobianos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mederos Hernández Jorge, Presedo Llanes Claudia, Larrea Fabra Roberto Radamés. Fundamentos de la lectura interpretada del antibiograma para médicos de asistencia clínica. Rev haban cienc méd [Internet]. 2018 Ago [citado 2022 Ago 04]; 17(4): 603-619. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2018000400603&lng=es.
2. World Health Organization. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. [Internet]. Ginebra, WHO; 2020 [consultado: 08/07/2022]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/255204>
3. Taconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2018. [consultado: 2022 Ago 04]; 18(3):318-27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29276051>
4. Canton R. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010 [consultado: 2022 Ago 04]; 28 (6): p. 375-85. DOI: 10.1016/j.eimc.2010.01.001
5. Tascini C, Sozio E, Viaggi B, Meini S. Reading and understanding an antibiogram. Italian Journal of Medicine [Internet]. 2016 [consultado 2022 Ago 04]; 10:289-300. Disponible en: <http://www.italjmed.org/index.php/ijm/article/view/794>
6. Dueñas Castell C., Quintana Pájaro L., Quintero Marzola I.D., Garcerant Campo I, Ramos Villegas Y, Ramírez Carvajal AM, et al., Lectura interpretada de antibiograma: un enfoque basado en preguntas, Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. 2021 [consultado 2022 Ago 04]; 21 (3): p. 252-62. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/348074212_Lectura_interpretada_de_antibiograma_un_enfoque_basado_en_preguntas
7. Martínez Martínez L, Pascual A, Cantón R. Recomendaciones del Comité Español del Antibiograma (COESANT) para la selección de antimicrobianos y sus concentraciones en el estudio in vitro de la sensibilidad con métodos automáticos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2020 [consultado 2022 Ago 04]; 38 (4): p. 182-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.017>
8. Calvo J, Cantón R, Fernández F, Mirelis B, Navarro F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. En: Cercenado E, Cantón R, editores. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2011[consultado 2022 Ago 04]. p.524 - 34. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005-X11001546>
9. Rodríguez Baño J, Gutiérrez Gutierrez B, Machuca I, Alvaro P. Treatment of infections caused by extended-spectrum betalactamase, AmpC and carbapenemase producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Rev. 2018 [consultado 2022 Ago 04] Apr; 31 (2): DOI: 10.1128/CMR.00079-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29444952/>
10. Koneman E, Allen S. Koneman diagnóstico microbiológico: texto y atlas en color. 6ta Edic. Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana. p: 1696. 2008. [consultado 2022 Ago 04] Disponible en: <https://books.google.com.mx/books?id=jyVQueKro88C&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>

