

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA
TESINA DE INVESTIGACION



**PERFIL DE SENSIBILIDAD
ANTIMICROBIANA DE
MICROORGANISMOS NO-
FERMENTADORES AISLADOS EN
MUESTRAS DE PACIENTES DEL
HOSPITAL OBRERO N° 1 DE LA
CIUDAD DE LA PAZ DURANTE LAS
GESTIONES 2006 Y 2007**

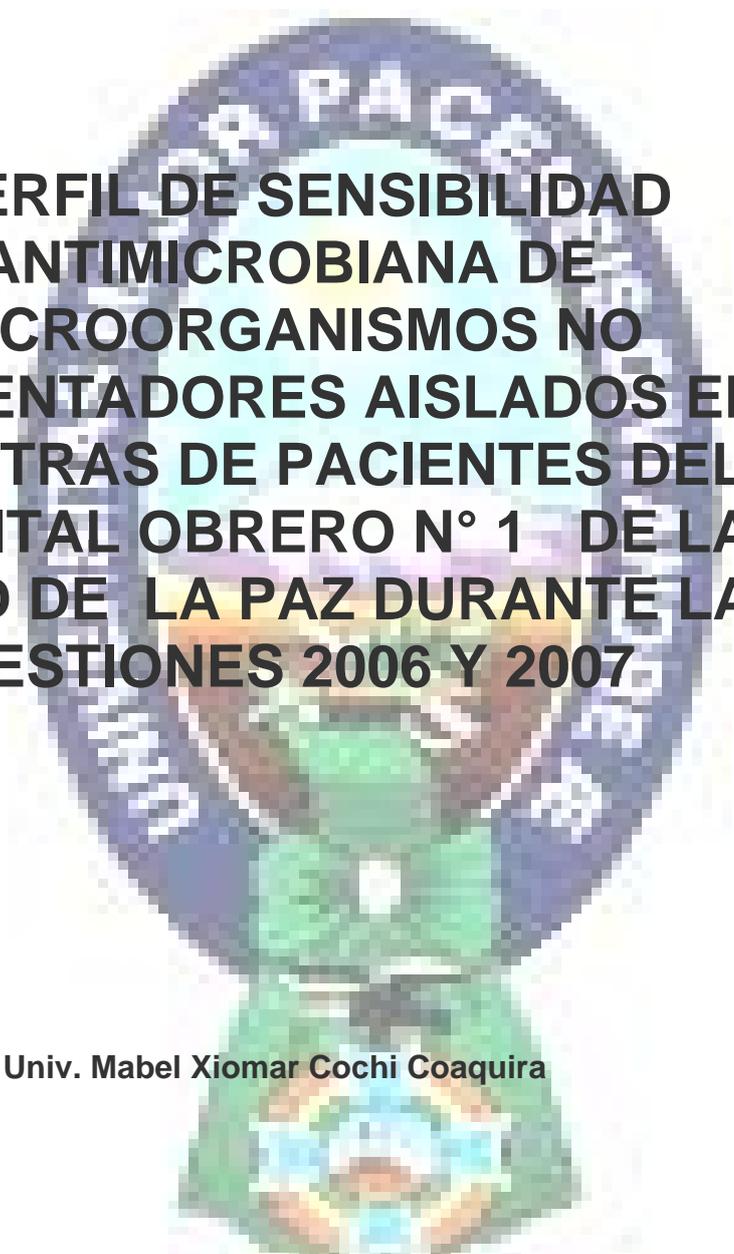
AUTOR:

Univ. Mabel Xiomar Cochi Coaquira

**(TESINA DE INVESTIGACION PARA LA OBTENCION DE TITULO DE
LICENCIATURA EN BIOQUIMICA**

**La Paz - Bolivia
2009**

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA
TESINA DE INVESTIGACION**



**PERFIL DE SENSIBILIDAD
ANTIMICROBIANA DE
MICROORGANISMOS NO
FERMENTADORES AISLADOS EN
MUESTRAS DE PACIENTES DEL
HOSPITAL OBRERO N° 1 DE LA
CIUDAD DE LA PAZ DURANTE LAS
GESTIONES 2006 Y 2007**

AUTOR:

Univ. Mabel Xiomar Cochi Coaquira

ASESOR:

Dr. Juan E. Callisaya H.

**(TESINA DE INVESTIGACION PARA LA OBTENCION DE TITULO DE
LICENCIATURA EN BIOQUIMICA**

**La Paz - Bolivia
2009**

DEDICATORIA

La Presente tesina va dedicada principalmente al señor Rubén Cochi mi papá y mis hermanos Milenka y Amilkar Cochi, con todo mi cariño por ser las personas mas importantes en mi corazon.

AGRADECIMIENTOS

Con todo mi cariño por apoyarme siempre quiero agradecer a toda mi familia en especial a mi papa y mis hermanos que siempre estuvieron a mi lado confiando en mi y apoyandome.

Quiero dar un agradecimiento muy especial a dos tias muy queridas Delia y Claudia Cochi porque siempre fueron un apoyo ademas que siempre las he considerado a cada una de ellas una madre para mi las quiero mucho.

Tambien quiero agradecer al Dr. Juan Callisaya mi tutor quien me oriento en la realizacion de este trabajo.

Por ultimo no puedo olvidarme de todos mis amigos a quienes les agradezco su cariño y amistad que fue muy importante para mi durante el transcurso de mi carrera.

No puedo olvidarme de Dios por haberme bendecido con una linda familia y con amigos muy buenos que siempre me brindaron su apoyo.

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal de los bacilos gramnegativos aerobios no fermentadores (BGNNF) durante la gestión 2006 al 2007, tomando en cuenta todos los aislamientos de BGNNF de muestras de pacientes internos y externos ingresados al laboratorio de bacteriología del Hospital Obrero N 1 de la Ciudad de La Paz con el objetivo de conocer el perfil de sensibilidad de los antimicrobianos

La identificación de los diferentes bacilos fue realizada por pruebas bioquímicas como oxidasa y por el método de oxidación-fermentación. Las pruebas de sensibilidad se realizaron por el método de Kirby-Bauer.

El mayor porcentaje de bacilos gramnegativos fue aislado en la Unidad de Terapia Intensiva afectando a las personas de edad avanzada, teniendo un número de casos similares en ambos géneros. Donde el mayor número de casos es para *Acinetobacter* con un 85,8% positivos al total de muestras y 14,2% para *Pseudomonas* teniendo una relación (6:1)

Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana demostraron que el antibiótico con excelente respuesta y sensibilidad mayor a un 88% fue Imipenem para ambos microorganismos. Los antimicrobianos utilizados para el perfil de sensibilidad solo tuvieron moderada actividad para *Pseudomonas* Y *Pseudomonas Aeruginosa* teniendo en cuenta que el perfil de resistencia es bastante alto para *Acinetobacter* que solo fue sensible para Imipenem.

Se concluye que los bacilos gramnegativos no fermentadores son aislados frecuentemente en pacientes inmunodeprimidos, debilitados, e instrumentados y que el tratamiento antimicrobiano se debe realizar tomando el perfil antimicrobiano por la capacidad multirresistente intrínseca o adquirida a diferentes antimicrobianos.

SUMMARY

It was realised studied retrospective longitudinal of nonfermentadores the aerobic gramnegativos bacilli (BGNNF) during management 2006 to the 2007, taking into account all the isolations from BGNNF from samples from patient external interns and entered the bacteriology laboratory from Working Hospital N 1 from the City of La Paz with the am of knowing the profile sensitivity the antimicrobials.

The identification of the different bacilli was realised by biochemical tests like oxidasa and the method of oxidation-fermentation. The sensitivity tests were realised by the method of Kirbi-Bauer.

The greater percentage of gramnegativos bacilli was isolated in the Unit of Intensive Therapy affecting the elderly people, having a number of similar cases in both sorts. Where the greater number of cases is for Acinetobacter with a 85.8% positives to the total of samples and 14.2% for Monkey having a relation (6:1)

The Tests of antimicrobial sensitivity demonstrated that the antibiotic with excellent answer and greater sensitivity to a 88% was Imipenen for both microorganisms. The antimicrobials used for the profile of Monkey and Monkey sensitivity only had moderate activity for Aeruginosa having in account that the resistance profile is quite high for Acinetobacter that was only sensible for Imipenem.

One concludes that nonfermentadores the gramnegativos bacilli are isolated frequently in inmunodeprimidos, debilitated patients, and orchestrated and who the antimicrobial treatment is due to realise taking the antimicrobial profile by the intrinsic or acquired multiresistant capacity to different antimicrobials.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES

Con el término de bacilos gramnegativos no fermentadores se designa un grupo heterogéneo de microorganismos incapaces de fermentar diversos hidratos de carbono.¹ La mayoría de ellos son aerobios estrictos y abundan en reservorios naturales como el suelo y agua, formando parte de la flora microbiana normal del hombre. Muchos de ellos se comportan como patógenos oportunistas y pueden causar infecciones cuyo pronóstico es desfavorable en humanos².

Dentro del grupo bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF), se encuentran muchos géneros y especies, donde los más frecuentemente aislados en muestra clínicas, son *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter sp.* El reservorio de estos microorganismos se encuentra en el medio ambiente y en múltiples fuentes (suelo, agua, plantas, animales) y poco frecuente en la flora humana normal.¹

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno preferentemente nosocomial, causante de importantes infecciones, particularmente en unidades de terapia intensiva, donde constituye la causa más común de neumonía asociada a ventilación mecánica, y también asociadas a pacientes oncológicos, ya que estos presentan un sistema inmune deprimido⁴. En estos enfermos, el riesgo de infecciones por *P. aeruginosa* obliga al uso de antibióticos activos frente a este patógeno en el tratamiento empírico.

Acinetobacter puede provocar infecciones purulentas en casi cualquier órgano del cuerpo y si bien estas bacterias se consideran oportunistas en el ámbito hospitalario, cada año existe un incremento en el número de casos de infecciones adquiridas en la comunidad.⁷ En la década de 1970 estas infecciones se trataban con ampicilina y cefalosporinas de segunda generación, pero estas opciones terapéuticas dejaron de ser válidas, hace ya varios años.³

La selección de un tratamiento antibiótico empírico debe basarse en el conocimiento de los agentes etiológicos más frecuentes y en sus patrones de sensibilidad antimicrobiana. En los últimos años, se han descrito casos de multirresistencia a todos los antibióticos disponibles, por lo que ha motivado la realización de estudios con el objeto de obtener datos sobre su sensibilidad, aunque los patrones, pueden presentar variaciones geográficas, e incluso pueden variar entre hospitales de una misma región en función de las características de la población y del uso de los antibióticos.¹⁵

La utilización de estos antimicrobianos, muchas veces indiscriminado, trae aparejada la selección de mutantes resistentes, como en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*, y el surgimiento de patógenos emergentes con resistencia intrínseca a la mayoría de los antibacterianos de uso clínico¹.

La incidencia de las diferentes especies, así como el perfil de resistencia a los antibióticos de mayor uso, es un fenómeno con características propias tanto a nivel nacional como en cada centro asistencial en particular, por lo que es indispensable la vigilancia de la evolución de la resistencia en los microorganismos aislados.²

La literatura internacional se refiere a *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter sp.*, como importantes agentes causales de infecciones intrahospitalarias, en nuestro hospital se desconoce en los tipos de infecciones y el perfil de sensibilidad de los bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF) así como la incidencia, prevalencia, biotipos y antibiotipos de estos microorganismos.⁷ Todos estos datos son de utilidad al hospital para tomar medidas preventivas adecuadas y a realizar la elección de los antimicrobianos para el tratamiento en función al perfil de sensibilidad de cada género y especie.

Las infecciones hospitalarias debidas a BGNNF susceptible y multi-resistentes son ampliamente conocidas como causas principales de morbilidad y mortalidad del

paciente, otro de los problemas que desencadenan estos microorganismos son los elevados costos hospitalarios.

