

**ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y RESISTENCIA BACTERIANA EN
UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS.**

AUTORES:

DRA. MERCEDES FERRER MACHÍN (1)

DR. LEMIS DUEÑAS ROSQUETE (2)

- 1. Especialista de primer Grado en Pediatría.*
- 2. Especialista de Primer Grado en Microbiología. Master en Parasitología.*

**HOSPITAL GENERAL DR. ANTONIO LUACES IRAOLA.
MÁXIMO GÓMEZ #5. OESTE ENTRE ONELIO HERNÁNDEZ Y 5TA.
CIEGO DE AVILA. CUBA
TELÉFONOS: 225370 Ó 213015
CORREO ELECTRÓNICO: lemis@cpi.cav.sld.cu**

INTRODUCCIÓN

Desde que a finales de la década de los años 30 y principios de los 40 del siglo XX, se inicia la carrera y descubrimiento de los antibióticos, la humanidad pensó que las enfermedades infecciosas serían eliminadas. En la actualidad se presenta un gran problema, son muchos los agentes causales de enfermedad que han generado resistencia a los antibióticos. Este fenómeno obliga a las empresas farmacéuticas y a los gobiernos a invertir grandes sumas de dinero en el descubrimiento de nuevos fármacos, representando además un gran problema el hecho de que muchos de estos medicamentos debe suministrarse a dosis muy elevadas conllevando a un mayor número de reacciones adversas, donde las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos no quedan exentas a esta problemática. (1-3)

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

Desde el principio de la era antibiótica los fenómenos de resistencia a estas sustancias han sido descritos. Inicialmente el problema fue resuelto con el descubrimiento o síntesis de nuevas sustancias que eran capaces de controlar las bacterias con este fenómeno, y aparecen medicamentos como los aminoglucósidos, macrólidos, glicopéptidos, entre otros. Sin embargo, esto no es suficiente y cada vez aparecen nuevos mecanismos que son difíciles de controlar por estos medicamentos. Se ha encontrado que la prevalencia de organismos patógenos humanos resistentes a los antibióticos es cada vez mayor, pero el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos que controlen éstos es mucho más lento (4).

La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente con implicaciones sociales y económicas enormes dadas por el incremento de morbilidad y mortalidad, aumento de los costos de los tratamientos y de las largas estancias hospitalarias generadas.

Varios son los factores que han contribuido a su aparición:

- La presión selectiva ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico en humanos o animales.
- La utilización generalizada de antimicrobianos en pacientes inmunocomprometidos y en la unidad de cuidados intensivos.
- El uso de dosis o duración inadecuada de la terapia antimicrobiana.
- El desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los diferentes gérmenes teniendo en cuenta la flora local de cada institución o comunidad.

El fenómeno biológico de la resistencia depende de la aparición y conservación de los genes de resistencia, como elementos génicos cromosómicos y extracromosómicos (5).

En pocas palabras es la modificación en el genoma lo que determina la aparición de dichos genes; estos cambios se clasifican en microevolutivos y macroevolutivos. Los primeros son el resultado de mutaciones únicas que comprometen nucleótidos pareados, mientras las macroevolutivas afectan segmentos de ADN.

Los plásmidos y transposones son elementos genéticos móviles donde se transportan los genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano con longitud variable, algunos con capacidad para replicarse independiente de la maquinaria genética que dispone la célula, lo que les da el apelativo de conjugativos y no conjugativos según esta capacidad.

Por otro lado los transposones son secuencias de DNA (doble cadena) que pueden ser trasladados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, gracias a un sistema de recombinación propio; esto sumado a la capacidad de los plásmidos de trasladarse de una célula a otra, durante la conjugación, permite la adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas lo que facilita la expansión epidémica de la resistencia (6,7).

