

Sebastián Oderiz
Marisa Bettiol
Cecilia Vescina
Gabriela Turcato
Silvina Giugno
Blanca Gatti

*Sala de Microbiología,
Laboratorio Central.
Hospital de Niños "Superiora
Sor María Ludovica". La Plata.*

✉ blaga@uolsinectis.com.ar

Análisis de la resistencia a los antibacterianos en los aislamientos de pacientes internados en el Hospital de Niños "Superiora Sor María Ludovica" durante el año 2005.

An analysis of the resistance to antibacterials in germs isolated from in-patients at the "Superiora Sor María Ludovica" Children's Hospital, 2005.

Resumen

El tratamiento empírico con antibióticos adecuados requiere del conocimiento de la epidemiología bacteriana local. Para ello se realizó un estudio retrospectivo de la sensibilidad a los antibióticos de los microorganismos recuperados durante 2005 de los pacientes internados.

Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (24,1%), *Escherichia coli* (*E. coli*) (15,8%), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (12,4%) y *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (10,1%). En *S. aureus* la resistencia a metilina superó el 40%, con alto porcentaje de resistencia acompañante a otros antibióticos y total sensibilidad a TMS. La resistencia en *E. coli* y *K. pneumoniae* a cefalosporinas de tercera generación llegó a niveles alarmantes (34,1% y 60%, respectivamente). *P. aeruginosa* mostró altos niveles para ceftazidima, carbapenemes y gentamicina (entre el 10% y 20%), manteniendo total sensibilidad al colistin.

Resulta evidente que el control de la infección hospitalaria y el uso racional de los antimicrobianos son las únicas alternativas para impedir el incremento de la resistencia de las bacterias.

Palabras clave: sensibilidad a los antibióticos, pacientes internados, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Abstract

The adequate empirical treatment with antibiotics requires the knowledge of local bacterial epidemiology. For this reason we performed a retrospective analysis on the sensitivity to antibiotics of microorganisms obtained from patients admitted to this Hospital along the year 2005. The more frequent isolated microorganisms were *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (24.1%),

Escherichia coli (*E. coli*) (15.8%), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (12.4%) and *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (10.1%). For *S. aureus* the resistance to methicillin was over 40%, with a high percentage of accompanying resistance to other antibiotics and a total sensitivity to TMS. For *E. coli* and *K. pneumoniae* the resistance to third generation cephalosporins achieved alarming levels (34.1% and 60%, respectively). *P. aeruginosa* showed high resistance levels for ceftazidime, carbapenems and gentamicin (10-20%), maintaining total sensitivity to colistin. It is evident that the control of hospital infection and the rational use of antimicrobial agents are the main roads to prevent the increase of bacterial resistance.

Key words: antimicrobial resistance, in-patients, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Introducción

La resistencia a los agentes antibacterianos es un problema creciente y bien documentado, que restringe las opciones de tratamiento y que provoca frecuentemente fallas clínicas. Las bacterias han desarrollado una variedad de mecanismos que les confieren distintos niveles de resistencia, algunas veces a más de una clase de antibacterianos. Algunos de estos mecanismos son codificados por genes cromosómicamente localizados, transmitidos solamente a su progenie. Otras resistencias están codificadas por elementos movilizables como plásmidos o transposones, los cuales facilitan su diseminación a otras cepas bacterianas de la misma u otra especie.

El conocimiento de las resistencias relevantes a los antibacterianos en cada hospital es importante para tomar medidas terapéuticas empíricas adecuadas, ya que la "ecología local" puede distar mucho de los datos bibliográficos.

El objetivo del presente trabajo es analizar la resistencia a los antibacterianos de los gérmenes más frecuentemente recuperados de pacientes internados durante el año 2005 en el Hospital de Niños "Superiora Sor María Ludovica" de La Plata.

Material y métodos

Durante el año 2005 se aislaron 613 microorganismos provenientes de 563 pacientes internados, a los que se les analizó la sensibilidad a los distintos antibacterianos utilizados en el ámbito hospitalario. La metodología utilizada para las pruebas de sensibilidad fue la recomendada por el CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) ⁽¹⁾. Se realizó antibiograma por difusión en ágar con discos (Britania o BBL) y CIM por E-test en casos particulares. El tamizaje y test confirmatorios para la detección de BLEE (beta-lactamasas de espectro extendido) en enterobacterias fueron realizados de acuerdo a las recomendaciones del CLSI ⁽¹⁾ para *Escherichia coli* (*E.coli*) y *Klebsiella spp.*

Los antibióticos ensayados en cada bacteria corresponden a los acordados en el protocolo de trabajo del grupo Whonet (Red de vigilancia de la resistencia a los antibióticos) coordinado por el Servicio de Antimicrobianos del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas "Dr. Carlos G. Malbrán", al cual pertenece nuestro laboratorio. Los antibióticos ensayados se detallan en la Tabla 1. Los datos fueron procesados con el programa WHONET 5.4

Resultados

La frecuencia relativa de las distintas especies aisladas se observa en la Tabla 2.