Los pacientes son principalmente susceptibles durante las enfermedades concomitantes, cuando están inmuno-comprometidos, pacientes tratados con inmunosupresores, irradiación o quimioterapia en trasplantados, leucémicos, pacientes con sondaje urinario permanente y especialmente en sistemas abiertos, pacientes que reciben ventilación mecánica asistida, pacientes con catéteres intravasculares, pacientes diabéticos, pacientes posquirúrgicos, pacientes con quemaduras extensas, pacientes que fueron tratados con antibióticos de amplio espectro y por largo tiempo, estancias hospitalarias prolongadas. Son particularmente susceptibles aquellos que están en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI) y los que tienen neutropenia.²³

Las infecciones intrahospitalarias se han convertido en un problema relevante de salud pública de gran trascendencia económica y social, además de constituir un desafío para las instituciones de salud y el personal médico responsable de su atención en las unidades donde llegan a presentarse.⁶

Las infecciones intrahospitalarias (IIH), son complicaciones en las cuales se conjugan diversos factores de riesgo, que en su mayoría pueden ser susceptibles de prevención y control. El riesgo de enfermar, e incluso de morir, por una infección que no era el motivo de ingreso al hospital está estrechamente vinculado a la calidad de la atención en los hospitales. Por tanto las instituciones de salud deben establecer mecanismos para intervenir de manera eficiente y disminuir estos factores de riesgo².

Conociendo todos estos antecedentes la presente investigación determina la incidencia, distribución en las muestras, servicios y la sensibilidad antimicrobiana de microorganismos no fermentadores aislados frecuentemente en muestras de pacientes externos e internos del Hospital Obrero N 1 de la ciudad de La Paz.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Tanto la resistencia antimicrobiana como las infecciones intrahospitalarias son un problema de salud pública, donde la incidencia de aerobios no fermentadores se ha incrementado convirtiéndose en un problema a nivel mundial.

Si bien dicha resistencia surgió por el uso indebido de agentes antimicrobianos (de última línea) en los países más desarrollados, en la actualidad se ha extendido a todo el mundo, agravada por la deficiente reglamentación de fármacos en los países menos desarrollados. La comercialización directa de las empresas farmacéuticas influye en la demanda del consumidor de ciertos fármacos y la percepción de las expectativas del paciente por parte de los proveedores de atención médica puede hacer que se sientan presionados a recetarlos, incluso aunque no haya debidos indicios de la presencia de la enfermedad.

La automedicación del consumidor lleva al uso inapropiado cuando se toma un medicamento sin necesitarlo, en una dosis indebida, o con cantidades inadecuadas del componente activo. O puede que los consumidores no tomen la dosis recetada, porque dejan el medicamento cuando mejoran los síntomas sin haber culminado el tratamiento en su totalidad.

Las infecciones adquiridas en los hospitales son una causa importante de la resistencia a los antimicrobianos en todo el mundo. Se estima que hasta el 60% de las mismas son causadas por microbios fármaco-resistentes. Las más comunes son las infecciones de las incisiones quirúrgicas, las infecciones respiratorias y las del tracto urinario. Estas infecciones se deben a prácticas y procedimientos deficientes de prevención de las infecciones, así como a superficies poco limpias o no estériles, y a los empleados enfermos que transportan al patógeno como portadores sanos.

Las bacterias continúan desarrollándose y diseminándose a lo largo y ancho del mundo realizando transferencia horizontal y vertical de genes de resistencia a los antimicrobianos.

Para conocer el avance de la resistencia, es indispensable que los laboratorios de microbiología clínica cuenten con métodos para realizar pruebas de susceptibilidad antimicrobiana que sean exactos, fiables, reproducibles y eficaces en relación con su costo. No existe un método único que pueda detectar todos los mecanismos de resistencia, por lo tanto, es necesario usar diferentes métodos, incluidas varias pruebas de detección para reconocer cepas bacterianas con nuevos mecanismos de resistencia. Los programas de control de calidad de laboratorio son fundamentales para la producción de resultados exactos; así mismo, debe haber programas de evaluación del desempeño para garantizar que los métodos utilizados actualmente para evaluar la susceptibilidad en los laboratorios clínicos.

Sobre la base del análisis anterior, se decidió enfocar el presente trabajo en la determinación de frecuencia etiológica y el perfil antimicrobiano de aerobios no fermentadores comúnmente aislados en centros hospitalarios; como ser *Pseudomonas* y *Acinetobacter*.

1.3 JUSTIFICACIÓN

El aislamiento de un agente infeccioso no es suficiente para establecer una terapia adecuada, el manejo de un buen tratamiento antimicrobiano debe ser fundamentado y justificado en el cuadro clínico., ya que el uso indiscriminado de métodos terapéuticos pueden perjudicar de gran manera al paciente; no solo por el hecho de usar un medicamento equivocado sino porque un mal manejo provocaría otro de los grandes problemas como es la resistencia de los microorganismos hacia los antibióticos.

Todos los datos que se puedan proporcionar mediante este trabajo aportan beneficios para el paciente individual como para toda la comunidad en general, ya que el tratamiento empírico a ciertas infecciones podría incrementar la resistencia antimicrobiana de los diferentes microorganismos. Así mismo nos permitirá tomar decisiones para el cambio de terapia empírica analizando datos actualizados de la susceptibilidad antimicrobiana de BGNNF, ya que presentan resistencia antimicrobiana innata a múltiples antimicrobianos; como ser penicilinas de espectro restringido; cefalosporinas de 1ª y 2ª generación, trimetoprim y sulfonamidas para *Pseudomonas* y -lactámicos; aminoglicosidos y otros para *Acinetobacter*, de tal manera que se pueda sugerir nuevos antimicrobianos que han demostrado gran efectividad.

Es importante el manejo adecuado de los antimicrobianos ya que esto no solo evitara el incremento de resistencia de los microorganismos hacia los antimicrobianos, sino que también nos permitirá dar un tratamiento correcto y evitar un gasto innecesario para los pacientes; con antimicrobianos cuya resistencia ya este establecida.

II. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar el perfil de sensibilidad a los antimicrobianos de microorganismos no fermentadores frecuentemente aislados en muestras clínicas de pacientes que acuden al Servicio de Bacteriología del Hospital Obrero N° 1 de la ciudad de La Paz durante la gestión 2006 al 2007.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de los microorganismos según género y servicio.
- Establecer la sensibilidad a los antimicrobianos disponibles en nuestro medio.
- Determinar la frecuencia de los microorganismos en pacientes internados y ambulantes.

III. MARCO TEORICO

INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS

3.1.1 Introducción

Las infecciones intrahospitalarias (IIH) o nosocomiales son procesos infecciosos generales o localizados en determinados órganos o regiones anatómicas adquiridas durante la permanencia o concurrencia de un enfermo al hospital. Están incluidas infecciones cuyos agentes causales podrían ser considerados de origen exógeno (microbiota hospitalaria) o endógeno (microbiota comensal del hospedero).³

Quedan descartadas aquellas cuyo comienzo antecedió al ingreso o durante el período de incubación, puede determinarse que la infección fue adquirida fuera del establecimiento.¹ En muchos casos, especialmente de permanencia breve en el hospital, los síntomas aparecen después del alta. Esta definición no establece límites cuantitativos para catalogar el proceso. La infección de uno o dos puntos de una herida quirúrgica tiene igual significación y riesgo que una infección generalizada o extendida a cualquier órgano o sistema (absceso de la pared, infección respiratoria, cutánea, digestiva o urinaria, entre otras).²

3.1.2 Agentes etiológicos

Los agentes causales de las IIH pueden ser de origen exógeno, endógeno o exoendógeno con respecto al enfermo. En este último caso la microbiota proveniente del exterior coloniza al paciente y reemplaza posteriormente en forma transitoria su microbiota comensal.⁵ Las bacterias son los agentes causales más frecuentes de IIH y alguna de ellas posee ciertas características fisiológicas que les permiten multiplicarse y sobrevivir en ambientes o reservorios inertes.⁷

Por ejemplo:

- La capacidad de multiplicación de bacilos Gram. negativos en reservorios húmedos (*Pseudomonas aeruginosa*, en agua destilada; *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter* en soluciones glucosadas).
- La sobrevivencia en soluciones desinfectantes (*Pseudomonas* y *Serratia marcescens*).
- La supervivencia y multiplicación de especies del género *Candida* en soluciones utilizadas en hiperalimentación parenteral.

A lo anterior debe agregarse la emergencia de bacterias con resistencia múltiple favorecida por el uso masivo de antimicrobianos en la práctica clínica, que origina una selección de cepas resistentes que se pueden diseminar en el hospital.¹⁰

3.1.3 Factores condicionantes de IIH

En el ambiente hospitalario, existen factores predisponentes, que favorecen el desarrollo de IIH; como ser:

- a) Pacientes con mayor o menor compromiso de su respuesta inmune, que ingresan para ser sometidos a diferentes tipos de procedimientos.
- b) Permanencia en salas comunes, de pacientes infectados con no infectados. Estos últimos, constituyen grupo de riesgo para adquirir infecciones, por ejemplo, pacientes con heridas por traumatismo, quemaduras u otras intervenciones.
- c) Coexistencia de pacientes infectados con pacientes que presentan un déficit inmunitario, tales como los ancianos, prematuros, lactantes, desnutridos, convalecientes de enfermedades graves.

Entre los factores condicionantes de IIH, tienen un rol fundamental los procedimientos invasivos realizados con fines de diagnóstico o terapéutico, si ellos se

realizan sin cumplir con las normas establecidas, Ej. Cirugía, respiradores, nebulizadores.¹¹

3.1.4 Microorganismos aislados más frecuentemente en IIH

A continuación se presenta una lista de las bacterias aisladas con mayor frecuencia en IIH.

- *Staphylococcus aureus*
- *Escherichia coli*
- *Enterobacter* spp
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Staphylococcus coagulasa* (-)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Proteus* spp.

3.2 PSEUDOMONAS

3.2.1 Introducción

De las numerosas especies de ***Pseudomonas*** descritas sólo unas pocas tienen importancia en patología humana. ***Pseudomonas mallei*** y ***P. pseudomallei*** causan enfermedad severa en el hombre pero se aíslan raramente en el Hemisferio Occidental.¹² Por otra parte ***P. cepacia*** es un oportunista poco frecuentemente asociado con enfermedad en el hombre. Nos referiremos en particular a la especie ***Pseudomonas aeruginosa*** por su frecuencia en patología humana y estar mejor estudiada que otros. Es un microorganismo versátil, ampliamente distribuido en el suelo, agua, plantas e intestino de animales. Puede causar enfermedad en el hombre, ciertos animales, plantas e insectos.¹³ El agua contaminada puede ser una fuente de infección para el hombre.

Es susceptible a la desecación, pero sus habilidades metabólicas le permiten sobrevivir y multiplicarse en líquidos y ambientes húmedos de los hospitales. Sus requerimientos nutricionales son variados, se ha aislado *P. aeruginosa* de aguas termales, e incluso de soluciones desinfectantes en el hospital.⁵

Las infecciones humanas están la mayoría restringidas a los pacientes hospitalizados que adquieren el microorganismo de fuentes ambientales (infección exógena) por contacto con vectores humanos o inanimados. *P. aeruginosa* desarrolla bien en medios simples, utilizándose para su aislamiento los medios de cultivo de uso corriente en el laboratorio clínico.

La identificación de cepas de *P. aeruginosa* típicamente productoras de pigmento no es difícil, pero las cepas no pigmentadas pueden presentar un problema. La mayoría se identifican por la producción de un pigmento, piocianina, soluble en agua, azul, no fluorescente. *P. aeruginosa* produce además otro pigmento, pioverdina, soluble en agua, verde-amarillento, fluorescente; otras especies del género *Pseudomonas* también producen pioverdina. Otros pigmentos, menos frecuentes pueden ser producidos por *P. aeruginosa*.¹⁶

La morfología colonial y el olor frutado de aminoacetofenona son elementos de una identificación sencilla, y aunque existen caracteres de identificación confirmatorios, son de uso poco corriente. Son bacilos Gram negativos, rectos o ligeramente curvos, móviles, con un solo flagelo polar. Oxidasa y catalasa positivas, aerobias estrictas, no fermentan glucosa, utilizan diversos azúcares oxidativamente con producción de ácido. Uno de los caracteres más constantes es su capacidad de desarrollar a 42°C. Producen varias enzimas, proteasas, lipasas, lecitinasas.¹⁸

3.2.2 Estructura y fisiología

Las *pseudomonas* son bacilos gramnegativos móviles rectos o ligeramente curvados que suelen disponerse en parejas. Estos microorganismos no son

fermentadores y utilizan los hidratos de carbono a través del metabolismo respiratorio en el que el oxígeno actúa como aceptor terminal de electrones.

