

CARDIOCENTRO  
“ERNESTO CHE GUEVARA”  
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO ORIGINAL

AISLAMIENTO DE CEPAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE  
 ESPECTRO EXTENDIDO EN TRES UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Por:

MSc. Dra. Nérida Rodríguez Oliva<sup>1</sup>, MSc. Dra. Mayda Guerra Martínez<sup>2</sup>, MSc. Dra. Enma Truffín Truffín<sup>3</sup>, Dr. Rafael H. Gómez Marrero<sup>4</sup> y MSc. Dra. Rosa Isabel Bermúdez Alemán<sup>5</sup>

1. Especialista de I Grado en Epidemiología. Máster en Salud Pública. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Santa Clara, Villa Clara. Asistente. UCM-VC.
2. Médico Veterinario. Máster en Enfermedades Infecciosas. Hospital Materno “Mariana Grajales”. Santa Clara, Villa Clara.
3. Especialista de II Grado en Microbiología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Santa Clara, Villa Clara. Instructora. UCM-VC.
4. Especialista de I Grado en Microbiología. Hospital Materno “Mariana Grajales”. Santa Clara, Villa Clara.
5. Especialista de I Grado en Microbiología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Hospital Provincial Universitario “Dr. Celestino Hernández Robau”. Santa Clara, Villa Clara. Instructora. UCM-VC.

**Resumen**

**Introducción:** La resistencia antibiótica representa un grave problema, tanto en su descubrimiento temprano como en su atención y control. La resistencia a las oximino-cefalosporinas en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* por la producción de betalactamasas de espectro extendido ha llegado a ser de importancia mundial y de enormes proporciones. **Objetivo:** Identificar los microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido y su resistencia *in vitro* a los antimicrobianos que se utilizan en unidades de cuidados intensivos de tres hospitales de la ciudad de Santa Clara, provincia de Villa Clara. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo transversal en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales provinciales: Cardiocentro “Ernesto Che Guevara”, Pediátrico “José Luis Miranda” y Ginecoobstétrico “Mariana Grajales”, durante el período comprendido entre los años 2006 y 2008 en que se estudiaron 139 aislamientos procedentes de muestras de secreciones bronquiales, herida quirúrgica y sangre. A los datos obtenidos, se les realizó distribución porcentual y frecuencia de microorganismos aislados. **Resultados:** De forma general, aumentó el aislamiento de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido en las tres unidades de cuidados intensivos estudiadas, y fueron tan resistentes que solo dejaron dos opciones de antimicrobianos: los carbapenems y las cefamicinas. **Conclusiones:** La adecuada detección de los microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido es esencial para conocer la verdadera dimensión del problema que representan, limitar su diseminación y adecuar las escasas opciones terapéuticas.

**Descriptores DeCS:**

BETA-LACTAMASAS/aislamiento & purificación  
RESISTENCIA A LAS DROGAS  
INFECCION HOSPITALARIA  
CUIDADOS INTENSIVOS

**Subject headings:**

BETA-LACTAMASES/isolation & purification  
DRUG RESISTANCE  
CROSS INFECTION  
INTENSIVE CARE

## Introducción

Los gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se detectaron en Alemania a partir de 1983, y desde hace 29 años se viene alertando sobre la importancia de dicha producción, la cual invalida al médico y le permite escasas posibilidades para combatirlas.

Oliver y Canton<sup>1</sup> describen que las BLEE son enzimas que fenotípicamente se caracterizan por conferir resistencia a penicilinas y cefalosporinas, incluidas las de tercera y cuarta generación, y que pueden ser inhibidas por el ácido clavulánico u otros inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, como el tazobactam y el sulbactam. Está confirmado que las cepas que producen BLEE, en su mayoría enterobacterias, y en particular *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, son resistentes a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, con excepción de las carbapenemas, las cefamicinas y las combinaciones de  $\beta$ -lactámicos con inhibidores de betalactamasas.

Los microorganismos productores de BLEE han generado gran preocupación debido a sus implicaciones clínicas y terapéuticas: primero, son transmitidas por plásmidos, por lo que pueden diseminarse con facilidad a otros microorganismos; segundo, la diseminación de la resistencia a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y monobactámicos limita aún más el uso de los antimicrobianos disponibles y estimula el empleo de antibióticos más costosos y de mayor espectro; por último, estas cepas resistentes pueden no ser detectadas mediante los procedimientos microbiológicos habituales y generar, por tanto, fallas terapéuticas frecuentes que en ocasiones son fatales<sup>2</sup>. Algunos estudios multicéntricos hospitalarios han evidenciado enterobacterias productoras de BLEE con una frecuencia comprendida entre el 13,1 % y el 24 %<sup>2,3</sup>. Las unidades de cuidados intensivos (UCI) son sitios donde el uso de antibióticos es más intenso, debido al estado crítico en que se encuentra el paciente; esto hace que coincidan varios factores intrínsecos que prolongan la estadía hospitalaria y que se requiera el uso de múltiples antimicrobianos<sup>3</sup>.