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) fue el microorganismo aislado con mayor frecuencia en pacientes internados, seguido por *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) y *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*).

En la Tabla 3 se muestran los datos para *S. aureus*. La resistencia a meticilina (oxacilina) superó el 40%, la que se asoció a resistencia simultánea a otros β -lactámicos (aminopenicilinas y cefalosporinas). Además, los MRSA (*S. aureus* meticilina resistente) poseen resistencia acompañante a gentamicina (65,5%), eritromicina (57,3%), clindamicina (21,3%) y ciprofloxacina (21,6%), resultando en posibilidades terapéuticas escasas, básicamente vancomicina. Es de destacar la ausencia de resistencia a

Tabla 1. Antibióticos ensayados.

OXA \ddagger : oxacilina	VAN: vancomicina
AMP: ampicilina	TEI: teicoplanina
AMC: amoxicilina-clavulanico	GEN: gentamicina
PTZ: piperacilina-tazobactama	AKN: amikacina
CTN: cefalotina	ERI: eritromicina
FEP: cefepime	CLI: clindamicina
CAZ: ceftazidima	MIN: minociclina
CTX: cefotaxima	RIF: rifampicina
FEP: cefepime	CIP: ciprofloxacina
IMP: imipenem	TMS: trimetoprima-sulfametoxazol
MEM: meropenem	CMP: cloranfenicol

\ddagger = antibiótico equivalente a meticilina

Tabla 2. Frecuencia relativa de las distintas especies.

Microorganismo	Nº de aislamientos	(%)
Staphylococcus aureus	148	24,1
Escherichia coli	97	15,8
Klebsiella pneumoniae	76	12,4
Pseudomonas aeruginosa	62	10,1
Estafilococo coagulasa-negativa	37	6,0
Otras enterobacterias	73	11,9
Otros	120	19,6
Total	613	100

TMS (cotrimoxazol).

La resistencia observada en aislamientos de *E. coli* se muestra en la Tabla 4. La notable resistencia a ampicilina, cefalosporinas de primera generación y el TMS es un fenómeno que se observa desde hace unos años. El porcentaje de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, cefotaxima, etc) que presentan *E. coli* y *K. pneumoniae* (ver tabla 5) ha alcanzado niveles muy altos. Esta resistencia es debida fundamentalmente a la presencia de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Hubo una resistencia menor de 15% a piperacilina-tazobactama y aminoglucocidos (gentamicina y amikacina).

La resistencia observada en aislamientos de *K. pneumoniae* se muestra en la Tabla 5.

En la misma puede apreciarse el alto porcentaje de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, superando ampliamente el valor hallado para *E. coli*. Además se encontró que las cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación poseen, en general, resistencia simultánea a gentamicina (86,9%) y amikacina (60,9%), antibióticos muy usados en combinación con los β -lactámicos. Este fenómeno también se observó con el cotrimoxazol (41%).

La actividad de las combinaciones de antibióticos β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas (pi-

Tabla 3. Porcentajes de resistencia total en *Staphylococcus aureus* sobre 148 aislamientos provenientes de 129 pacientes.

OXA	GEN	ERI	CLI	CIP	TMS	RIF	VAN	TEI	CMP	MIN
41,2	33,1	29,1	10,9	13,7	0	10,2	0	0	3,4	0,7

Tabla 4. Porcentajes de resistencia total en *Escherichia coli* sobre 97 aislamientos provenientes de 93 pacientes.

AMP	AMC	PTZ	CTN	CEF3°	IMP	MEM	GEN	AKN	CIP	TMS
80,5	60	14,4	43,7	34,1	0	0	14,5	15,5	8,3	49,5

Tabla 5. Porcentajes de resistencia total en *Klebsiella pneumoniae* sobre 76 aislamientos provenientes de 65 pacientes.

AMP	AMC	PTZ	CTN	CEF3°	IMP	MEM	GEN	AKN	CIP	TMS
100	56,7	31,5	64,5	60	0	0	55,2	40,3	9,2	32,9

Tabla 6. Porcentajes de resistencia total en *P. aeruginosa* sobre 62 aislamientos provenientes de 53 pacientes.

PTZ	CAZ	FEP	IMP	MEM	GEN	AKN	CIP
9,8	11,3	6,4	12,9	13	22,5	9,7	14,5

peracilina-tazobactama) en los aislamientos clínicos de *K. pneumoniae* productora de BLEE se acercó al 30%. No se han aislado hasta la fecha (incluyendo hasta agosto de 2006) cepas de ninguna enterobacteria resistente a los carbapenemes.