Aunque se definen como aerobios estrictos, pueden crecer de forma anaerobia utilizando nitrato o arginina como aceptor terminal de electrones. La presencia de citocromo oxidasa (detectada por medio de una prueba rápida de 5 minutos) en las especies de *Pseudomonas* se utiliza para distinguirlas de las enterobacterias. Algunas *pseudomonas* adquieren un aspecto mucoso como consecuencia de la abundancia de polisacáridos capsulares; estas cepas son especialmente frecuentes en los pacientes con fibrosis quística. Algunas producen pigmentos difusibles (p. ej., piocianina (azul), fluoresceína (amarillo), piorrubina (marrón)).²⁵

Aunque el género estuvo formado en otros tiempos por un gran número de especies, la mayoría de ellas se ha reclasificado en otros géneros. Este género se compone actualmente de unas 10 especies que se han aislado a partir de muestras clínicas así como numerosas especies que se desarrollan en la naturaleza.

3.2.3 Patogenia

Las defensas inespecíficas del huésped son en general suficientes para prevenir la infección por *P. aeruginosa*, pero brechas en esta barrera permiten a *P. aeruginosa* invadir y causar infecciones de diversa gravedad. Producen el 10% de las infecciones nosocomiales, infectan heridas y quemaduras y causan infecciones pulmonares, sobre todo neumonía nosocomial e infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística.

La fibrosis quística es una enfermedad genética asociada a un defecto en la secreción de Cloro, caracterizada por la producción de mucina con una alteración de su composición iónica, inusualmente espesa. Esto lleva a una menor eficiencia de la mucina para limpiar las bacterias del pulmón y las vías aéreas y puede impedir el movimiento de las células fagocíticas.²²

Estos hechos explican la susceptibilidad de los pacientes con fibrosis quística a la colonización con *P. aeruginosa*. Si los enfermos son tratados los síntomas pueden desaparecer pero las bacterias permanecen, presentando infecciones recurrentes.

Las condiciones del paciente se ven agravadas con la infección a *P. aeruginosa* por las dificultades terapéuticas que se plantean debido a su alta resistencia a los antimicrobianos.

3.2.4 Factores de virulencia

P. aeruginosa posee los mismos tipos de factores de virulencia que otras bacterias capaces de causar enfermedad en el hombre inmunocompetente.

Pero algo interesante es qué *P. aeruginosa* no es un patógeno franco y es sólo capaz de producir infecciones oportunistas? Es probable que *P. aeruginosa* sea ineficiente en su habilidad para llevar a cabo los primeros pasos de la infección; puede colonizar pero no invadir piel y mucosas sanas y tampoco dar infecciones persistentes con producción concomitante de factores tóxicos que dañen los tejidos del huésped.¹⁸

Adhesinas. Produce dos tipos de adhesinas proteicas, pili y adhesinas no pili. Los pili son pili tipo 4 similares a los de *N. gonorrhoeae* y se parecen también a los pili Tcp de *V. cholerae*. Permiten a la bacteria adherirse a las células epiteliales, preferentemente a receptores asialo-GM1. *P. aeruginosa* produce una neuraminidasa que saca los residuos de ácido siálico de GM1, creando sitios de unión para la pilina. Por otra parte, *P. aeruginosa* es capaz de unirse a la mucina y lo hace por medio de las adhesinas no pili. Además del gen que codifica para la proteína estructural del pili otros genes codifican proteínas ensambladoras y reguladoras.¹⁹

Exoenzima S. Es una enzima excretada que puede actuar como exotoxina. Tiene actividad de ADP ribosilación como otras toxinas, pero aplicada en forma exógena no daña las células del huésped. Al igual que la toxina colérica intervienen proteínas de las

células del huésped en la activación de la toxina para lograr su máxima actividad. Se sostiene que actuaría dificultando la acción de los fagocitos lo que facilitaría la sobrevivencia de *P. aeruginosa* en el torrente sanguíneo y órganos.

En el pulmón actuaría inhibiendo la muerte intrafagocítica de las bacterias y promoviendo la infiltración fagocítica en el área. También puede presentar efecto tóxico directo en los pulmones.

Exotoxina A. Esta exotoxina tiene el mismo mecanismo que la toxina diftérica. Es una toxina A-B con tres unidades funcionales:

- Dominio R (región de unión al receptor celular),
- Dominio T (región que media la translocación de la porción enzimática al interior de la célula),
- Dominio C (región catalítica).

Los dominios R y T se localizan en la cadena B y el dominio C en la cadena A. La cadena A es enzimáticamente activa por ADP ribosilación del factor de elongación 2 (EF-2) de la síntesis proteica, que lo vuelve inactivo. Su receptor es una glicoproteína de las células del hospedero. La mayoría de los aislamientos clínicos la producen, y actuaría produciendo daño en los tejidos y disminuyendo la actividad de los fagocitos.

Elastasas. Elastina es el 30% de las proteínas del tejido pulmonar. Está también presente en la pared de los vasos sanguíneos. Es responsable de las propiedades elásticas de estos órganos que se expanden y contraen. *P. aeruginosa* tiene actividad elastolítica, produce dos enzimas que actuarían concertadamente: **LasA** y **LasB**. LasA actuaría clivando la elastina y permitiendo la acción de LasB, que es una zinc metaloproteasa, uno de cuyos substratos es la elastina.¹⁸

Estas enzimas actuarían en las etapas tempranas de la enfermedad, por daño directo de los tejidos pero no en infecciones crónicas, debido a la presencia de

anticuerpos antielastasas. También pueden intervenir degradando componentes del complemento e inhibidores de B1 proteinasa (inhibe el daño de los tejidos por las proteasas de los polimorfonucleares (PMNs)).

En las infecciones crónicas, altos niveles de anticuerpos producidos pueden llevar a la formación de complejos inmunes y su depósito en el pulmón activar complemento y atraer PMNs. Los PMNs producen su propia elastasa, más potente que LasA-LasB. Pequeñas cantidades de LasA pueden facilitar la degradación de la elastina pulmonar causada por la elastasa de los PMNs.¹⁴

| TABLA 1. Factores de Virulencia de <i>Pseudomona aeruginosa</i> | |
|---|---|
| Factor de Virulencia | Efectos |
| Componentes estructurales | |
| Cápsula | Exopolisacárido mucoide; adhesina; inhibe la acción bactericida de los antibióticos (aminoglucósidos); suprime la actividad de los neutrófilos y de los linfocitos |
| <i>Pili</i> | Adhesina |
| Lipopolisacárido (LPS) | Actividad endotoxina |
| Piocianina | Altera la función ciliar; incrementa la liberación de IL-8, la cual estimula la respuesta Inflamatoria; media en el daño tisular con la producción de radicales de oxígeno tóxicos (p. ej., peróxido de hidrógeno, superóxido, radicales hidroxilo) |
| Toxinas y enzimas | |
| ExotoxinaA | Inhibidor de la síntesis de proteínas; produce daño tisular (p. ej., piel, córnea); inmunosupresor |
| Exotoxina S | Inhibidor de la síntesis de proteínas; inmunosupresor |
| Citotoxina (leucocidina) | Citotóxica para las membranas eucariotas (p. ej., altera la función leucocitaria, produce lesiones en el lecho microvascular del pulmón) |
| Elastasa | Destrucción de los tejidos que contienen elastina (p. ej., vasos sanguíneos, tejido pulmonar, piel), colágeno, inmunoglobulinas y factores del complemento |
| Proteasa alcalina | Destrucción tisular; Inactivación del interferón y del factor de necrosis tumoral α |
| Fosfolipasa C | Hemolisina termolábil; media en el daño tisular; estimula la respuesta inflamatoria |
| Ramnolípido | Hemolisina termoestable; altera los tejidos que contienen lecitina; inhibe la actividad ciliar del pulmón |
| Resistencia a antibióticos | Dificulta el tratamiento antimicrobiano |
| IL-8, interleucina 8; INF, interferón; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa. | |

Otras enzimas extracelulares. Produce varias enzimas además de las mencionadas. Una lipasa alcalina y dos fosfolipasas, no bien estudiadas.

Por otra parte, piocianina puede funcionar como factor de virulencia. Puede dañar el tejido endotelial *in vitro*, lo que sugiere una acción *in vivo*. Un atributo de virulencia muy

interesante es la producción de alginato. Es un polímero de ácido manurónico y gulurónico que forma un gel viscoso alrededor de la bacteria. Las colonias que lo producen tienen aspecto mucoso. Para las bacterias marinas esto es un atributo importante para su supervivencia. *P. aeruginosa* ha adaptado esto a su supervivencia en el pulmón. En medios de cultivo ricos pierde esta propiedad.⁷

Esta capa que rodea a la bacteria y a las colonias de bacterias en el pulmón puede actuar como adhesina y probablemente previene la ingestión fagocítica de la bacteria. Los genes que intervienen en su codificación están agrupados en un sector del cromosoma y organizados en un operón, poseen un sistema de regulación extremadamente complejo. El LPS también varía durante la transición mucoso-no mucoso. En cepas no mucositas el antígeno O del LPS tiene cadenas largas y carga negativa mientras que las cepas mucositas tienen cadenas más cortas y una composición de azúcares que lo hacen mucho más neutro; esto sería importante en la alta resistencia a algunos antibióticos que presenta *P. aeruginosa*, situación problemática en pacientes internados, pero dramática en los pacientes con fibrosis quística, que muchas veces presentan infecciones por *P. aeruginosa* resistente a todos los antibióticos disponibles.⁷

3.2.5 Epidemiología

Las *Pseudomonas* son patógenos oportunistas presentes en una gran variedad de ambientes. La capacidad para aislar a estos microorganismos de las superficies húmedas puede verse limitada solamente por los esfuerzos para detectar los microorganismos. *Pseudomonas* tienen unos requerimientos nutricionales mínimos, pueden tolerar un amplio intervalo de temperatura (4 °C-42 °C) y son resistentes a muchos antibióticos y desinfectantes. De hecho, la recuperación de *Pseudomonas* a partir del ambiente (p. ej., un lavamanos o el suelo de un hospital) tiene un escaso significado a no ser que existan indicios epidemiológicos de que el lugar contaminado sea un reservorio de la infección.¹⁶

Además, el aislamiento de *Pseudomonas* en un paciente hospitalizado constituye un motivo de preocupación, pero normalmente no justifica la intervención terapéutica, a no ser que existan indicios de enfermedad. La recuperación de *Pseudomonas*, particularmente de especies diferentes a *P. aeruginosa*, a partir de una muestra clínica puede representar una mera colonización del paciente o bien suponer una contaminación ambiental de la muestra durante su obtención o procesamiento en el laboratorio.

3.2.6 Enfermedades Clínicas

3.2.6.1 Infecciones pulmonares

Las infecciones de las vías respiratorias inferiores por *P. aeruginosa* pueden variar en gravedad desde una colonización asintomática o una **traqueobronquitis** benigna hasta una **bronconeumonía necrosante** grave. La colonización se da en pacientes con fibrosis quística, los aquejados de otras enfermedades pulmonares crónicas, y en neutropénicos. Las infecciones en los primeros se han asociado a la exacerbación de la entidad de base, así como con procesos pulmonares invasivos.²³

Las cepas mucoides son las que se suelen aislar en las muestras de estos pacientes, y son difíciles de erradicar con tratamiento antibiótico.

Las circunstancias que predisponen a los pacientes inmunodeprimidos a contraer infecciones por *Pseudomonas* son:

- El tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro que alteran la población bacteriana protectora normal, y
- El uso de respiradores, que pueden introducir el microorganismo en las vías respiratorias inferiores.

La enfermedad invasiva en esta población se caracteriza por una bronconeumonía bilateral difusa con la formación de microabscesos y la necrosis de los tejidos. La tasa de mortalidad es tan elevada como el 70%.

3.2.6.2 Infecciones cutáneas primarias

P. aeruginosa puede producir varias infecciones cutáneas. Las infecciones mejor conocidas son las **infecciones de las quemaduras**. La colonización de una quemadura, seguida de un daño vascular localizado, necrosis tisular y finalmente bacteriemia, es frecuente en los pacientes con quemaduras graves.

La superficie húmeda de la quemadura y la falta de respuesta de los neutrófilos a la invasión tisular predisponen a los pacientes a adquirir estas infecciones²². El tratamiento de las heridas con cremas de antibióticos tópicos sólo ha obtenido un éxito limitado en el control de estas infecciones.

3.2.6.3 Infecciones del aparato urinario

La infección del aparato urinario aparece principalmente en los pacientes con sondas urinarias de larga duración. Generalmente estos pacientes reciben múltiples pautas de antibióticos, lo que tiende a seleccionar cepas más resistentes de bacterias como *Pseudomonas*.