Mecanismos de resistencia

Desde el punto de vista molecular y bioquímico existen básicamente tres mecanismos por medio de los cuales una bacteria puede hacerse resistente al efecto del antibiótico:

- Inactivación del antibiótico. (Se realiza mediante la producción de enzimas que hidrolizan el antibiótico. Son ejemplos de esta la producción de B-lactamasa, B-lactamasa de amplio espectro, eritromicina estereasa y enzimas modificadoras de aminoglucósidos).
- Alteración del sitio blanco del antibiótico. (En este mecanismo de resistencia bacteriana se modifican algunos sitios específicos de la anatomía celular, como pared celular, subunidad 50s, 30S ribosomales, etc.
- Barreras de permeabilidad. (Incluye la estructura de la membrana externa de la bacteria, las porinas y las características fisicoquímicas del antimicrobiano)(8).

En nuestro hospital este fenómeno se nos presenta con frecuencia y cada vez son más los casos sépticos que necesitan de múltiples tratamientos antimicrobianos, sin resolver en ocasiones. Teniendo como un servicio muy sensible la UCIP, por lo que decidimos realizar este trabajo con el objetivo de comprobar la existencia de cepas bacterianas Gram positivas y Gram negativas con elevados índices de resistencia ante determinados antibióticos.

OBJETIVOS

1. Conocer el índice de morbilidad de nuestro servicio por enfermedades infecciosas en el período estudiado.

2. Determinar las principales especies bacterianas que afectan a los niños que ingresan en la sala de UCIP.
3. Determinar los índices de resistencia de estos microorganismos frente a los antibióticos más utilizados en el servicio.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de corte en todos los pacientes que ingresaron por enfermedades infecciosas a los cuales se les realizó estudio microbiológico obteniéndose resultados positivos, con el objetivo de conocer las cepas bacterianas más frecuentes en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y sus niveles de resistencia ante un determinado grupo de antimicrobianos durante el período comprendido entre los años 2004-2005.

Los cultivos se identificaron según la metodología usual del laboratorio, consistente en siembra en placas con medio agar sangre de carnero 5%, incubación por 24 horas a 37 grados y selección de colonias con características típicas de la especie y hemólisis. Se prepararon frotis y se les realizó coloración de Gram a partir de estas colonias y se corroboró la existencia de las características morfológicas tintoriales esperadas para la especie. Después se realizaron las pruebas de catalasa, coagulasa libre y fermentación en manitol salado. Se empleó como control positivo la cepa de *S. aureus* ATCCC 25923 y como control negativo para las pruebas de coagulasa y fermentación en manitol una cepa de *Staphylococcus epidermidis*.

En el caso de los Gram negativos se inocularon en placas de agar McConkey se les realizó coloración de Gram y se llegó a diagnóstico de las especies por las pruebas bioquímicas establecidas como son: kligler, lisina, citrato, motilidad, indol, urea, fenilalanina y oxidasa.

Determinación de la susceptibilidad frente a los antimicrobianos:

La susceptibilidad antimicrobiana de cada cepa fue determinada por el método DIRAMIC. A partir de una cepa pura, se tomaron de 3-4 colonias de un cultivo fresco y se inoculó en 4.5 mL de medio de cultivo estéril se midió la concentración de células equivalentes en la escala de McFarland. Se consultó la tabla de diluciones par determinar el volumen en microlitros que se agregó a otro medio de cultivo. Se agitó para homogeneizar. A partir de esta solución se distribuyeron 0.2 mL en la tira para antibiograma en los pocillos correspondientes al control positivo y en los pocillos que contienen los discos de antibióticos. Se dispensaron en el segundo pocillo destinado al control negativo la misma cantidad de medio de cultivo estéril. Se selló la tira nuevamente y se incubó junto con la dilución residual a 37 grados durante 4 horas. Pasado este tiempo se extrajo de la incubadora la dilución residual comprobando en el calibrador si el cultivo alcanzó valores iguales a 0.7 unidades. Al alcanzar este valor se retiraron las tiras de la incubadora y se realizó la lectura en DIRAMIC. Los resultados fueron procesados por el sistema operativo Mapas Microbianos 0.6 de DIRAMIC (9). Los datos fueron procesados por métodos computarizados y se muestran los resultados en tablas y gráficos.