La producción de betalactamasas es, en la actualidad, el principal problema causal de los mecanismos de resistencia de las bacterias gramnegativas, y estos patógenos están asociados con hospitalización, especialmente con infecciones nosocomiales en infantes prematuros y pacientes de las unidades de cuidados intensivos; son causantes de neumonías, bacteriemias, infecciones del tracto urinario y de herida quirúrgica<sup>3,4</sup>.

En nuestro país no existen muchas investigaciones sobre BLEE. Las posibilidades económicas del país, disminuidas con las consecuencias del bloqueo económico desde hace más de 50 años, no permiten poseer el arsenal de antibióticos de última generación; por ello, la política de antibióticos se ve limitada para enfrentar estas cepas productoras de BLEE, a pesar de los esfuerzos que realiza la industria farmacéutica cubana y los programas de prevención y control de las infecciones intrahospitalarias, con la presencia de epidemiólogos incorporados en cada institución de la provincia, lo que ha favorecido la reducción del número de infecciones; sin embargo, es importante considerar que una vez que se presentan casos de infección nosocomial, se convierten en un serio problema a causa de la resistencia microbiana.

El enfoque multidisciplinario de este tema, el control y la prevención de infecciones, la utilización acertada de antibióticos y el aislamiento hospitalario que se realice a los pacientes en quienes se han identificado cepas con estas enzimas, son estrategias que se deben practicar para evitar el desarrollo de microorganismos cada vez más resistentes; asimismo, el Departamento de Microbiología del Hospital Materno "Mariana Grajales", desde hace seis años, utiliza la técnica de doble difusión en disco para el aislamiento de cepas productoras de BLEE. Es por ello que se desarrolla el presente estudio, para identificar los microorganismos productores de BLEE y su resistencia *in vitro* a los antibióticos que se utilizan en tres unidades de cuidados intensivos, entre los años 2006 y 2008 en tres hospitales de Santa Clara, Villa Clara.

## Métodos

Se tomaron muestras de secreciones bronquiales, de herida quirúrgica y sangre entre los años 2006 y 2008 a los pacientes ingresados con infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos del Hospital Pediátrico "José Luis Miranda", del Ginecoobstétrico "Mariana Grajales" y del Cardiocentro "Ernesto Che Guevara" de la ciudad de Santa Clara, provincia de Villa Clara.

Una vez recibidas en el laboratorio, las muestras fueron procesadas por los métodos convencionales establecidos para su identificación final<sup>4,5</sup>. Para conocer la sensibilidad a los antibacterianos de las especies aisladas, se utilizó la técnica de doble difusión con discos, recomendada por el *Committee and Laboratory Standard Institute* (CLSI) de los siguientes antibacterianos en µg: betalactámicos: cefazolina (30), cefotaxima (30), ceftazidima (30), meropenem (10), cefepime (30) y aztreonam (30); entre los aminoglucósidos: amikacina (30) y gentamicina (10); de las fluorquinolonas: ciprofloxacino (5), y entre las cefamicinas: cefoxitin (30)<sup>5</sup>. Para identificar las cepas productoras de BLEE, se utilizó la técnica sinergia de doble disco, recomendada por Jarlier y colaboradores<sup>6</sup>.

Se determinaron la distribución porcentual y la frecuencia de microorganismos aislados.

## Resultados

La tabla 1 muestra los aislamientos de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en las unidades de cuidados intensivos de los tres hospitales estudiados. En relación con los microorganismos, de *E. coli* fueron aisladas 68 cepas en las tres unidades de cuidados intensivos, y el 44,1 % de ellas fueron BLEE; fueron aisladas 71 cepas de *Klebsiella pneumoniae* en las tres unidades; de ellas, productoras de BLEE el 42,2 %. Al analizar los aislamientos de BLEE en relación con los servicios, se destaca que en la Unidad de Cuidados Intensivos de Cardiocirugía, *E. coli* tuvo la más elevada cifra de cepas productoras de BLEE (57,5 %) y en la de Neonatología fue la de menor aislamiento (12,5 %); sin embargo, respecto a *Klebsiella pneumoniae*, la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos mostró el mayor porcentaje (64,2) y la de Neonatología fue la más baja (23 %).