3.2.6.3 Infecciones del oído

Con frecuencia, la **otitis externa** se debe a la infección por *P. aeruginosa*, siendo la natación un importante factor de riesgo (**«oído de nadador»**). Esta infección localizada se puede tratar con antibióticos tópicos y con agentes que favorezcan la desecación.³

La **otitis externa maligna** es una forma de enfermedad que se observa fundamentalmente en los diabéticos y en los ancianos. Puede invadir los tejidos

subyacentes, producir daño en los pares craneales y en los huesos y poner en riesgo la vida. Estos últimos pacientes requieren un tratamiento agresivo antimicrobiano y quirúrgico. *P. aeruginosa* se asocia también a la **otitis inedia crónica**.

3.2.6.4 Infecciones oculares

Las infecciones oculares tienen lugar con posterioridad a un traumatismo inicial en la córnea (p. ej., abrasión por lentes de contacto, arañazo de la superficie ocular) y la posterior exposición a *P. aeruginosa* en el agua contaminada. Se producen **úlceras corneales** que pueden progresar a una enfermedad con riesgo de pérdida del ojo a no ser que se instaure un tratamiento precoz.³

3.2.6.5 Bacteriemia y endocarditis

La bacteriemia por *P. aeruginosa* es clínicamente indistinguible de la que producen otras bacterias gramnegativas. Sin embargo, la tasa de mortalidad de los pacientes afectados es mayor en la bacteriemia por *P. aeruginosa* debido a lo siguiente:

- La predilección de este microorganismo por los pacientes inmunodeprimidos.
- La virulencia inherente de *P. aeruginosa*.

La bacteriemia afecta con una frecuencia mayor en los pacientes con neutropenia, diabetes mellitus, quemaduras extensas y neoplasias hematológicas. La mayor parte de las bacteriemias se originan en infecciones de las vías respiratorias inferiores, el aparato urinario, la piel y las partes blandas (principalmente las infecciones de quemaduras). Aunque únicamente se observan en una minoría de pacientes aquejados de bacteriemia, se pueden producir unas lesiones cutáneas características (**ectima gangrenoso**).

Las lesiones se manifiestan con vesículas eritematosas que se tornan hemorrágicas, necróticas y ulceradas. El examen microscópico de estas lesiones revela

la presencia de numerosos microorganismos y de destrucción vascular (lo que explica la naturaleza hemorrágica de las lesiones), así como ausencia de neutrófilos, como se esperaría en los pacientes neutropénicos.¹⁰

La **endocarditis** por *Pseudomonas* se registra principalmente en adictos a drogas por vía parenteral. Estos pacientes adquieren la infección a través de los instrumentos empleados para preparar la droga, los cuales están contaminados con microorganismos que se transmiten a través del agua. La válvula tricúspide se ve a menudo afectada, y la infección se asocia a una evolución crónica, si bien su pronóstico es más favorable que en los pacientes que tienen infecciones de las válvulas aórtica o mitral.

3.2.6.6 Otras infecciones

P. aeruginosa produce también otras infecciones, como son aquellas que se localizan en el aparato digestivo, en el sistema nervioso central y en el sistema musculoesquelético. Las condiciones de base necesarias para la mayoría de estas infecciones son:

- La presencia del microorganismo en un reservorio húmedo.
- La elusión o eliminación de las defensas del organismo anfitrión (p. ej., traumatismo cutáneo, eliminación de la flora microbiana normal como consecuencia de la administración de antibióticos, neutropenia).

3.2.7 Identificación

3.2.7.1 Cultivo

Debido a que *Pseudomonas* tienen unos requerimientos nutricionales sencillos, pueden crecer fácilmente en los medios comunes de aislamiento, como el agar sangre. Necesitan una incubación aerobia (a no ser que se disponga de nitrato), por lo que su

crecimiento en el caldo se restringe generalmente a la interfase caldo-aire, en la que la concentración oxigénica es máxima.¹⁰

La morfología de las colonias (p. ej., tamaño de la colonia, actividad hemolítica, pigmentación, olor y los resultados de una selección de pruebas bioquímicas rápidas (p. ej., reacción positiva de la oxidasa) bastan para la identificación preliminar de las cepas. Por ejemplo, *P. aeruginosa* crece rápidamente y forma colonias planas con bordes que se van extendiendo, una pigmentación verde relacionada con la síntesis de piocianina azul y fluoresceína amarilla, y un olor dulce característico semejante al de las uvas. Aunque la identificación definitiva de *P. aeruginosa* es relativamente sencilla, se necesita una amplia batería de pruebas fisiológicas para identificar a otras especies del género *Pseudomonas*.¹¹

3.2.7 Tratamiento, prevención y control

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones por *Pseudomonas* es frustrante, debido a los siguientes motivos:

- Las bacterias suelen presentar resistencia a la mayoría de los antibióticos
- El paciente infectado, con las defensas alteradas, es incapaz de potenciar la actividad antibiótica.

Incluso los microorganismos sensibles se pueden volver resistentes durante el tratamiento al inducir la formación de enzimas que inactivan los antibióticos (β-lactamasas) o la mutación de genes que codifican la porinas de la membrana externa, o bien a través de transferencia de la resistencia mediada por plásmidos de una bacteria resistente a otro sensible.

Además, algunos grupos de antibióticos carecen de eficacia en algunos sitios de infección (p. ej., los aminoglucósidos poseen una escasa actividad en el ambiente ácido de un absceso).⁵

Se necesita generalmente una combinación de antibióticos para el éxito en el tratamiento de los pacientes con infecciones graves. La administración de gammaglobulina hiperinmune y de transfusiones de neutrófilos para aumentar la función inmunitaria alterada pueden ser beneficiosas en algunos pacientes seleccionados que tienen infecciones.

Los intentos para eliminar a *Pseudomonas* de los hospitales son inútiles en la práctica, dada la presencia ubicua de los microorganismos en los depósitos de agua. Las prácticas eficaces para el control de la infección se deben centrar en prevenir la contaminación de los equipos estériles, como los de terapia respiratoria o las máquinas de diálisis, y la contaminación cruzada de los pacientes por el personal sanitario.

También se debe evitar el uso inadecuado de los antibióticos de amplio espectro, debido a que este uso puede suprimir la flora microbiana normal y permitir el crecimiento excesivo de *Pseudomonas*.⁶

3.3 ACINETOBACTER

3.3.1 Introducción

Las bacterias que constituyen este género fueron descritas a comienzos del siglo XX. Sin embargo, su importancia como patógenos oportunistas no fue establecida hasta bien avanzada la segunda mitad del siglo pasado y en directa relación a las modernas técnicas de control de infecciones. La taxonomía del género *Acinetobacter* ha sido confusa, así Juni (1984) definió una sola especie para este género, *Acinetobacter calcoaceticus* con dos subespecies (var. *anitratus* y var. *lwoffii*). Sin embargo, posteriormente mediante técnicas de hibridación ADN/ADN, se han descrito al menos 19 especies genómicas o “genoespecies”, siete de las cuales cuentan con un nombre vernacular, permaneciendo el resto sólo con una identificación numeral.¹⁵

Los grupos fenotípicamente diferentes y los grupos de homología de ADN definidos hasta ahora, dejan de manifiesto la diversidad del género *Acinetobacter* y confirman la insuficiencia de los criterios taxonómicos anteriores a las proposiciones de Bouvet y Grimont (1987). Las genoespecies descritas actualmente, presentan aproximadamente un 70% de homología de ADN, pudiendo en muchas oportunidades ser identificadas por medio de pruebas bioquímicas y crecimiento a diferentes temperaturas; a su vez dentro de estas genoespecies, el denominado “complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*” puede ser subdividido en biotipos, de acuerdo a sus propiedades de asimilación de fuentes de carbono. 7

Actualmente, no existe un esquema de clasificación aceptado en forma unánime para el género *Acinetobacter*. Se suelen utilizar la fagotipificación, biotipificación, ribotipificación, análisis de los perfiles de proteínas de membrana externa y los patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos.

Sin embargo, la posibilidad de realizar pruebas bioquímicas en comparación con técnicas de biología molecular permite un primer y adecuado sistema de identificación de cepas de *Acinetobacter*.

3.3.2 Características del Agente

Característicamente, las bacterias de este género son cocobacilos Gram negativos (particularmente durante la fase estacionaria de crecimiento), no productores de oxidasa, no fermentadores, ubicuos en el ambiente y en el medio hospitalario. A nivel nosocomial, son patógenos de particular importancia en unidades de cuidados intensivos. Los cuadros clínicos, donde con mayor frecuencia se aíslan bacterias de este género, son infecciones de heridas (incluyendo heridas quirúrgicas, escaras y úlceras). Sin embargo, las neumonías y/o bacteremias producidas por cepas de *Acinetobacter* son de particular frecuencia y gravedad en nuestro medio hospitalario, particularmente porque se producen en pacientes críticos con severos cuadros de base y también por la multiresistencia de estas bacterias²³

3.3.3 Patogenia

Debe destacarse que las bacterias de este género son patógenos oportunistas y que sólo producirán complicaciones infecciosas en aquellos pacientes que presentan alteraciones en sus mecanismos normales de defensa. Destacan por su frecuencia en nuestro medio, aquellos pacientes críticos, sometidos a ventilación mecánica, en los que la condición clínica basal (patología de base y morbilidad), asociada a la supresión de los mecanismos habituales de defensa de la vía aérea por la intubación endotraqueal, facilitan el desarrollo de infecciones producidas por *Acinetobacter*.¹⁰

Una vez establecida su condición de patógeno oportunista, deben mencionarse como factores de virulencia coadyuvantes:

- Cápsula, presente en muchas cepas, puede inhibir la fagocitosis y se ha especulado que predispone a la infección por bacterias de este género, a personas con deficiencias selectivas del complemento.
- Lipopolisacárido, que comparte las características de potencial endotoxigénico al igual que el presente en otros bacilos Gram negativos.
- Producción de sustancia extracelular que permite explicar, al menos en parte, propiedades de adherencia a materiales biomédicos y formación de biopelículas.

Finalmente, deben mencionarse los factores que permiten la sobrevivencia de este microorganismo en el ambiente hospitalario, como la producción de bacteriocinas y la resistencia a las condiciones de sequedad.

3.3.4.1 Clínica

3.3.4.2 Infecciones de heridas

Incluyendo heridas quirúrgicas, úlceras (isquémicas, de decúbito, traumáticas), quemaduras y escaras. En este contexto debe enfatizarse que el uso inapropiado de antimicrobianos en tejidos con escasa vascularización, sólo favorecerá las condiciones

para el desarrollo de resistencia a los escasos antimicrobianos, todavía útiles para el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias de este género.⁷

3.3.4.3 Neumonía

En nuestro medio, *Acinetobacter* es uno de los principales agentes etiológicos de las neumonías nosocomiales y en particular de aquellas asociadas a ventilación mecánica. Dado su frecuente aislamiento de muestras obtenidas de la vía aérea, en pacientes sometidos a intubación endotraqueal o a traqueostomía, es difícil en muchas oportunidades poder determinar si el aislamiento corresponde a una “colonización” o si efectivamente está jugando un rol patogénico.

A este respecto, las técnicas como el lavado broncoalveolar, con recuento bacteriano cuantitativo, la ausencia de otros patógenos y/o la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria, permiten en el contexto clínico particular del paciente, muchas veces poder inferir sobre el rol patogénico de *Acinetobacter*. Por otra parte su importancia en nuestro medio, como agente etiológico de infecciones respiratorias bajas, adquiridas en la comunidad es mínima, encontrándose fundamentalmente en pacientes con enfermedad pulmonar de base y/o antecedentes de hospitalización reciente.⁶

3.3.4.4 Bacteremia

Por definición este tipo de infecciones son diseminadas y graves, en particular las producidas por bacterias de este género. Este tipo de infecciones tiene una elevada mortalidad; no sólo por la delicada condición médica de base de los enfermos que presentan estas infecciones, sino también porque muchas veces la presentación clínica del cuadro puede ser poco evidente, por lo que el diagnóstico y el tratamiento respectivo puede ser iniciado tardíamente.¹⁹

3.3.4 Epidemiología

Estudios realizados en nuestro país demuestran un aumento significativo de los aislamientos intrahospitalarios de cepas de *Acinetobacter*, siendo *A. baumannii*, la especie (“genoespecie”) más importante. En los años 1988 y 1989, se demostró un incremento global de su aislamiento en infecciones intrahospitalarias de 3,9% a 5,1%. Más aún, si se considera su resistencia a los agentes antimicrobianos, *A. baumannii* es el tercer bacilo Gram negativo multiresistente aislado en infecciones nosocomiales en nuestro país (Zemelman y col. 1993). Interesantemente, existen diferencias geográficas en los aislamientos de diferentes biotipos de *A. baumannii*; en nuestro país los biotipos 9 y 8 son los más frecuentemente aislados en infecciones nosocomiales con frecuencias de 57 y 24%, respectivamente (Domínguez y col. 1995). Más aún, también se ha establecido que los diferentes biotipos presentan distintos patrones de resistencia.