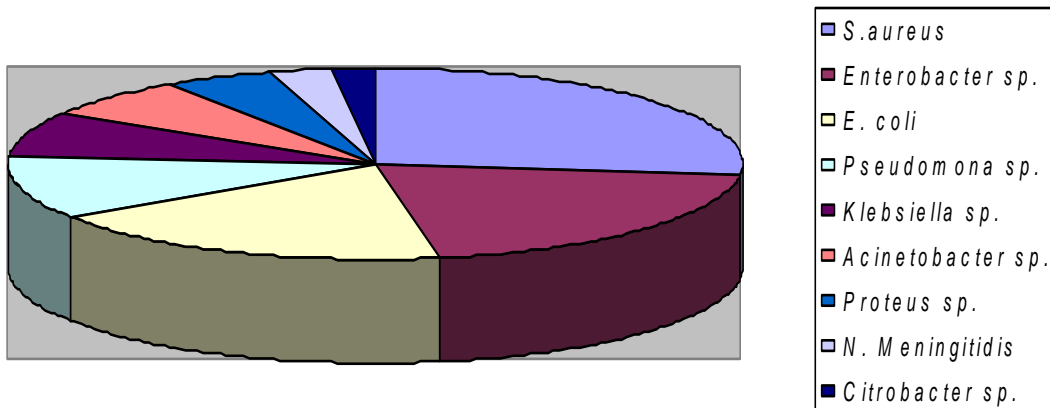
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TABLA 1. AISLAMIENTOS BACTERIANOS REALIZADOS EN LA UCIP EN EL PERÍODO 2004-2005.

	Total de Ingresos	Ingresos por infecciones	%	Aislamientos bacterianos	%
Año 2004	329	95	28.8	48	50.5
Año 2005	311	116	37.2	56	48.2
Total	640	211	32.9	104	49.2

En la tabla anterior podemos apreciar que las causas de ingresos por enfermedades infecciosas ocupan un lugar significativo en los índices de morbilidad de nuestro servicio con 32.9% de incidencia, lo que se corresponde con la literatura internacional donde cada vez es mayor el número de infantes que llegan a las UCIP por patologías producidas por agentes microbianos. (10,11) Es importante señalar que el laboratorio de Microbiología de nuestro centro logra niveles muy aceptables de aislamientos, alrededor del 50% de los casos, lo que ha facilitado el trabajo de los intensivistas y un mejor uso de los antibióticos en nuestra institución.

GRÁFICO 1. PRINCIPALES ESPECIES BACTERIANAS CULTIVADAS EN LAS MUESTRAS ENVIADAS AL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA PROVENIENTES DE UCIP.



Como podemos apreciar en este gráfico el principal Gram. positivo aislado resultó *S. aureus*, seguido por enterobacterias y un grupo diverso de bacterias Gram. negativas. Estos resultados coinciden con el Laboratorio de Microbiología Clínica del Departamento de Infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición de

México, el cual reportó como gérmenes predominantes, los Gram. negativos con el 58.9 % en tanto los Gram. positivos representaron el 41.1 %.(8) Así como con estudios nacionales que reportan este germen como el más frecuente en salas de este tipo. (12,13)

TABLA 3. ÍNDICES DE RESISTENCIA BACTERIANA DETECTADAS POR SISTEMA DIRAMIC EN LAS ESPECIES CULTIVADAS.

Gérmenes	KZ	CTX	CRO	AK	G	CIP	R	T
<i>S. aureus</i>	59.0	18.1	18.1	22.7	22.7	27.2	40.9	45.4
<i>Enterobacter sp.</i>	80.9	42.8	66.6	38.0	57.1	47.6	66.6	61.9
<i>Escherichia coli</i>	73.6	21.0	31.5	31.5	42.1	26.3	31.5	42.1
<i>Pseudomona sp.</i>	81.8	18.1	54.5	9.0	27.2	27.2	9.0	27.2
<i>Klebsiella sp.</i>	87.5	25.0	50.0	25.0	25.0	25.0	37.5	25.0
<i>Acinetobacter sp.</i>	85.7	57.1	71.4	28.5	28.5	57.1	42.8	28.5
<i>Proteus sp.</i>	40.0	40.0	25.0	20.0	40.0	40.0	40.0	20.0
<i>N. meningitidis</i>	66.0	33.3	33.3	33.3	66.0	33.3	33.3	33.3
<i>Citrobacter sp.</i>	100	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	100	50.0