Artículos Originales

11. Llop Hernández A, Valdés - Dapena Vivanco MM, Zuazo Silva JL. Microbiología y Parasitología Médica. Tomo III; Cap. 151. La Habana 2001 [consultado: 2021 Abril 17]; Pp. 609-618. Disponible en https://www.academia.edu/15066827/Microbiolog%C3%ADa_Parasitolog%C3%ADa_M%C3%A9dicas_Tomo_III
12. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018 [consultado 2022 Ago 04]. Disponible en: <https://file.qums.ac.ir/repository/mmr/CLSI-2018-M100-S28.pdf>
13. Alós JI, Rodríguez Baño J. ¿Qué antibióticos debemos informar en el antibiograma y cómo? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 [consultado 2022 Ago 04]; 28 (10): p. 737-41. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-linkresolver-que-antibioticos-debemos-informar-el-S0213005X1000220X>
14. Gales AC, Vignoli R. Interpretación del antibiograma en la práctica clínica diaria: Mecanismos de resistencia a los antibióticos. Curso online "Interpretación del Antibiograma en la práctica clínica diaria" 2018 [consultado 2022 Ago 04]. Disponible en: <https://cdn1.redemc.net/campus/wp-content/uploads/2018/03/ATB-01-VignoliGales-Manual-Resistencia-ES-PUB.pdf>
15. Penadillo Huashuayo M L, Rosas Carhuayal MV. Caracterización fenotípica de las bacterias causantes de infecciones intrahospitalarias en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el 2016". Perú; 2017 p: 1-108. Disponible en: <http://repositorio.uwienner.edu.pe/bitstream/handle/123456789/1528/>
16. Sánchez García JM, Sorlózano Puerto A, Navarro Marí JM, Gutiérrez Fernández J. Evolución de la resistencia a antibióticos de microorganismos causantes de infecciones del tracto urinario: un estudio de vigilancia epidemiológica de 4 años en población hospitalaria. *Rev Clínica Esp [Internet]*. 2019 [consultado 2022 Febrero 2]; 219:116-23. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256518302340>
17. World Health Organization. Sepsis Technical Expert Meeting- Meeting report. Geneva: WHO; 2018 [consultado 2022 Ago 04]. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/integrated-health-services-\(ihs\)/2018-sepsis-expert-meeting/sepsis-meeting-report-2018.pdf?sfvrsn=93efb78_d_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/integrated-health-services-(ihs)/2018-sepsis-expert-meeting/sepsis-meeting-report-2018.pdf?sfvrsn=93efb78_d_2)
18. Castro González F, Mina Ortiz JB, QuimisCañarte JE, Valero N, Infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la salud, Salud y Vida*. 2019 [consultado 2022 Ago 04]; 3 (1): 124. DOI: 10.35381/s.v.v3i1.453
19. Perera A, Fariñas N, De Vega M, González P, Rodríguez F, De Figueredo L. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de pacientes ambulatorios y hospitalizados en un Laboratorio privado de Asunción. Paraguay. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. 2016 [consultado 2022 Ago 04]; 14(1):17-24 Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v14n1/v14n1a04.pdf>
20. García T, Salazar D, Castillo F, Rodríguez W, Reyes T. Caracterización fenotípica de enterobacterias aisladas en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana/sida. *Rev Cubana Med Trop*. 2013 [consultado 2022 Ago 04]; 65(1):48-55. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602013000100008
21. Suárez B, Millán Y, Espinosa F, Hart M, Llanes N, Martínez ML. Susceptibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia de *Escherichia coli* aisladas a partir de urocultivos en un hospital de tercer nivel. *Rev Cubana Med*. 2014 [consultado 2022 Ago 04]; 53(1):3-13. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232014000100002
22. García Castellanos T, Castillo Marshal A, Salazar Rodríguez D. Mecanismos de resistencia a betalactámicos en bacterias gramnegativas. *Rev Cubana Salud Pública [Internet]*. 2014 Mar [citado 2021 Mayo 27]; 40(1): 129-35. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0864-34662014000100013&lng=es>.
23. Izydorczyk C, Waddell B, Edwards BD, Greysson Wong J, Surette MG, Somayaji R, Rabin HR, Conly JM, Church DL, Parkins MD. Epidemiology of *E. coli* in cystic fibrosis airways demonstrates the capacity for persistent infection but not patient-patient transmission. *Front Microbiol*. 2020 Mar 20 [consultado 2022 Ago 04]; 11:475. doi:10.3389/fmicb.2020.00475. PMID:32265892. CIDPMC7100150.
24. Quiñones Pérez D, Betancourt González Y, Carmona Cartaya Y, Pereda Novales N, Alvarez Valdivia S, Soeang M, Kobayashi N. *Escherichia coli* extraintestinal, resistencia antimicrobiana y producción de betalactamasa en aislados cubanos. *Rev Cubana Med Trop*. [Internet]. 2020, Dic [citado 2022 Jul 14]; 72(3):e605. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sciarttext&PID=S0375-07602020000300006&lng=es>. Epub 08-Feb-2021
25. González Mesa L, González Leyva MA, Zayas Tamayo AM, Garrido Nicot Y. Relación genética de aislados clínicos de *Escherichia coli* productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en un hospital de la Habana, Cuba. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 2018; [consultado 2022 Ago 04] 48 (3): p. 107-11. Disponible en: <https://revista.cnic.edu.cu/index.php/RevBiol/article/view/15>
26. Argüez A, Chávez Rodríguez A, Hernández NR. *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de betalactamasas en pacientes con infección del tracto urinario. *Rev Cub Med Int Emerg*. 2015 [consultado 2022 Ago 04]; 14:16-29. Disponible en: <http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/download/114/211>
27. Quiñones D, Carmona Y, Rivero M, Pereda N, Zayas A, Soe M, Kobayashi, N. *Escherichia coli* multidrogorresistente en Cuba: emergencia del clon pandémico ST 131 [acceso: 14/07/2022]. Disponible en: <http://www.convencionsalud2018.sld.cu>
28. World health Organization. Sepsis Technical Expert Meeting-Meeting report. Geneva: WHO; 2018. Disponible en: https://apps-who-int.translate.google.com/iris/handle/10665/330086?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es-419&_x_tr_pto=sc
29. Ortiz Tejedor J. Enterobacterias productoras de carbapenemasas en Cuba, tipos, evaluación de métodos para su detección y antibiogramas. Instituto "Pedro Kourí", 2018 [Tesis Maestría]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"; 2018.
30. Mora Moreno DP, Caycedo Torres MI, Sussman Peña OA. β-lactamasas AmpC en bacilos gramnegativos de aislados clínicos en un centro hospitalario de tercer nivel en Colombia. *Rev Cubana Med Trop*. 2021 [consultado 2022 Ago 04]; 73 (2):e503. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v73n2/1561-3054-mtr-73-02-e503.pdf>
31. Tamma PD, Doi Y, Bonomo RA, Kristie Johnson J, Simner PJ. A Primer on AmpC betalactamasas: necessary knowledge for an increasingly multidrug-resistant world. *Clin Infect Dis*. 2019 Oct 15; 69 (8): 1446-55. Published online 2019 Mar6. Doi:10.1093/cid/ciz173.