En nuestro medio los biotipos más frecuentemente aislados (9 y 8) son también los que presentan patrones de resistencia más amplios que incluyen cefalosporinas, aminoglicósidos y quinolonas; mientras que las bacterias pertenecientes al biotipo 6 exhiben un perfil de resistencia menos amplio (Bello y col. 1997).¹⁸

Las localizaciones más frecuentes de las infecciones intrahospitalarias causadas por *A. baumannii* son respiratorias y bacterémicas en UCI; heridas operatorias en cirugía; respiratorias, tracto urinario, escaras en Medicina Interna y en líquido cefalorraquídeo (LCR) produciendo ventriculitis en unidades neuroquirúrgicas.

Nuevamente, debe destacarse que *Acinetobacter* es un patógeno oportunista, por lo que su aislamiento se realiza fundamentalmente en pacientes con severas y debilitantes enfermedades de base, sometidos a múltiples instrumentaciones, hospitalizaciones prolongadas y terapias antimicrobianas de amplio espectro que habitualmente incluyen cefalosporinas de tercera generación. ¹⁷

En el medio ambiente nosocomial chileno, se han aislado bacterias de este género desde ventiladores mecánicos (especialmente desde los sistemas de humidificación), incubadoras, cánulas, catéteres y ambientes húmedos en general, pudiendo colonizar pacientes o personal en forma permanente o transitoria.⁵ Por otra parte las bacterias de este género se caracterizan por su multiresistencia a una amplia variedad de agentes antimicrobianos, particularmente a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, en gran medida por la producción de B-lactamasas cromosomales y/o por fenómenos de impermeabilidad (alteración en proteínas de membrana externa). Sin embargo, su amplio perfil de resistencia, incluye entre otros mecanismos: mutaciones cromosomales en *gyr A* y *gyr B* (resistencia a quinolonas); genes ubicados a nivel cromosomal que codifican la síntesis de enzimas inactivantes de aminoglicósidos y últimamente la descripción de carbapenemasas, enzimas, algunas de ellas descritas a nivel plasmídico, capaces de degradar moléculas como imipenem y meropenem.

Por lo anterior, muchos autores consideran a *Acinetobacter*, como un “reservorio hospitalario de genes de resistencia”⁴

3.3.6 Diagnostico

3.3.6.1 Examen directo

Mediante tinción de Gram se observan como cocobacilos Gram negativos, a veces como diplococos.

3.3.6.2 Cultivo

El desarrollo de las colonias de *Acinetobacter* habitualmente se evidencia a las 24 a 48 horas en medios habituales. La identificación se realiza por medio de pruebas bioquímicas. La prueba de oxidasa negativa para este género permite su diferenciación de las especies del género *Neisseria* y *Moraxella*.

3.3.7 Tratamiento

En nuestro medio, las alternativas terapéuticas para el tratamiento de las infecciones producidas por *Acinetobacter*, son las moléculas derivadas del grupo sulfonpenam, que clínicamente se utilizan como inhibidores de β -lactamasas (sulbactam y tazobactam), sin embargo, sobre bacterias de este género despliegan acción antimicrobiana. ⁵

En nuestro medio, estos inhibidores se encuentran asociados a otros β -lactámicos, constituyendo los β -lactámicos asociados a inhibidores; el más importante en el tratamiento de las infecciones producidas por *A. baumannii* es ampicilina-sulbactam. Sin embargo, la descripción progresiva de resistencia a estos agentes ha limitado en forma importante su utilidad clínica.

Así a comienzos de la década de los 90 la mayoría de los aislamientos chilenos de *A. baumannii* eran uniformemente susceptibles a ampicilina-sulbactam, en cambio a fines de esa década más del 50% de los aislamientos era resistente.

Por lo anterior, los antimicrobianos de elección en el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias de este género son los carbapenémicos, sin embargo, nuevamente la descripción creciente a nivel internacional de resistencia a estos agentes, empieza a limitar dramáticamente las alternativas de tratamiento de infecciones producidas por bacterias de este género. ⁴

La descripción de cepas con resistencia a estos agentes debe motivar su estudio para descartar o confirmar el aislamiento de cepas de *Acinetobacter* productoras de carbapenemasas.

3.4 Otras bacterias no Fermentadoras

3.4.1 Burkholdería

Cuatro especies que anteriormente se habían clasificado como *Pseudomonas* se han clasificado de nuevo como pertenecientes al género *Burkholdería*. Posteriormente se ha comprobado que *B. cepacia* engloba un conjunto de nueve especies. No obstante, debido a la gran similitud fenotípica de estas especies, el conjunto se denomina habitualmente complejo de *B. cepacia*. Este complejo y *B. pseudomallei* son importantes patógenos humanos; *Burkholdería gladioli* y *Burkholdería mallei* rara vez se asocian a enfermedad en el ser humano. Al igual que *P. aeruginosa*, el complejo de *B. cepacia* puede colonizar una gran variedad de superficies ambientales húmedas y se asocia con frecuencia a infecciones nosocomiales.¹¹

Las infecciones producidas por este microorganismo son las siguientes:

- Infecciones del aparato respiratorio en pacientes con fibrosis quística o con enfermedad granulomatosa crónica
- Septicemia, fundamentalmente en pacientes con catéteres intravasculares contaminados
- Otras infecciones oportunistas.

Si se exceptúa a las infecciones pulmonares, el complejo de *B. cepacia* tiene un nivel relativamente bajo de virulencia, y las infecciones por estos microorganismos no suelen producir la muerte. El complejo de *B. cepacia* es sensible a trimetoprim/sulfametoxazol. Aunque los microorganismos parecen ser sensibles *in vitro* a piperacilina, las cefalosporinas de amplio espectro y a ciprofloxacino, la respuesta clínica es generalmente mala.⁵

B. pseudomallei es un saprofito que se encuentra en la tierra, el agua y la vegetación. Es endémico en el sudeste asiático, India, África y Australia. El microorganismo produce infecciones oportunistas; sin embargo, esta infección (**melioidosis**) puede ocurrir en individuos previamente sanos como una infección

supurativa aguda o como una infección pulmonar crónica. La enfermedad puede ocurrir desde pocos días hasta muchos años después de la exposición. Por tanto, y aunque *B. pseudomallei* no se detecta en EE.UU., la enfermedad latente puede darse en personas residentes en EE.UU. que han viajado a las zonas endémicas.⁴

La melioidosis tiene manifestaciones muy variadas. La mayor parte de los sujetos expuestos a *B. pseudomallei* permanece **asintomática**. Sin embargo, en algunos pacientes se desarrolla una **enfermedad cutánea** supurativa y localizada, acompañada de linfadenitis regional, fiebre y malestar general. Esta forma de enfermedad se puede resolver sin problemas o progresar rápidamente a una septicemia devastadora.

La tercera forma de la infección es la **enfermedad pulmonar**, que varía en gravedad desde una bronquitis leve hasta una neumonía necrosante. Puede aparecer cavitación si no se inicia la terapia antimicrobiana adecuada.

B. pseudomallei se ha incluido en programas de armas biológicas, por lo que la investigación con este microorganismo se limita a laboratorios autorizados, y su recuperación en un paciente justifica una intervención por parte de las autoridades de salud pública.

El aislamiento de *B. pseudomallei* con fines diagnósticos se debe hacer con mucho cuidado porque el microorganismo es muy infeccioso. Para el tratamiento de las infecciones sistémicas se recomienda la combinación de trimetoprim/sulfametoxazol y cefalosporinas de amplio espectro.³

3.4.2 *Stenotrophomonas maltophilia*

S. maltophilia se clasificó originalmente en el género *Pseudomonas*, se incluyó después en el género *Xanthomonas* y a continuación se asignó al género

Stenotrophomonas. A pesar de la confusión creada por estos cambios taxonómicos, es bien conocida la importancia clínica de este patógeno oportunista.¹⁷

Es responsable de infecciones en pacientes debilitados con alteraciones de los mecanismos de defensa. También, y debido a que *S. maltophilia* es resistente a los antibióticos β -lactámicos y aminoglucósidos que se usan con una mayor frecuencia, los pacientes que reciben una antibioterapia prolongada tienen un riesgo especial de adquirir infecciones por este microorganismo.

El espectro de infecciones nosocomiales por *S. maltophilia* incluye la bacteriemia, la neumonía, la meningitis, la infección de heridas. Hay indicios de que las epidemias hospitalarias relacionadas con este microorganismo contaminaban las soluciones desinfectantes, los equipos de terapia respiratoria y monitorización y las máquinas de hielo.⁴

El tratamiento antimicrobiano es complicado puesto que el microorganismo es resistente a los fármacos que se emplean, con una frecuencia mayor. La combinación trimetoprim sulfametoxazol es el agente más activo frente a esta especie; también es buena la actividad de cloranfenicol y de ceftacidima.¹⁹

3.4.2 Moraxella

Al igual que otros géneros que se han expuesto en este capítulo, el género *Moraxella* se ha reorganizado en función de los resultados del análisis de los ácidos nucleicos.

Aunque la clasificación de las especies pertenecientes a este género continúa cambiando, *M. catarrhalis* constituye el patógeno más importante. *M. catarrhalis* es un diplococo gram negativo oxidasa-positivo aerobio estricto. Este microorganismo representa una causa frecuente de bronquitis y de bronconeumonía (en ancianos y en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas), sinusitis y otitis. Estas dos últimas infecciones ocurren fundamentalmente en personas previamente sanas. La mayoría de

las cepas producen β -lactamasas, y son resistentes a penicilina; sin embargo, presentan una sensibilidad uniforme a la mayor parte de los restantes grupos de antibióticos, como las cefalosporinas, eritromicina, tetraciclina, trimetoprim/sulfametoxazol, y la combinación de las penicilinas con un inhibidor de la betalactamasa (p. ej., ácido clavulánico)⁴

Hay otras dos especies de *Moraxella* que colonizan al ser humano y que suelen reactivarse con cierta frecuencia: *Moraxella osloensis* y *Moraxella nonliquefaciens*. Ambas especies se encuentran en la superficie de la piel y en las membranas mucosas de la boca y del tracto genitourinario. Estas especies raras veces causan infecciones oportunistas.⁵

3.5 Resistencia Microbiana

La resistencia microbiológica se define como “una condición microbiológica caracterizada por la capacidad natural o adquirida, por parte de una cepa bacteriana de permanecer refractaria a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico”.⁴

La resistencia bacteriana obliga al desarrollo y utilización de nuevos antibacterianos que son mas costosos y a veces mas tóxicos que los utilizados habitualmente.

Cuando se lanza al mercado un fármaco antibacteriano, se define el espectro de microorganismos sobre los cuales es eficaz, pero luego ese patrón va cambiando a medida que la droga se va utilizando clínicamente, llegando en algunos casos a desuso.²⁵

IV. METODOLOGÍA

4.1 Tipo de Estudio

El estudio es de tipo descriptivo longitudinal y retrospectivo en la que se estima el perfil de sensibilidad antimicrobiana de las infecciones por bacilos Gram negativos aerobios no fermentadores en el periodo de 2 años.

4.2 Área de Investigación

El área de estudio fue el Laboratorio de Bacteriología del Hospital Obrero de la “Caja Nacional de Salud” que es uno de los principales centros hospitalarios del país y que atiende a trabajadores de instituciones públicas y privadas.

4.3 Universo y Muestra

Se tomo como universo las muestras clínicas derivadas al laboratorio con solicitud de cultivo y antibiograma durante el periodo de enero 2006 a diciembre del 2007. De todos los especímenes aislados 396 correspondían a bacilos Gram negativos aerobios no fermentadores siendo estas las unidades de observación u análisis.

