

## Trabajo Original

Instituto Superior de Ciencias Médicas. Villa Clara

### **Eficacia antimicrobiana in vitro en secreciones bronquiales de pacientes con ventilación mecánica ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos.**

### **Antimicrobial efficacy in vitro in bronchial secretions of mechanically ventilated patients in Intensive Care Units.**

**Dr. Jorge Menéndez Carrasco<sup>1</sup>, Dra. Odalys Fernández Marrero<sup>2</sup>, Dr. Héctor Ruiz Calabuch<sup>3</sup>, Lic. Evelyn Menéndez Alonso<sup>4</sup>, Lic. Daniel Castro Morell<sup>5</sup>**

Especialista de 2<sup>do</sup> grado en Medicina del trabajo. Profesor Auxiliar <sup>1</sup>  
Especialista de 1<sup>er</sup> grado en Microbiología. Profesor Instructor <sup>2</sup>  
Especialista de 2<sup>do</sup> grado en Farmacología. Profesor Auxiliar <sup>3</sup>  
Licenciada en Ciencias de la Computación <sup>4</sup>  
Licenciado en Ciencias de la Computación. Master Computación Aplicada <sup>5</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** Las infecciones nosocomiales juegan un papel importante en las Unidades de cuidados intensivos sobre todo en los pacientes con intubación endotraqueal, siendo la Neumonía asociada a ventilación mecánica una de las principales complicaciones cuando existen algunos factores de riesgos importantes que favorecen su aparición. El uso de antimicrobianos constituye una de las formas de tratamiento efectiva y depende de la sensibilidad de los gérmenes a cada uno de estos, siendo diferente la misma en cada una de las instituciones hospitalarias. **Objetivo:** Determinar la susceptibilidad y resistencia antimicrobiana in vitro de los microorganismos presentes en las secreciones, analizadas por total de muestras y por pacientes infectados. **Material y Método:** Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal con 216 muestras positivas (34,1%) de secreciones bronquiales de pacientes acoplados a ventilación mecánica, procedentes de cuatro Unidades de Cuidados Intensivos de Santa Clara, procesadas en el Laboratorio Provincial de Microbiología entre los años 2004 y 2005. **Resultados:** Predominaron los bacilos Gram negativos no fermentadores como el Acinetobacter (33,8%) y la Pseudomona aeruginosa (24,1%); la familia enterobacteriaceae y Acinetobacter resultaron muy sensibles a los Carbapenémicos, mientras la Stenotrophomona maltophilia y la Pseudomona lo fueron a la Ciprofloxacina. El Staphylococcus aureus resultó sensible al Cloranfenicol y la Eritromicina, siendo altamente resistente a la Penicilina. **Conclusiones:** El Acinetobacter y la Pseudomona aeruginosa resultaron ser los gérmenes Gram negativos más frecuentes en las unidades hospitalarias, siendo altamente sensibles a los Carbapenémicos, la Amikacina y la Ciprofloxacina.

**DeCS:** RESPIRACION ARTIFICIAL, SECRECION CORPORAL

## SUMMARY

**Introduction:** Nosocomial infections play an important role mainly in intensive care units in patients with endotracheal intubation, with pneumonia associated to mechanical ventilation being one of the

main complications when there are some important risk factors that favor its development. The use of antimicrobials is one of the effective ways of treatment and it depends on the sensibility of germs to each of these, and it is different in each of the hospital institutions. Objective: To determine the in vitro antimicrobial susceptibility and resistance of the present microorganisms in the secretions, analyzed by total of samples and by infected patients. Material and Method: A longitudinal retrospective study was made with 216 positive samples (34.1%) of bronchial secretions of mechanically ventilated patients. coming from four Units of Intensive Care of Santa Clara, processed in the Provincial Laboratory of Microbiology between the years 2004 and 2005. Results: Gram-negative non-fermenting bacilli such as *Acinetobacter* (33.8%) and *Pseudomona aeruginosa* (24.1%) prevailed. The family enterobacteriaceae and *Acinetobacter* were very sensitive to carbamate reducers, while *Stenotrophomona maltophilia* and *Pseudomona* were sensitive to cyprofloxacin. *Staphylococcus aureus* was sensitive to chloramphenicol and erythromycin, and highly resistant to penicillin. Conclusions: *Acinetobacter* and *Pseudomona aeruginosa* turned out to be the most frequent Gram-negative germs in the hospital units, and were highly sensitive to "latest" generation betalactamics, amikacin and cyprofloxacin.