Tabla 1. Afiliación bacteriana de los aislados en la UCI, con la sospecha de producir BLEE y AmpC. Hospital Calixto García, 2018

Afiliación bacteriana UCI	Total de cepas aisladas	Total de cepas con sospecha de BLEE	Total de cepas con sospecha de AmpC
Enterobacterias	332	31	4
BNF	427	2	17
Total	759	33	21

Fuente: Libros de trabajo del laboratorio

Tabla 2. Especies de microorganismos gramnegativos identificados, en la UCI, según el tipo de muestra. Hospital Calixto García, 2018

Microorganismos	STB	Sangre	Pus	Orina	Catéter	OM	Total
Escherichia coli	20	3	12	38	1	1	75
Citrobacter koseri	25	10	5	8	4	2	54
Citrobacter freundii	3	0	0	2	0	0	5
Klebsiella spp	2	1	0	0	0	0	3
Klebsiella oxytoca	0	1	1	3	0	0	5
Klebsiella pneumoniae	27	13	10	6	2	4	62
Enterobacter aerogenes	5	1	0	1	1	0	8
Enterobacter cloacae	18	6	4	4	0	0	32
Pantoea agglomerans	6	1	1	0	0	0	8
Hafnia alvei	1	0	2	0	0	0	3
Serratia marcescens	21	12	3	4	2	0	42
Morganella morganii	2	0	1	0	0	0	3
Proteus vulgaris	2	0	1	1	0	0	4
Proteus mirabilis	5	1	3	0	0	0	9
Providencia rettgeri	0	3	1	11	0	1	16
Providencia stuartii	2	0	0	1	0	0	3
Acinetobacter spp	156	28	41	29	4	1	259
Pseudomonas spp	37	6	6	1	2	0	52
Pseudomonas aeruginosa	75	8	13	12	1	7	116
TOTAL	407	94	104	121	17	16	759

Fuente: Libros de trabajo del laboratorio

Leyenda: UCI (Unidad Cuidados Intensivos) STB (secreción traqueobronquial) OM (Otras Muestras)

Artículos Originales

Tabla 3. Microorganismos gramnegativos aislados en la UCI, con la sospecha de producir BLEE y AmpC, según el tipo de muestra. Hospital Calixto García, 2018