4.4 Operalización de las Variables

| VARIABLE | TIPO | OPERACIONALIZACION | | INDICADOR |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--|---|--|
| | | ESCALA | DESCRIPCIÓN | |
| Edad | Cuantitativa Continua | [15-25> [25-35> [35-45> [45-55> [55-65> [65-75> > 75 | Según edad del paciente | Frecuencia absoluta Frecuencia relativa media |
| Sexo | Cualitativa nominal dicotómica | Masculino Femenino | Según el sexo biológico del paciente | Porcentaje de pacientes con infecciones por Pseudomona o Acinetobacter |
| Agente etiológico | Cualitativa nominal politémica | Microorganismo aislado | Según el agente etiológico identificado en la infección | Porcentaje según el tipo de muestra. |
| Muestra | Cualitativa nominal politémica | Tipo de muestra biológica | Según la muestra procesada | Porcentaje de la muestra según el microorganismo aislado. |
| Servicio | Cualitativa nominal politémica | Servicios solicitantes | Según el servicio donde esta interno el paciente. | Porcentaje del servicio según tipo de muestra, agente etiológico y perfil de susceptibilidad antimicrobiana. |
| Susceptibilidad a los antimicrobianos | Cualitativa | -Sensible -Resistente | Según el halo de inhibición | Porcentaje de sensibilidad al microorganismo. |

4.5 Técnicas y Procedimientos

4.5.1 Obtención de la Información

La información se obtuvo directamente de los resultados de los cultivos registrados a partir de las solicitudes de exámenes microbiológicos que fueron registrados diariamente en forma sistemática y continua en la base de datos pre-diseñada.

El instrumento que se utilizó para la recolección de los datos fue una “planilla de recolección de datos” diseñado en el paquete estadístico “Epi Info”, donde se registraron las variables de estudio para un análisis rápido de la información.

4.5.2 Procesamiento y Análisis

Una vez recolectados los datos estos fueron organizados y resumidos para el análisis estadístico y la elaboración de las medidas de resumen para variables cualitativas y cuantitativas.

4.5.3 Discusión y Síntesis

El análisis de todos los resultados es producto de una valoración de los indicadores y los procedimientos estadísticos aplicados. Siendo la presentación de resultados en forma textual, mediante cuadros estadísticos y gráficos.

V. RESULTADOS

A. Población en estudio

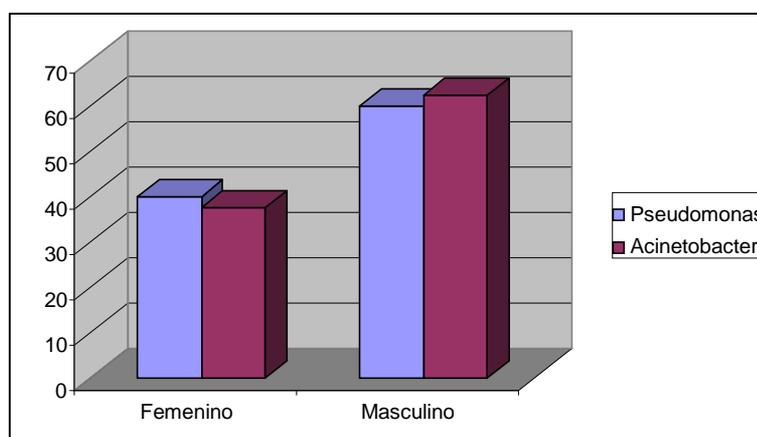
En el tiempo que duro el trabajo se procesaron 396 muestras positivas a BGNNF en los cuales se identificaron 56 (16,5%) pertenecientes a Pseudomonas y 340 (83,5%) para Acinetobacter teniendo una proporción de (6:1) Acinetobacter/Pseudomonas.

Con relación al género de la población se observó que el 62,1% de las muestras pertenecen al género masculino y el 37,9% al género femenino con una relación de casi (1:1) por microorganismo en cada caso.

Tabla 1 Distribución de BGNNF según género en muestras de pacientes del Hospital Obrero N° 1 durante las gestión 2006 al 2007

| DIAGNOSTICO MICROBIOLÓGICO | FEMENINO | MASCULINO | TOTAL |
|----------------------------|--------------|--------------|-------------|
| PSEUDOMONAS % | 22 40% | 33 60% | 55 100% |
| ACINETOBACTER % | 128 37.6% | 212 62.4% | 340 100% |
| TOTAL % | 150 37.9% | 245 62.1% | 395 100% |

Grafico 1 Distribución de BGNNF según género en muestras de pacientes del Hospital Obrero N° 1 durante las gestión 2006 al 2007



En relación con la edad se toma en cuenta la población a partir de los 15 a 75 años de edad con un intervalo de 10 años, donde la población mas afectada por *Pseudomonas* es de 65 a 75 años de edad con 32 (52%) casos positivos y para *Acinetobacter* de 55 a 75 años de edad con 250(74.4%) casos.

Grafico 2. Distribución de *Pseudomonas* según edad en muestras de pacientes del Hospital Obrero N°1 durante la gestión 2006 al 2007

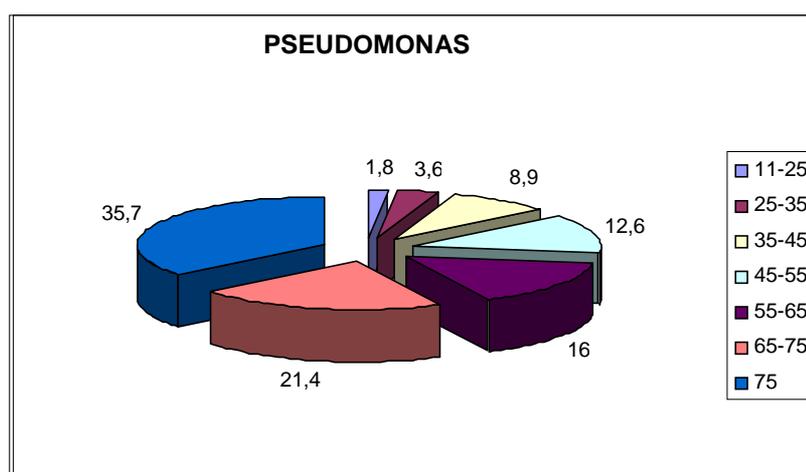
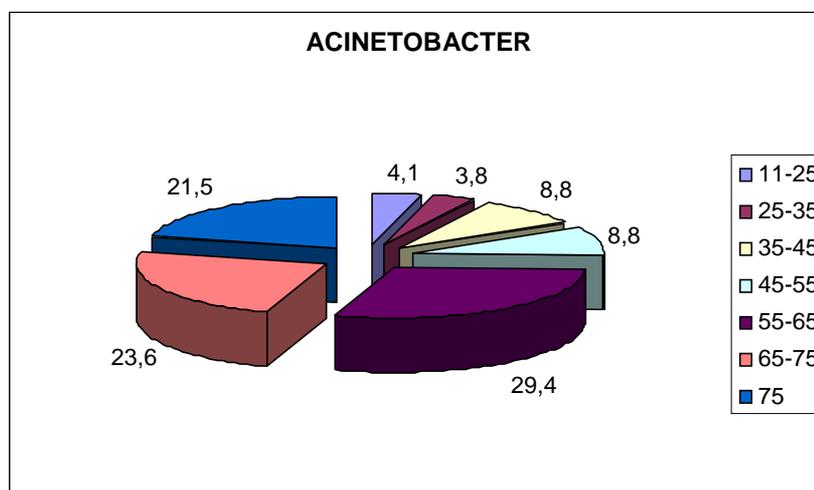


Grafico 3. Distribución de *Acinetobacter* según edad en muestras de pacientes del Hospital Obrero N°1 durante la gestión 2006 al 2007



Con respecto al servicio se observa que existe una mayor presencia de estos en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) con 177 casos para *Acinetobacter* y 12 casos para *Pseudomonas* esta última que también presente en Medicina Interna con 10 casos.

Tabla 2. Distribución de BGNNF como *Pseudomonas* y *Acinetobacter* según servicio en muestras de pacientes del Hospital Obrero N°1 de la ciudad de La Paz durante la gestión 2006 al 2007

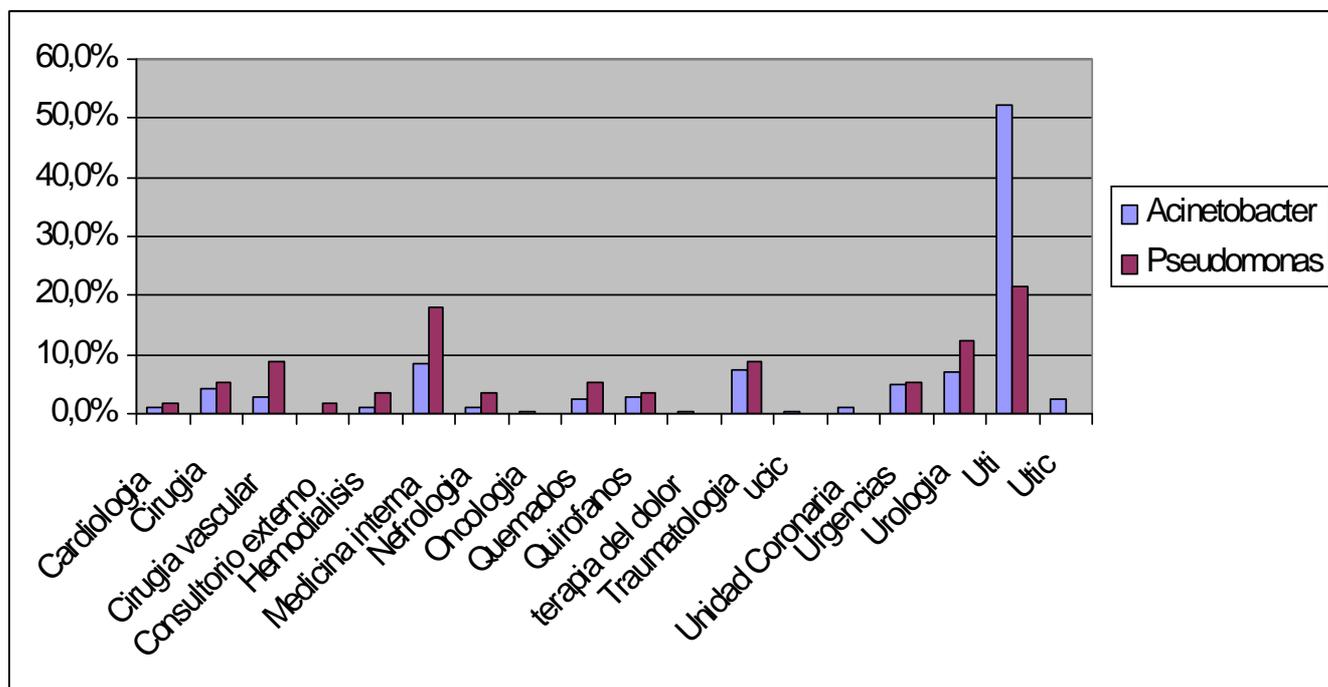
| SERVICIO | ACINETOBACTER % | PSEUDOMONAS % |
|---------------------|--------------------|------------------|
| CARDIOLOGÍA | 4 (1,2) | 1(1.8) |
| CIRUGIA | 15(4.4) | 3(5.4) |
| CIRUGÍA VASCULAR | 10(2.9) | 5(8.9) |
| CONSULTORIO EXTERNO | 0(0) | 1(1.8) |
| HEMODIALISIS | 3(0.9) | 2(3.6) |
| MEDICINA INTERNA | 29(8.5) | 10(17.9) |
| NEFROLOGÍA | 3(0.9) | 2(3.6) |
| ONCOLOGÍA | 1(0.3) | 0(0) |
| QUEMADOS | 9(2.6) | 3(5.4) |
| QUIROFANOS | 10(2.9) | 2(3.6) |
| TERAPIA DEL DOLOR | 1(0.3) | 0(0) |
| TRAUMATOLOGÍA | 25(7.4) | 5(8.9) |
| *UCIC | 1(0.3) | 0(0) |
| UNIDAD CORONARIA | 3(0.9) | 0(0) |
| URGENCIAS | 17(5) | 3(5.4) |
| UROLOGÍA | 24(7.1) | 7(12.5) |
| *UTI | 177(52.1) | 12(21.4) |
| *UTIC | 9(2.6) | 0(0) |
| TOTAL | 340(100) | 56(100) |