**MeSH:** RSPARATION ARTIFICIAL, BODILY SECRETION

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto respiratorio inferior constituyen un problema de salud a escala mundial. La neumonía ocupa el segundo lugar en frecuencia dentro de las infecciones nosocomiales, superada por la sepsis urinaria en Estados Unidos <sup>1</sup>. Entre la cuarta y quinta parte de las infecciones nosocomiales son diagnosticadas en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En los pacientes intubados, la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NAV) es una de las principales complicaciones y entre sus factores de riesgo (FR) se señalan: edad, enfermedad de base, coma, tabaquismo, reintubación, intubación prolongada, uso de presión positiva al final de la expiración, corticoides y antibioticoterapia previa <sup>2</sup>.

El elevado grado de colonización de las vías respiratorias superiores (VRS), limita obtener una muestra representativa del tractus respiratorio inferior. Con el objetivo de lograr muestras no contaminadas útiles se introdujeron las técnicas de broncoscopia fibrooptica, catéter telescopado y lavado broncoalveolar que aunque muy efectivas, no son usadas rutinariamente por ser invasivas y requerir personal entrenado <sup>1-3</sup>.

Hace pocos años se ha utilizado con éxitos una técnica no invasiva con resultados similares a las broncoscópicas; el Aspirado Traqueal Cuantitativo (ATC) que obtiene las secreciones por aspiración con una sonda a través del tubo endotraqueal, generalmente contaminados por la flora de colonización de las VRS. Para eliminar esta dificultad se han utilizado cultivos cuantitativos de aspirado traqueal cuyo punto de corte aceptado es de 105 UFC/ml <sup>4</sup>.

En el presente estudio se pretende determinar la sensibilidad antimicrobiana in vitro de las bacterias productoras de NAVM en cuatro UCI de la ciudad de Santa Clara.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo y longitudinal donde se analizaron 216 muestras de secreciones bronquiales útiles de pacientes acoplados a ventilación mecánica en cuatro UCI del municipio Santa Clara: el Hospital Pediátrico "José Luis Miranda" (HP), el Clínico Quirúrgico "Celestino Hernández (CQ), el Cardiocentro "Ernesto Guevara" (CC) y el Ginecobstétrico (GO), en los años 2004 y 2005, procesadas en el Laboratorio Provincial de Microbiología de Villa Clara. Para la obtención de las secreciones bronquiales se empleó la técnica de ATC. Luego se sembraron en tres medios de cultivo: Agar Sangre, Agar de Mac Conkey, Agar Chocolate. La lectura se

interpretó: 1 ml - 500 colonias, 5 ml – 100 colonias, 2ml – 250 colonias y 10 ml – 50 colonias. El examen se consideró positivo con más de 105 UFC/ ml (se alcanzó el punto de corte aceptado).

Se identificaron los microorganismos, teniendo en cuenta: Características coloniales y Coloración de Gram. Como Gram positivos se utilizaron: Morfología colonial, Prueba de Catalasa, Coagulasa, Bilis Esculina y Cloruro de Sodio. Como Gram. negativos se emplearon pruebas bioquímicas de identificación. Logrado el crecimiento bacteriano, se inocularon en medios Kligler, Citrato de Simmons, Urea, Indol, Lisina y Sorbitol. Se reconocieron las especies de la familia Enterobacteriaceae y los bacilos no fermentadores. Se realizó antibiograma por difusión en disco de Kirby y Bauer.

Los resultados fueron llevados a tablas de frecuencias absolutas y relativas. Se aplicaron las pruebas: Independencia y Bondad de Ajuste con la distribución Ji-cuadrado, t de Student y la distribución binomial  $(p+q)^n$ .

## RESULTADOS

En el período estudiado fueron procesadas 634 muestras de secreciones bronquiales de cuatro UCI, resultaron positivas 216 para un 34,1% que fueron utilizadas en este estudio. La positividad de las muestras al comparar ambos años no demostró significación estadística con la prueba de independencia de Chi-Cuadrado [ $X^2=0.610$ ;  $gl=1$  ( $p>0.05$ )]. No sucedió así por hospitales, donde el CQ obtuvo el 63,4%, el CC 42,9%, el HP 34,1% y el GO 8,2%, con muy alta significación estadística [ $X^2=12.260$ ;  $gl=3$  ( $p<0.001$ )] y dependencia entre hospitales y resultados positivos.

Al analizar el aislamiento de los microorganismos por hospitales (Tabla No 1), se observa que el *Acinetobacter* sp (33,8%) y la *Pseudomona aeruginosa* (24,1%) resultaron los gérmenes más frecuentemente aislados, predominando el primero en el CC y el CQ y la *Pseudomona* en el GO, y este mismo germen junto a la *Stenotrophomona maltophilia* en el HP. Con la Prueba de Bondad de Ajuste  $X^2$  comprobamos en el aislamiento de *Pseudomonas* entre hospitales diferencias significativas ( $p<0.05$ ), de manera similar sucede con el *Acinetobacter* y la *Stenotrophomona* ( $p<0.0001$ ). La *Klebsiella* no mostró variación entre servicios. No hubo significación entre años excepto con el *Acinetobacter*.