UTI	STB		Sangre		Pus		Orina		Catéter		OM		Total	
	BLEE	AmpC	BLEE	AmpC	BLEE	AmpC	BLEE	AmpC	BLEE	AmpC	BLEE	AmpC	BLEE	AmpC
Escherichia coli	1	0	0	0	1	0	3	1	0	0	0	0	5	1
Citrobacter koseri	2	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	5	0
Klebsiella spp.	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Klebsiella oxytoca	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	3	0
Klebsiella pneumoniae	4	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	7	1
Serratia marcescens	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	4	0
Morganella morganii	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Proteus vulgaris	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Proteus mirabilis	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
Providencia rettgeri	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	4	0
Acinetobacter spp	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Pseudomonas spp	0	4	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	5
Pseudomonas aeruginosa	1	7	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3	1	2
Total	13	13	6	1	3	1	9	2	1	1	1	3	33	21

Fuente: Libros de trabajo del laboratorio

Leyenda: UTI (Unidad Terapia Intensiva) STB (secreción traqueobronquial) OM (Otras Muestras)

Tabla 4. Resistencia de los microorganismos gramnegativos aislados en la UCI, productores de BLEE y AmpC. Hospital Calixto García, 2018

Antimicrobianos	BLEE *n=33			AmpC *n=21		
	Número de cepas probadas	Número de cepas resistentes	% de resistencia	Número de cepas probadas	Número de cepas resistentes	% de resistencia
Piperacilina/Tazobactam	33	25	75,7	21	16	76,1
Amoxicilina/Ácido Clavulánico	9	9	100	5	4	80
Cefoxitina	9	5	55,5	11	11	100
Cefotaxima	31	31	100	20	19	95
Ceftazidima	33	30	90,9	21	7	33,3
Ceftriaxona	33	33	100	20	18	90
Cefepima	31	30	96,7	15	5	33,3
Meropenem	7	5	71,4	12	6	50
Aztreonam	32	28	87,5	21	4	19
Tetraciclina	9	7	77,7	5	4	80
Doxiciclina	16	12	75	11	8	72,7
Amicacina	28	23	82,1	19	4	21
Gentamicina	32	28	87,5	21	3	14,2
Tobramicina	32	28	87,5	21	2	9,5

Fuente: Libros de trabajo del laboratorio

ABSTRACT

Objectives: To identify the gram-negative bacilli that producing beta-lactamases in the Intensive Care Unit of the Calixto García Hospital, in 2018.

Materials and Methods: A cross-sectional descriptive study, conducted from January 1ST to December 31ST, 2018. The production of extended-spectrum beta-lactamases (BLEE) and AmpC were determined, using phenotypes, in 759 isolates obtained in samples from hospital patients under study. In all samples we considered different variables. For antimicrobial "in vitro" susceptibility we used the Mueller Hinton agar diffusion method (Bauer-Kirby), with commercial antimicrobial disks.

Results: Among the 759 microorganisms studied, we suspected the production of BLEE and AmpC in 33 and 21 isolates, respectively. Tracheobronchial secretions showed the highest number of identified microorganisms (139 enterobacteria) and 268 (non-fermenting bacilli). *Escherichia coli*, with a total of 75 isolates, followed by *Klebsiella pneumoniae* (62) and *Citrobacter koseri* (54), were the most frequent enterobacteria; whereas, among the non-fermenting bacilli, there was a prevalence of *Acinetobacter* spp. (259 isolates), and 116 corresponded to *Pseudomonas aeruginosa*. BLEE producing microorganisms prevailed in both groups. *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp., showed the highest expression of this enzyme. High percentages of resistance to other antimicrobial groups studied were verified.

Conclusions: The presence of BLEE and AmpC producing microorganisms suggest a major health problem requiring strict prevention and control measures in Intensive Care units.

Keyword: Enterobacterias, non-fermented bacilli, BLEE, AmpC

Autor para la correspondencia:
Dra. Mariela de la Caridad Madruga Fernández
 Hospital Universitario "General Calixto García"
 marielmf68@nauta.cu