*UCIC UNIDAD CORONARIA DE INSUFICIENCIA CARDIACA

*UTI UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA

*UTIC UNIDAD DE TRATAMIENTO DE CUIDADOS INTENSIVOS

Grafico 4. Distribución de BGNNF como *Pseudomonas* y *Acinetobacter* según servicio en muestras de pacientes del Hospital Obrero N°1 de la ciudad de La Paz durante la gestión 2006 al 2007



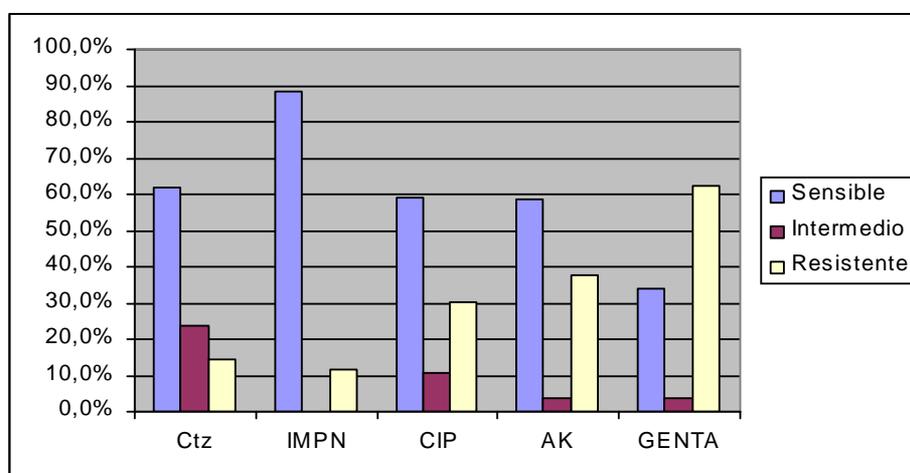
B. Perfil de sensibilidad Antimicrobiana

Se realizo el perfil antimicrobiano a los aislados con los siguientes antibióticos que se observara en las tablas según el BGNNF aislado.

Tabla 3. Perfil antimicrobiano de *Pseudomonas* según el numero de pruebas realizadas en muestras de pacientes del Hospital Obrero N°1 de la ciudad de La Paz durante la gestión 2006 al 2007

| Antimicrobianos | Sensible % | Intermedio % | Resistente % | No Realizados |
|-----------------|------------|--------------|--------------|---------------|
| Ceftazidima | 13 (61,9) | 5 (23,8) | 3 (14,3) | 35 |
| Imipenem | 15 (82,2) | 0 | 2 (11,8) | 39 |
| Ciprofloxacina | 33 (58,9) | 6(10,7) | 17(30,4) | 0 |
| Amikacina | 31 (88,5) | 2 (5,7) | 2 (5,7) | 3 |
| Gentamicina | 18 (33,9) | 2 (3,8) | 33 (62,3) | 3 |

Grafico 5. Perfil antimicrobiano de *Pseudomonas* según el número de pruebas realizadas en muestras de pacientes del Hospital Obrero N°1 de la ciudad de La Paz durante la gestión 2006 al 2007

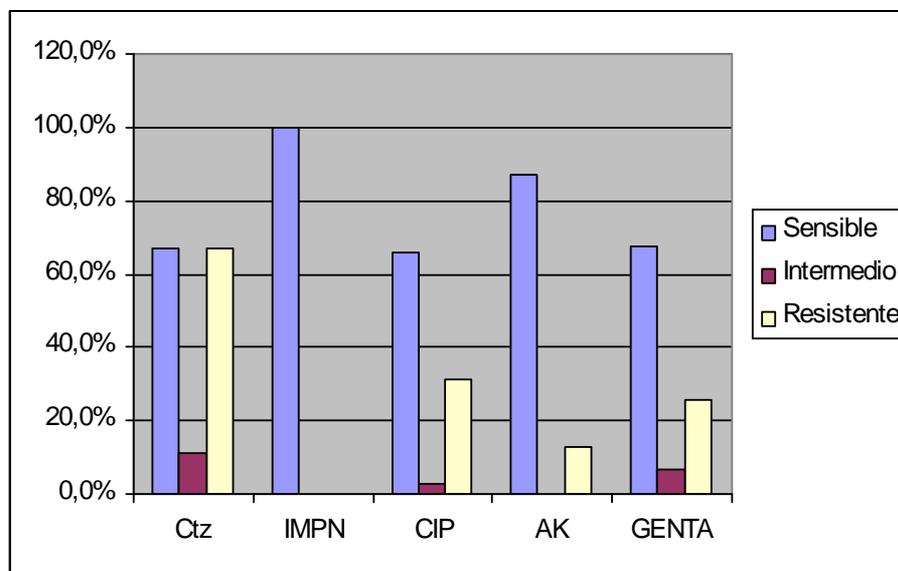


Según los resultados obtenidos en el antibiograma *Pseudomonas* es sensible en un (88.2%) a Imipenem, seguido por Ceftazidima (Ctz), Ciprofloxacina (CIP) y Amikacina (AK), con un porcentaje por encima de 58%, siendo solamente resistente a la Gentamicina (GENTA), en relación a *Pseudomonas aeruginosa*, esta no presenta resistencia a los antimicrobianos utilizados en nuestro trabajo, pero se debe tomar en cuenta que estos resultados están sujetos solo al número de determinaciones realizadas.

Tabla 4. Perfil antimicrobiano de *Pseudomonas aeruginosa* según el número de pruebas realizadas en muestras de pacientes del Hospital Obrero N°1 de la ciudad de La Paz durante la gestión 2006 al 2007

| Antimicrobianos | Sensible % | Intermedio % | Resistente % | No Realizados |
|-----------------|------------|--------------|--------------|---------------|
| Ceftazidima | 12(66,7) | 2(11,1) | 4(22,2) | 15 |
| Imipenem | 8(100) | 0 | 0 | 25 |
| Ciprofloxacina | 22(66,7) | 1(3) | 10(30,3) | 0 |
| Amikacina | 27(87,1) | 0 | 4(12,9) | 2 |
| Gentamicina | 21(67,7) | 2(6,5) | 8(25,8) | 2 |

Grafico 6. Perfil antimicrobiano de *Pseudomonas aeruginosa* según el número de pruebas realizadas en muestras de pacientes del Hospital Obrero N°1 de la ciudad de La Paz durante la gestión 2006 al 2007

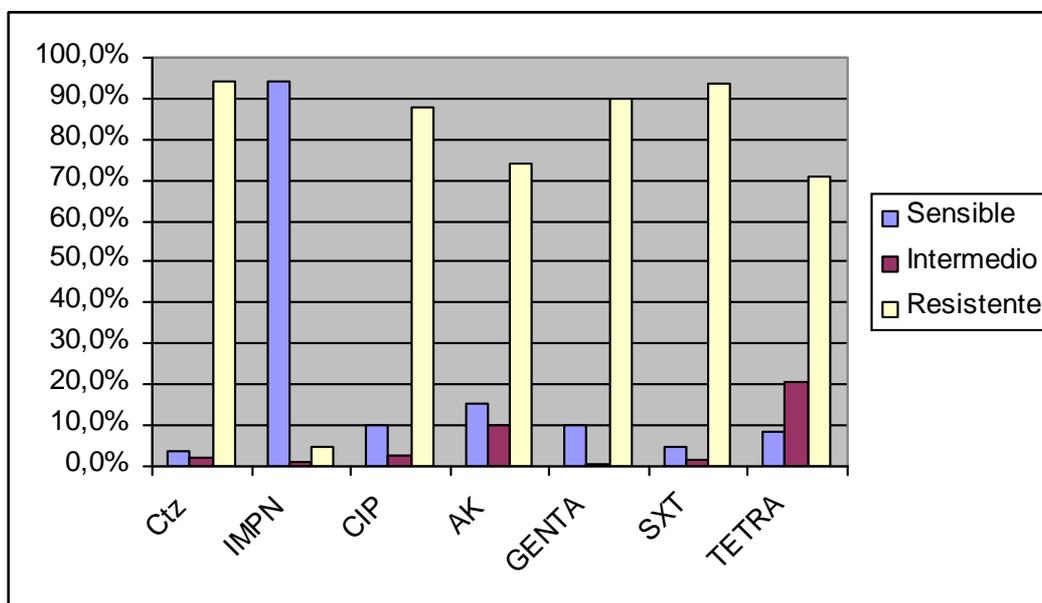


En relación de *Acinetobacter* los resultados fueron un tanto mas radicales porque este BGNNF solo presenta sensibilidad a Imipenem con un 94 % eso en relación a 285 pruebas realizadas para este antimicrobiano, en cuando a los demás presenta resistencia por encima de 70 % para cada antibiótico.

Tabla 5. Perfil antimicrobiano de *Acinetobacter* según el número de pruebas realizadas en muestras de pacientes del Hospital Obrero N°1 de la ciudad de La Paz durante la gestión 2006 al 2007

| Antimicrobianos | Sensible % | Intermedio % | Resistente % | No Realizados |
|-----------------|------------|--------------|--------------|---------------|
| Ceftazidima | 4 (3,8) | 2 (2) | 98 (94,2) | 236 |
| Imipenem | 264 (9,4) | 3 (1) | 14 (5) | 59 |
| Ciprofloxacina | 33 (9,8) | 8 (2,4) | 294 (87,8) | 5 |
| Amikacina | 52 (15,6) | 34 (10,2) | 248 (74,2) | 6 |
| Cotrimoxazol | 16 (4,9) | 5 (1,5) | 307 (93,6) | 12 |
| Gentamicina | 33 (10) | 1 (0,3) | 296 (89,7) | 10 |
| Tetraciclina | 24 (8,4) | 59(20,6) | 204 (71) | 53 |

Grafico 7. Perfil antimicrobiano de *Acinetobacter* según el número de pruebas realizadas en muestras de pacientes del Hospital Obrero N°1 de la ciudad de La Paz durante la gestión 2006 al 2007



VI. DISCUSIÓN

La resistencia antibiótica representa un problema a nivel mundial no sólo en cuanto a su diagnóstico y descubrimiento temprano sino también en cuanto a su manejo y control. Por esta razón instituciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) y otras a nivel europeo, han diseñado nuevos programas y sistemas de vigilancia de la resistencia bacteriana. Asimismo, se ha solicitado que cada país tenga un programa de vigilancia nacional y local para poder realizar un mejor control de este fenómeno. El problema de la resistencia constituye un factor que conduce a cambios permanentes en la prescripción antibiótica y está en función del tiempo y el uso de un antimicrobiano. La exposición a los antibióticos incluye las prescripciones profilácticas preoperatorios y las terapias en sí, teniendo en cuenta que también hay contacto con los antibióticos de uso animal, vegetal y particularmente los utilizados como promotores de crecimiento en especies animales

Los BGNNF se han convertido en un dolor de cabeza para los trabajadores en salud por ser estos microorganismos que se podrían considerar multirresistentes, ya que tienen una habilidad para evadir la actividad de los antimicrobianos.

Los bacilos BGNNF frecuentemente aislados son *Pseudomonas* *Acinetobacter* y *Streptomonas*. *Pseudomonas* ha sido considerada desde hace mucho tiempo como un patógeno oportunista, su poder patógeno real ha sido subestimado; sin embargo, ahora se reconoce como el patógeno más frecuente en infección nosocomial y como causante de infecciones severas tales como septicemia en pacientes neutropénicos, infecciones obstructivas en pacientes inmunosuprimidos con fibrosis quística, o VIH y en pacientes sometidos a procedimientos invasivos o artefactos en la unidad de cuidados intensivos. Es una bacteria letal si se considera que 34% de la mortalidad por bacteremia ha sido atribuida a ella y que este porcentaje puede llegar a 50% en pacientes neutropénicos y a 49% en pacientes con neumonía y ser de 69% cuando se asocia con ventilación mecánica.

La población más afectada fue en el servicio de terapia intensiva, afectando ambos géneros con una proporción similar, siendo mas afectados las personas de edad avanzada.

Según la universidad de santiago de Cali *Pseudomonas* es la segunda causa más común de sepsis en la Unidad de Terapia Intensiva. La mayoría de los brotes de neumonías causados por este patógeno están asociados a la estancia en estas áreas, en un menor porcentaje se asocian a bacteriemias relacionadas con procedimientos endoscopios y en un número reducido se han asociado con infecciones quirúrgicas.