El comportamiento de los *Staphylococcus aureus* (únicos Gram positivos aislados) lo presenta la Tabla No 2, observamos que la Penicilina resultó inefectiva un 100% con ambos análisis, siendo superior los resultados con el Cloranfenicol y la Eritromicina. Con el T de Student el valor de  $p>0.05$  no demostró significación estadística de ninguno de los antimicrobianos (AM) por muestras y número de pacientes. Obtuvimos mayor sensibilidad en el HP con el Cloranfenicol para un 87,5%, en el CQ a la Oxacillina 100%, en el CC a varios antimicrobianos excepto a la Penicilina y en el GO no se aislaron m.o Gram positivos.

Entre los gérmenes Gram negativos, las enterobacterias fueron expuestas a nueve agentes AM (Tabla No 3) observando una mayor sensibilidad con los Carbapénemicos. El T de Student para cada AM constató diferencia altamente significativa ( $p<0,001$ ) con la Cefazolina, Carbapénemicos y Ciprofloxacina, altamente significativa ( $p<0,01$ ) para la Amikacina, y ausencia para el resto. Al comparar resultados por muestras (48) y pacientes (32) no se demostró significación con ninguno de los antimicrobianos.

Se obtuvo una mayor sensibilidad de las enterobacterias en el HP (90%), GO (100%) y el CC (100%) a los Carbapénemicos. En el CQ a la Ciprofloxacina y Amikacina. La Distribución Binomial  $(p+q)^n$  para determinar la significación del AM por hospitales demostró diferencias significativas para Cefepime, muy altamente significativa para Ceftazidime, Gentamicina y Ceftriaxone, y no significativa para el resto.

Las *Pseudomonas* mostraron mayor sensibilidad ante los AM que el resto de los microorganismos (Tabla No 4), siendo la Ciprofloxacina el más fármaco más efectivo. La comparación por muestras (52) y pacientes (36) no diferencia significativa para ninguno de los AM. En todos los servicios la Ciprofloxacina, los Carbapénemicos y la Amikacina demostraron eficacia, que llegó al 100% en el HP. La Distribución (p+q)n mostró diferencias significativas al Aztreonam, Ceftazidime y Carbapenémicos.

Con los bacilos Gram negativos no fermentadores (diferentes a la *Pseudomonas aeruginosa*) se realizó un análisis independiente (Tabla No 5). El *Acinetobacter* solo alcanzó adecuada sensibilidad frente los Carbapénemicos (95,9% por muestras y 91,2% por pacientes), el resto de los AM utilizados resultaron ineficaces. La *Stenotrophomona maltophilia* fue sensible únicamente a la Ciprofloxacina. Cuando analizamos la sensibilidad del *Acinetobacter* por servicios observamos que en el HP solo se aislaron dos cepas, en el CC fueron sensibles a Carbapénemicos el 100% y en el CQ el 88,5%. La *Stenotrophomona* fue sensible a la Ciprofloxacina el 94,1% en el HP y 100% en GO y CQ.

El comportamiento de los bacilos Gram negativos no fermentadores por pacientes y muestras no demostró diferencias significativas para ningún AM, ni en general.

## DISCUSIÓN

La NAVM es la más frecuente complicación infecciosa de pacientes admitidos en UCI <sup>5</sup>. En estudio multicéntrico realizado en 17 UCI en 2000 con pacientes ventilados existió un 27,6% de NAVM. En 6 UCI de Buenos Aires el 14,7% presentó episodios de NAVM <sup>6</sup>, en ambos casos con porcentos inferiores a los obtenidos en nuestro estudio. Con relación a los m.o. aislados y servicios, la mayor positividad se presentó en CQ quizás en relación a mayor cantidad de FR. La *Pseudomona aeruginosa* fue la de mayor incidencia en HP y el *Acinetobacter* seguido de esta en CQ y CC. Otros estudios señalan a los bacilos Gram negativos no fermentadores los de mayor incidencia de NAVM en UCI <sup>7</sup>.

En este estudio se aislaron solo 13 muestras de *Staphylococcus aureus*, no sensibles a Penicilina, con notable resistencia a Gentamicina, menor a Oxacilina y Eritromicina y buena sensibilidad al Cloranfenicol con el 84,6%. Se reporta resistencia del 98% en diferentes hospitales a la Penicilina y un aumento progresivo de las cepas multiresistentes <sup>8</sup>.