La resistencia observada en aislamientos de *P. aeruginosa* se muestra en la Tabla 6.

Sólo piperacilina-tazobactama, cefepime y amikacina presentaron porcentajes de resistencia menores al 10%. Hasta agosto de 2006 no se había aislado ninguna cepa de *P. aeruginosa* resistente a colistin en nuestro hospital.

Discusión

S. aureus

La resistencia creciente a antibióticos por parte de los estafilococos ha sido referida desde hace varios años. Más del 98% de los aislamientos hospitala-

rios de *S. aureus* son resistentes a penicilina y las cepas multirresistentes de este germen han crecido en importancia.

MRSA plantea un problema muy importante en el control de infecciones nosocomiales. En general se los encuentra colonizando narinas y axilas de pacientes internados y personal hospitalario. Puesto que este patógeno se transmite fácilmente por contacto persona-persona, es lógico suponer que las manos del personal hospitalario puedan ser el modo más probable de transmisión de cepas de *S. aureus* de paciente a paciente y entre éstos y la comunidad⁽²⁻⁴⁾. La prevalencia de infección por MRSA varía considerablemente, reportándose porcentajes superiores al 50% en EEUU y cercanos al 40% en Chile⁽⁵⁾. En nuestro país la subcomisión de antimicrobianos de la Sociedad Argentina de bacteriología (SADEBAC) presentó los datos del grupo SIR (Sistema Informático de Resistencia) formado por

hospitales de distintas provincias, los cuales tuvieron un porcentaje de resistencia a meticilina de aproximadamente 50% ⁽⁶⁾. La alta incidencia de infecciones causadas por MRSA ha provocado un incremento en el uso de vancomicina lo que puede ser un importante factor en el aumento emergente de la prevalencia de enterococos vancomicina resistente (VRE).

Enterobacterias

Las BLEE son enzimas bacterianas que pueden ser transmitidas por fragmentos de ADN móviles (plásmidos, transposones, etc) y que confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas de primera (cefalotina, cefalexina, etc) segunda (cefactor, cefuroxima, etc), tercera (ceftriaxona, ceftazidima, etc) y cuarta generación (cefepime) y aztreonam, escapando de su acción los carbapenemes (imipenem y meropenem), y en algunos casos la combinación con inhibidores de betalactamasa, en especial piperacilina-tazobactama. Estas enzimas bacterianas se encuentran en varios géneros de la familia Enterobacteriaceae, más frecuentemente en aislamientos clínicos de *K. pneumoniae*, *E. coli* y *Proteus mirabilis* ⁽⁷⁻¹⁰⁾ y también en bacilos gram negativos no fermentadores como *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* Estas enzimas han demostrado ser clínicamente importantes, ya que varios autores reportaron falla de tratamiento con cefalosporinas de tercera generación en infecciones serias causadas por microorganismos productores de BLEE ⁽⁹⁾.

Muchos son los factores de riesgo para la aparición de cepas productoras de BLEE. Entre ellos destacan la ventilación mecánica, los dispositivos intravasculares (catéter arterial o catéter venoso central), sonda vesical, bajo peso al nacer, cirugía abdominal de urgencia, el período de hospitalización y de permanencia en UTI y principalmente el tratamiento antibiótico previo, fundamentalmente con ceftazidima. Varias son las estrategias para controlar la proliferación de este tipo de cepas ^(11,12), tales como precauciones en el contacto (directo o indirecto) con pacientes donde se sospecha o se conoce que están colonizados o infectados con estos microorganismos, respetando el lavado riguroso y correcto de manos

antes y después de tocar a cada paciente. Otra medida es el control y restricción selectiva de ciertos antibióticos. Según recomiendan varios autores, la restricción en el uso de ceftazidima como terapia empírica inicial y su sustitución por piperacilina-tazobactama ^(13,14). Esta medida ha demostrado la disminución de la resistencia a ceftazidima y también a la misma piperacilina-tazobactama ⁽¹⁴⁾.

La ausencia de resistencia a los carbapenemes de las enterobacterias no debe usarse como justificativo para la utilización de estos fármacos como terapia empírica inicial en pacientes con bajo riesgo de estar infectados por un germen productor de BLEE. Idealmente estos antibióticos deberían ser indicados para tratamiento sustentado por la correspondiente documentación bacteriológica (cultivo y antibiograma). El uso y abuso de los mismos puede seleccionar microorganismos naturalmente resistentes a carbapenemes como *Stenotrophomonas maltophilia*, Complejo *Burkholderia cepacia* y otros con resistencia adquirida tales como *P. aeruginosa* (las cuales fueron aislados por primera vez en nuestro hospital en el año 2005), *Acinetobacter spp.*, enterococos multirresistentes, etc. También el sobreuso de antibióticos puede seleccionar levaduras del género *Candida*.