Leyenda:

KZ – Cefazolina

CTX – Cefotaxima

CRO – Ceftriaxona

AK – Amikacina

G – Gentamicina

CIP – Ciprofloxacino

R – Cloranfenicol

T – Tetraciclina

ROJO - Índices de Resistencia bacteriana superiores al 35%

Como se muestra en la tabla anterior las cefalosporinas que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular, constituye un grupo de antibióticos con serias dificultades en la sensibilidad principalmente frente a Enterobacterias. La Cefazolina que es de primera generación presenta una resistencia elevada ante todas las especies enfrentadas, mientras que la Ceftriaxona que es de tercera generación tiene índices de resistencia superiores a Cefotaxima, lo que debe ser originado por el uso mas frecuente e irracional de este antimicrobiano en nuestro hospital. La resistencia creada frente a estos antibióticos está dada por la incapacidad de llegar al sitio de acción, así como por alteraciones en las proteínas ligadoras de Penicilinas (PBP) que son los objetivos de las cefalosporinas y el más frecuente es su destrucción por la hidrólisis del anillo beta-lactámico, debido a enzimas beta-lactamasas que sintetizan múltiples microorganismos por lo que podemos deducir que contamos en nuestro medio con un grupo importante de bacterias productoras de esta enzima. (13,14).

Referente a los aminoglucósidos, cuyo mecanismo de acción está caracterizado por ser rápidos bactericidas, podemos apreciar que su sensibilidad es mucho mejor, presentando resistencia elevada principalmente frente a *Enterobacter sp.* y *Citrobacter sp.* Gérmenes capaces de producir enzimas que adenilan, fosforilan o acetilan grupos hidroxilos o amino específicos, siendo la Amikacina menos vulnerable a estas enzimas inactivantes por lo que su actividad es mucho más efectiva, característica que comprobamos en nuestro trabajo.(15)

En cuanto a otros antibióticos como Tetraciclina cuyo mecanismo de acción es bacteriostático presenta poca efectividad frente a las tres especies más frecuentes en este servicio y los mecanismos principales de resistencia que se han descrito consisten en: menor acumulación del antibiótico y menor acceso al ribosoma bacteriano por proteínas que lo protegen (16). Mientras que el Cloranfenicol a pesar de ser poco utilizado por causar anemia blástica presenta poca sensibilidad ante la mayoría de las bacterias aisladas, siendo transmitida la resistencia por plásmidos adquiridos por conjugación debido a la presencia de acetiltransferasa.(17)

A pesar de no encontrarse en la tabla, queremos señalar que *S. Aureus* presentó un 45.4% de resistencia frente a Ampicilina y un 36.6% ante Penicilina G, lo que demuestra que pudiéramos estar ante la presencia de cepas de estafilococos meticilina resistentes.(18)

Gómez²⁰ coincide con nuestros resultados y sostiene que el conocimiento del paciente, el germen y el antibiótico debe traducirse mediante el sentido común en protocolos de tratamientos de las infecciones más frecuentes mediante las llamadas escaleras terapéuticas, así según las características del paciente, tipo de infección, tipo de microorganismo con patrón de resistencia y conocimiento de las propiedades farmacológicas más relevantes del agente antimicrobiano elaboraremos el esquema terapéutico más adecuado al paciente con el objetivo fundamental de disminuir la resistencia antimicrobiana.(19)

En nuestro trabajo cotidiano la confección y discusión con el servicio, de los mapas microbiológicos ha resultado un valioso indicador del comportamiento de la resistencia antibiótica in vitro de los microorganismos lo que nos permitirá trazarnos una política de antibióticos consecuente con las condiciones microbiológicas y farmacoterapéuticas en los servicios de nuestro hospital.