Entre los gérmenes Gram negativos, la familia Enterobacteriaceae fue responsable de la quinta parte de los aislamientos, siendo la *Klebsiella* y *Escherichia Coli* los gérmenes más frecuentes y sensibles a los: Carbapénemicos, Amikacina y Ciprofloxacina. Las cepas que producen  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son mayormente Enterobacterias, de aquí la resistencia a los  $\beta$ -lactámicos <sup>7</sup>.

Con las *Pseudomonas*, la mayor sensibilidad se presentó a la Ciprofloxacina. Por servicios, las cepas más sensibles resultaron las del HP y las de mayor resistencia las del GO. Tampoco las *Pseudomonas* mostraron diferencias significativas ante los antimicrobianos por número de muestras y pacientes.

Con relación a los bacilos no fermentadores observamos que los Carbapenémicos fueron efectivos ante el *Acinetobacter*, pero tuvieron susceptibilidad pobre ante la *Stenotrophomona maltophilia* que solo tuvo sensibilidad aceptable a la Ciprofloxacina. El *Acinetobacter* se aisló más en servicios de adultos y la *Stenotrophomona* en HP. Varios autores señalan sobre la resistencia del *Acinetobacter* a las Fluoroquinolonas,  $\beta$ -lactámicos, Aminoglucósidos, Imipenems debido a la producción de carbapenemasas <sup>9-11</sup>. También la *Stenotrophomona maltophilia* ha sido corroborado como un m.o multiresistente. En nuestro estudio no contamos con discos de CO-Trimoxazol de elección en

estos casos <sup>12</sup>. La resistencia por muestras y pacientes de ambos bacilos no demostró significación, no así entre la Ciprofloxacina y los Carbapenémicos.

## CONCLUSIONES

Aproximadamente la tercera parte de las secreciones analizadas fueron positivas con una mayor frecuencia en el hospital clínico quirúrgico. El *Acinetobacter* fue el germen más frecuente aislado en sentido general, aunque en la UCI Pediátrica y de Neonatología lo fue la *Pseudomona aeruginosa*. Los *Staphylococcus aureus* fueron más sensibles al Cloranfenicol y los Carbapenémicos más eficaces contra las enterobacterias. La Ciprofloxacina resultó efectiva contra la *Pseudomona aeruginosa* y *maltophilia*.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Acosta C, Martínez Pérez, J. Vigilancia microbiológica en infecciones respiratorias bajas. Rev. Cubana Hig y Epidem, sep-dic 2002, V 40, No 3. 189-202
2. Jordi Vallés. D. Serv de Med Intens. Hospital de Sabadell. Barcelona. Infección respiratoria. (en línea) 2003 URL disponible en [http:// www.Infecciónrespira.htm](http://www.Infecciónrespira.htm)
3. Álvarez Lerma F, Álvarez Sánchez B, Protocolo diagnóstico y terapéutico de la NAVM. Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades coronarias. 2002.
4. Figueroa Mulet J, Rodríguez de Torres BO, Román Piñana JM (en línea) 2004. Fecha acceso 25/11/2004 URL <http://www.aeped.es/protocolos/neumología/8.pdf>.
5. Jordá Marcos R, Torres Martí, Ariza CJ, Álvarez Lerma F. Tratamiento de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica. Med. Intensiva. 2004; 28(5): 262-278.
6. Luna CM, Balanzaco D, Niederman MN, Matarucco W,. Resolution of Ventilador-Associated Pneumonia. Critical Care Med 2003; 31(3):676-682.
7. Famiglietti A, Quinteros M. Consenso sobre las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en enterobacterias. Subcomisión de Antimicrobianos de SADEBAC, AAM. Argentina 2004-2005
8. Murray R.J, Tzelimb, Pearson J.C. Community – oncet methicillin– resistant. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Northern Australia. Internl Journal of Infectious Diseases 2004; 8, 275-283.
9. Kiffer C, Sampaio LM. In vitro synergytest of Meropenem and sulbactam against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. Diagn Microb and Inf Dis Sept 2005; 52(5):317-322.
10. Hart Casares M. Identificación y susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Acinetobacter baumannii* aislados en Hospital “Hermanos Ameijeiras”. Rev Cub Med Int 2005.
11. Akinci E, Colpan A, Bodur H. Risk factors for ICU acquired imipenem-resistant Gram negative bacterial infections. Journal Hospital Infection April (2005);59:317-323.
12. Urrutia Mora O, Fernández Reverón F, Alonso González E. Comportamiento de la resistencia antibiótica en una unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Rev Cub de Med Intensiva y Emergencias 2004; 11(3):29-39.