P. aeruginosa

El tratamiento de las infecciones provocadas por este germen suele ser dificultoso y tiene asociada una alta mortalidad en pacientes graves ⁽¹⁵⁾. Esto es debido a que *P. aeruginosa* es naturalmente resistente a una variedad de antibióticos no relacionados como cotrimoxazol, macrólidos, aminopenicilinas, rifampicina, cloranfenicol, cefalosporinas de primera y segunda generación, ertapenem, etc.

Además, es un microorganismo que fácilmente puede adquirir resistencia a casi todas las drogas conocidas. Esto es debido a que puede hacerse impermeable, es decir, el antibiótico no puede entrar a la bacteria, o expresar bombas de eflujo que expulsan al antibiótico una vez que penetra en la bacteria. Estos mecanismos son intrínsecos de cada cepa y por lo tanto no diseminables a otras. Pero también son capaces de incorporar otros mecanismos de re-

sistencia a los fármacos que son "transferibles". Entre estos encontramos enzimas inactivantes de aminoglucosidos o de β -lactámicos (BLEE o carbapenemas).

En el año 2005, tuvimos los primeros aislamientos de *P. aeruginosa* con presencia de metaloenzimas inactivantes de carbapenemes (carbapenemasas), enzimas que destruyen a todos los antibióticos β -lactámicos conocidos, excepto aztreonam. Este dato es alarmante, ya que estas enzimas podrían diseminarse a otras especies bacterianas, en donde ya mencionamos que todavía no hallamos resistencia a carbapenemes, por ejemplo las enterobacterias.

Conclusión

La elevada resistencia de las bacterias más frecuentemente aisladas y la aparición de nuevos mecanismos de resistencia, como las metalo betalactamasas de *P. aeruginosa*, resaltan la importancia del conocimiento de la situación y la necesidad de trabajar interdisciplinariamente. De todos estos datos resulta evidente que las medidas de control de la infección hospitalaria y el uso racional de los antibióticos constituyen la única alternativa disponible para frenar o disminuir el progreso del incremento de la resistencia a los antibióticos.

Bibliografía

1. National Committee or Clinical Laboratory Standards. 2000. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. Approved standard M2-A7, 7th ed., vol. 20. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
2. Doebbeling, B. Nasal and hand carriage of *Staphylococcus aureus* in healthcare workers. *J Chemother* 1994; 6 (Suppl 2): 11-17.
3. Yu V, Goetz A, Wagnener M. *et al.* *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis: efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 315:91-96.
4. Zimakoff J, Pedersen F, Bergen, L, *et al.* *Staphylococcus aureus* carriage and infections among patients in four haemo-and peritoneal-dialysis centers in Denmark. *J Hosp Infect* 1996; 33:289-300.
5. Pinto C, M E. Resistencia bacteriana en Chile hoy. *Rev Chil Infect* 2002; 19 (Supl 3): S213-S218.
6. Quinteros M, Radice M, Famiglietti A, *et al.* Sistema Informático de Resistencia (SIR), Analisis de la sensibilidad a los antimicrobianos en aislamientos de pacientes internados año 2004-2006. Asociación Argentina de Microbiología. 2006. Boletín N°172.
7. Quinteros M, Radice M, Gardella N, *et al.* Extended-spectrum β -lactamases in *Enterobacteriaceae* in Buenos Aires, Argentina, Public Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2864-2867.
8. Bantar C, Famiglietti A, Goldberg M, The Antimicrobial Committee and The National Surveillance Program (SIR) Participants Group. Three year surveillance study of nosocomial bacterial resistance in Argentina. *Int J Infect Dis* 2000; 4: 85-90.
9. Paterson D, Ko W, Mohapatra S, *et al* Outcome of Cephalosporin Treatment for Serious Infections Due to Apparently Susceptible Organisms Producing Extended-Spectrum b-Lactamases: Implications for the Clinical Microbiology Laboratory. 2001;39: 3206-3212.
10. Meyer KS, Urvan C, Eagan J *et al.* Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993; 119:353-358.
11. Shlaes D, Gerding D, John J, *et al.* Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25:584-99.
12. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, *et al.* European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:349-83.
13. Peña C, Pujol M, Ardany C, *et al.* Successful interventions for gram-negative resistance due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:53-58.
14. Bantar C, Vesco E, Helft C, *et al.* Replacement of Broad-Spectrum Cephalosporins by Piperacillin-Tazobactam: Impact on Sustained High Rates of Bacterial Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:392-395.
15. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, *et al.* Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *American Review of Respiratory Disease*, 1989; 139:877-884. ♦