CONCLUSIONES

1. Las enfermedades infecciosas ocupan un lugar muy importante en la UCIP de nuestro centro con un 32.9% de incidencia en los dos últimos años.
2. El principal microorganismo aislado en los estudios microbiológicos realizados resultó *S. Aureus*, seguido por enterobacterias y otro grupo de gérmenes Gram negativos.
3. Se reportó una elevada resistencia las Cefalosporinas, siendo la Cefotaxima la de mejores resultados.
4. Los aminoglucósidos encabezado por Amikacina presentan sensibilidad aceptable ante la mayoría de las especies bacterianas estudiadas.
5. La Tetraciclina, Cloranfenicol y Penicilinas deben ser utilizados con cuidado por los niveles de resistencia que van adquiriendo en estos microorganismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cashat-Cruz M, Silva-Bustamante S. Infecciones nosocomiales en pediatría. Un problema actual. Bol Med Hosp Infant Mex 1997; 54: 91-97
2. Coria LJJ, González SN, Saavedra BMA. "Definiciones de infecciones nosocomiales en pediatría con propósito de vigilancia". En: Coria Lorenzo, Gómez Barreto y Saavedra Barrios. Avances en el control de infecciones nosocomiales en el paciente pediátrico, Ed. Medicina & Mercadotecnia, Primera Edición, 2000, 13-35
3. Cortés J, Stein F, Treviño R. Infecciones nosocomiales en la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría. Acta Pediatr Mex 1997; 18 (6): 263-70
4. Sussmann O. Apuntes de resistencia bacteriana, inédito, 2001.
5. Burke A. Antibiotic Resistance. Medical Clinic of North America 2000; 84(6): 235-240.
6. De Jawetz. Microbiología médica. Editorial Manual Moderno, 1997.
7. Departamento de Biología Molecular. Mecanismos moleculares de la resistencia bacteriana. Salud pública mexicana 1998; 36(4): 428-438.
8. Sanders Ch. B-lactamase resistance. Supplement to u.s pharmacist. Clinical Infectious diseases July 1996; 12(3): 245-249.
9. Manual de Usuario. Sistema DIRAMIC. Dirección de Diagnóstico Microbiológico. CNIC. Ciudad Habana. Ed. 03.
10. Martínez A, Aguirre A, Guerras A, Gómez G, San Blas R. Ingresos y fallecimientos en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (1998). Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria. 2000. Vol. 40. No. 173.
11. Gilsdorf JR. Community acquired pneumonia in children. Se Respir Infect 1987; 2: 146-51.
12. Zubirán S. Sensibilidad antimicrobiana. 2 ed. México: Científico -Técnica; 1996:15-34.
13. Urrutia O, Fernández F, Alonso E, Francisco JC, Pérez RF, López J. Comportamiento de la Resistencia Antibiótica en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Rev Cub Med Int Emerg 2003; 2: 17- Donowitz GR, Mandell GL. Beta-lactam antibiotics. N. Engl. J. Med. 1988, 318: 419-26.

14. Karchmer AW. Cephalosporins. IN: Mandell, Douglas and Bennetts Principles and Practice of Infectious diseases. 4th ed. Churchill Livingstone, Inc, New York, 1995, p. 247-63.
15. McCormack JP, Jewnson PJ. A critical reevaluation of the “therapeutic range” of aminoglycosides. Clin Infect. Dis. 1992; 14: 320-39.
16. Speer BS, Shomaeker NB, Salyers AA. Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfers, and clinical significance. Clin. Microbiol, Rev. 1992, 5: 387-99.
17. Standiford HC. Tetracycline’s and Cloramphenicol. In: Mandell, Douglas and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. Churchill Livingstone, New York, 1995, p. 1719-27.
18. Ilczyszyn G, Gurí JC: Los microbios se resisten. N Engl J Med 2000; 344(12): 19-21.
19. Gómez J. Nuevos aspectos del sentido común como base fundamental en la elección del tratamiento antibiótico. Farmacoterapia 1990; 8: 288-297.