A pesar de que *Pseudomonas* a nivel mundial se ha informado una emergencia en la resistencia de *Pseudomonas* a los antibióticos: 10% a 25% a imipenem; 5% a 30% a piperacilina y 0.3% a 19% a ceftazidima. En el caso de imipenem la resistencia puede ser mayor de 50% cuando se trata de infecciones respiratorias.

Pero teniendo en cuenta estas referencias podemos decir que *Pseudomonas* todavía presenta un perfil de sensibilidad amplio con los antibióticos de primera línea utilizados en el hospital, tomando en cuenta que *Pseudomonas aeruginosa* no presenta resistencia a ninguno de los antibióticos utilizados, cabe mencionar que las pruebas no fueron realizadas en su totalidad. Aun así *Pseudomonas* constituye uno de los paradigmas de la resistencia bacteriana pues es la bacteria donde fácilmente pueden confluir todos los mecanismos de resistencia e incluso potencializarse entre sí. Según el artículo de la UNAN-León, Editorial Universitaria del 2007 donde se ensayaron, ceftriaxona, , ceftazidima, gentamicina, ciprofloxacina, norfloxacina y cloranfenicol, el 12% de estas se consideraron multirresistentes ya que presentaban resistencia a mas de tres antimicrobianos utilizados.

Acinetobacter es también otro microorganismo oportunista causante de microepidemias hospitalarias sobre todo por su estabilidad en piel y la facilidad de transmisión desde el ambiente.

En la actualidad, *A. baumannii* es resistente a la mayoría de betalactámicos, en especial penicilinas y cefalosporinas, en particular en pacientes que se encuentran en áreas de cuidados intensivos. Se han descrito en *A. baumannii* diversas enzimas modificantes de los aminoglucósidos, que desempeñan un papel importante en la adquisición de resistencia a estos antibióticos en este microorganismo ¹⁸.

Según el trabajo realizado *Acinetobacter* esta presente en pacientes de Terapia Intensiva con un 52 % afectando a ambos géneros al igual que *Pseudomonas* afecta más a las personas de edad avanzada.

En los últimos años, a nivel mundial, se ha producido un claro aumento de las resistencias de las cepas de *Acinetobacter* en las pacientes de cuidados intensivos; últimamente, se registra sobre todo una creciente resistencia a los carbapenémicos. En este tipo de infecciones, ahora se están utilizando cada vez más las polimixinas (no se comercializa en Alemania para el tratamiento intravenoso), lo que sin embargo puede acompañarse de efectos adversos como nefrotoxicidad, neurotoxicidad y bloqueos neuromusculares.

Una alternativa en el tratamiento es la combinación de ampicilina y sulbactam, mostrando el sulbactam una elevada actividad *in vitro* frente a *Acinetobacter*. En un análisis retrospectivo de infecciones nosocomiales por especies de *Acinetobacter* resistentes al carbapenem de los años 1996 a 2004 procedente de Brasil, se ha realizado una comparación de eficacia y tolerancia de las polimixinas frente a ampicilina/ sulbactam. Se administró un tratamiento con polimixina a 82 pacientes y con ampicilina/ sulbactam a 85. La edad media se situó entre 63 y 74 años. Teniendo en cuenta estas referencias podemos indicar que *Acinetobacter* fue resistente a todos los antimicrobianos utilizados excepto a Imipenem con una sensibilidad de 94%.

Por ultimo estudios realizados por el forum estudiantil de cienfuegos del año 2006 existe ya un 80 % de sensibilidad por parte de *Acinetobacter* y *Pseudomonas* hacia Imipenem, pero en nuestro medio aun la actividad antimicrobiana es de un 95% de sensibilidad aunque comparando este porcentaje con el alcanzado en la gestión 2002 que era una sensibilidad del 100% los datos son preocupantes ya que por año el nivel de resistencia aumentaría en un 1%.

VII. CONCLUSIONES

Los bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF) son aislados frecuentemente en pacientes inmunodeprimidos de la Unidad de Terapia Intensiva con 52% para *Acinetobacter* y 21% para *Pseudomonas* seguida de un 17,3 % en Medicina Interna.

Con respecto a la edad la población más afectada son las personas de edad avanzada por encima de 55 años de edad, donde a presencia de estos BGNNF es similar para ambos géneros teniendo en cuenta que hubo un mayor numero de casos para *Acinetobacter*.

El perfil de sensibilidad para ambos BGNNF fue muy diferente ya que *Acinetobacter* solo presenta sensibilidad a Imipenem con el 94 % de sensibilidad. A diferencia de *Pseudomonas* que solo presenta resistencia a la Gentamicina y una sensibilidad por encima del 60% para los demás antimicrobianos.

En relación a las infecciones intrahospitalarias se puede concluir que estos microorganismos afectan a pacientes internos del hospital y no así a los de consulta externa.

VIII. RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta los resultados y considerando los antimicrobianos disponibles en el hospital debería evitarse el tratamiento empírico, esto con la realización de antimicrobianos anualmente actualizados para su utilización, esto debería partir por cada institución que tenga el área de Bacteriología y este en constante conocimiento de la capacidad multirresistente de estos microorganismos.

También recomendaría el tratamiento combinado para el caso de Acinetobacter que por medio de este trabajo se identifica como multirresistente

Procesamiento de la muestra

Las muestras deben sembradas en medio de agar sangre y Mac Conkey.

- Incubar las placas por 18-24 horas a 35-37°C, si no se observa desarrollo, dejarlas por 18 horas adicionales a 30°C o 25°C
- Repicar colonias sospechosas de agar sangre y lacotas de agar Mac Conkey y sembrar en Kligler y Lisina.
- Incubar 18-24 horas a 35°-37°C, si no se observa viraje del indicador (Kligler rojo), realizar las siguientes pruebas
 - O/F glucosa
 - Agar nutritivo (oxidasa)
 - Medio de fluorescencia
- Hacer pruebas adicionales según el género
- Para facilitar el diagnóstico de las dos especies de mayor aislamiento en nuestro medio, tener presente los siguientes puntos:
 - ✓ Si se observa al gram cocobacilos gramnegativos y la prueba de oxidasa es negativa, sospechar de Acinetobacter y sembrar la batería según tablas.
 - ✓ Si se observa bacilos gramnegativos y la prueba de oxidasa es positiva, el cultivo presenta pigmentación amarillos verdosa, brillo metálico y olor característico a uvas, es *Pseudomonas aeruginosa*, sembrar batería según tablas.

Acinetobacter

| Pruebas bioquímicas | A. baumannii | A. Iwoffi | A. haemolyticus |
|----------------------------|---------------------|------------------|------------------------|
| Oxidasa | - | - | - |
| O/F glucosa | K/A | K/K | K/K (A) |
| Movilidad | - | - | - |
| Nitrato | - | - | - |
| Fluorescencia | - | - | - |
| Lactosa | + | - | + |
| Denitrificación | - | - | - |
| Hemolisis | - | - | + |
| Gelatina | - | - | + |

Pseudomonas

| Pruebas bioquímicas | P. aeruginosa | P. fluorescens | P. putida | B. cepacia | S. maltophilia |
|----------------------------|----------------------|-----------------------|------------------|-------------------|-----------------------|
| Oxidasa | + | + | + | +d(-) | - |
| O/F glucosa | K/A | K/A | K/A | K/A | K/K |
| Movilidad | + | + | + | + | + |
| Nitrato | + | - | - | V | V |
| Fluorescencia | +ó- | + | +ó- | - | - |
| Lactosa | - | - | - | +d | - |
| Denitrificación | + | - | - | - | - |
| Gelatina | +/- | + | - | - | - |

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Vila Estape J, Valls Lolla ME, Fumarola Guñe; Limenez de Anta Lozada Mt, Bacilos Gramnegativos no Fermentadores aislados en enfermos hospitalizados, *Enf Infecc Microbiol Clin* 1987; 2:88-92
2. Nosocomial Infections in intensive care wards. A multicentre prospective study Dascher FD, Frey P, Wolf G ET al. *Intensive Care Med*, 1982;8;5-9
3. Second International Conference on Nosocomial Infections Dixon RE *An J. Med*, 1981; 70: 379-380.
4. Murriy Patrik, Rosenthal Ken S. *Pseudomona y Otros Bacilos Gramnegativos En: Microbiología Medica: Ultima Ed. Madrid Barcelona: Editorial Elsevier. 2007 ; 357-367.*
5. Koneman Ew. Allen SD, Dowell VR. Editores. *Bacilos gramnegativos no fermentadores En: Diagnostico Microbiologico. 3ra ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana. 1992; 252 – 308.*
6. C. Martín Salas, A. Gil-setas *Etiología y sensibilidad antibiótica de las infecciones extrahospitalarias más frecuentes. Artículos Originales An. Sist. Sanit. Navar. 2006 Vol. 29 N° 1 pg. 27-36*
7. Roberto H. Sampieri *Metodología de la Investigación Ed. Mc Graw- Hill Interamericana de México S.A. de C. V. 1991 Ed. Miembro de la Cámara Nacional 1 ed. pg. 9-72.*
8. A. Famiglietti, M. Quinteros *Consenso sobre las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en Enterobacteriaceae. Revista Argentina de Microbiología 2005, 37: 57-66 Rev. Soc. Per. Med. Inter. 2003 16(3).*
9. Ernest Jawetz, MD, PhD, Joseph L. Melnick. *Microbiología Médica Ed. El manual Moderno S.A. México, D. F. 1996 20 ed. pg. 249-254*
10. Christian Trigos A. y Colaboradores *Bacteriología Básica 1 ed. 1992 pg. 204-205.*

11. McGowan H, Steinber JP. Otros bacilos gramnegativos. En Mandell GL, Douglas GR, Benett JE. Enfermedades Infecciosas. Principios y Practica (4ª ed.). Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana, 1997; 2.5360-2.374.
12. Gupta K, Scholes U, Stamm XVE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. JAMA 1999;281:736-9.
13. Kahlmeter O. The ECO.SENS project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report. J Antimicrob Chemother 2000;46(Suppl S1):15-22.
14. Mensa J, Gatell M, Jiménez de Anta MT, Prats O, Domínguez-Gil A. Guía de terapéutica antimicrobiana 2004. Barcelona: Masson, 2004.
15. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, ed. Ed. Enfermedades infecciosas (5ª. Ed.). Principios y Práctica. Buenos Aires: Ed. Panamericana, 2003.
16. ¹Daza RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. mf Ter Sist Nsc Salud 1998; 22:57-67.
17. Alos JI, Balas D, Gómez JL y Grupo de estudio de Infección en atención primaria. Prevalencia de susceptibilidad a quinolonas y otros antibióticos en microorganismos aislados de bacteriurias extrahospitalarias de Madrid en 1995. Rev Clin Esp 1997;197:167-71.
18. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Fosfomicin trometamina susceptibility of outpatient urine isolates of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* from ten North American medical centres by three methods. J Antimicrob Chemother 1999;43: 137-40.
19. Programas Educativos Especiales, Iladiba. "Enfoque Actual de la terapia antibiótica. En: Presencia UPR en la reforma de Salud y Educación Continua para el Médico

Primario. N°5 de 1999. Disponible en: <http://www.iladiba.com.co/upr/1999/No51999/HTM/ANTLBIO.asp>

20. Torroba, L.; Rivero, M.; Otermiu, L; Gil, A.; Iruin, A.; Maraví-Poma, E.; García Irure, J.J. Resistencia antimicrobiana y política de antibióticos: MRSA, GISA y VRE. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Vol 23, Sup 1. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/biblio11/bsuple7.html>
21. Iáñez Pareja, Enrique. (17 de agosto de 1998). Resistencia Bacteriana a los Antibióticos. En: Iáñez Pareja, Enrique. Curso de Microbiología General Universidad de Granada. España. [http://www.ugr.es/~eianez/Microbiología/21 Micro.html /intro](http://www.ugr.es/~eianez/Microbiología/21%20Micro.html/intro)
22. Moren, P. (18 de febrero de 1999) Informe del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona: Más autoridad para los expertos en nosocomiales. Disponible en: <http://www.diariomedico.com/sanidad/san180299combis.html>
23. Ferraro, M.; Craig, W. y otros. (Enero de 2005) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Ninth Informational Supplement; Vol 19, N1. NCCLS.
24. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Joheon JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 1999;29:745-58.
25. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Archer J, Gupta E, Verhoef J. Antimicrobial resistance among urinary tract infections (UTI) isolates in Europe: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. Antonie van Leeuwenhoek 2000;77:147-52.

ANEXOS