Tabla 1 Aislamientos de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en tres unidades de cuidados intensivos.

UCI	<i>Escherichia coli</i>			<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
	Aislamientos	BLEE +	%	Aislamientos	BLEE +	%
Neonatología	16	2	12,5	26	6	23,0
Pediátrico	19	9	47,3	14	9	64,2
Cardiocirugía	33	19	57,5	31	15	48,3
TOTAL	68	30	44,1	71	30	42,2

Fuente: Libro de registro. Dpto. de Microbiología. Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales".

En la tabla 2 se observa que las cepas productoras de BLEE provienen fundamentalmente de secreciones de herida quirúrgica en la unidad de cuidados críticos cardiovasculares, y en las unidades de Neonatología proceden de sangre, lo que está muy relacionado con la gran susceptibilidad de los neonatos.

Tabla 2 Aislamiento de cepas según muestras en tres unidades de cuidados intensivos.

Muestras	Escherichia coli					Klebsiella pneumoniae					Total	%
	Neonat.	H. Ped.	Card..	Sub total	%	Neonat..	H. Ped.	Card.	Sub total	%		
Sangre	1	1	1	3	10	3	3	1	7	23,3	10	16,7
Secreciones bronquiales	1	3	3	7	23,3	2	1	2	5	16,7	12	20
Otras secreciones	0	5	15	20	66,7	1	5	12	18	60	38	63,3
TOTAL	2	9	19	30	100	6	9	15	30	100	60	100

Fuente: Libro de Registros. Dpto. de Microbiología. Hospital Ginecoobstétrico “Mariana Grajales”. Santa Clara, Villa Clara.

Neonat.: Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología. Hospital Ginecoobstétrico “Mariana Grajales”. Santa Clara, Villa Clara.

H. Ped.: Hospital Pediátrico Universitario “José Luis Miranda”. Santa Clara, Villa Clara.

Card.: Cardiocentro “Ernesto Che Guevara”. Santa Clara, Villa Clara.

La tabla 3 presenta la resistencia de las cepas productoras de BLEE; en las tres unidades, estas solo son sensibles a los carbapenems y a cefamicinas, por lo que apenas quedan dos opciones de antimicrobianos. Con el resto de los antibióticos, las características fueron disímiles; en la unidad de cuidados críticos neonatales, la *E. coli* fue resistente en el 100 % a la ciprofloxacina y mostró una resistencia intermedia de 50 % frente a la amikacina y a la gentamicina. La *Klebsiella pneumoniae* fue más sensible a la ciprofloxacina y en más del 66 % resistente a la gentamicina y a la amikacina.

Tabla 3 Resistencia de cepas de BLEE a betalactámicos en unidades de cuidados intensivos.

	Neonatología		Pediátrica		Cardiociugía	
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Aislamientos	2	6	9	9	19	15
Cefazolina	2/100	6/100	9/100	9/100	19/100	15/100
Cefoxitin	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Cefotaxima	2/100	6/100	9/100	9/100	19/100	15/100
Ceftazidima	2/100	6/100	9/100	9/100	19/100	15/100
Cefepime	2/100	6/100	9/100	8/88,8	9/47,3	9/60
Meropenen	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Aztreonam	2/100	6/100	9/100	9/100	19/100	15/100
Gentamicina	1/50	4/66,6	4/44,4	2/22,2	4/21	7/46,6
Amikacina	1/50	4/66,6	3/33,3	1/11,1	2/10,5	4/26,6
Ciprofloxacina	2/100	1/16,6	2/77,7	3/33,3	12/63,1	7/46,6

Fuente: Libro de Registros. Dpto. de Microbiología. Hospital Ginecoobstétrico “Mariana Grajales”. Santa Clara, Villa Clara.

## Discusión

La estancia en las unidades de cuidados intensivos se relaciona con una probabilidad creciente de infección asociada a los cuidados médicos, la cual es más frecuente en niños que en adultos, si se incluyen las enfermedades virales. En estos servicios, las tasas de infección son muy variables en dependencia de la heterogeneidad de los enfermos, porque varían según el tipo de UCI donde se encuentren: polivalente, cardiovascular, neuroquirúrgica, y de los patógenos circulantes.

Las unidades de cuidados intensivos albergan a pacientes en los que confluyen varios factores de riesgo, y si se evidencia el alto porcentaje de cepas productoras de BLEE, la atención a reservorios animados o inanimados no debe ser desatendida, especialmente cuando se comprueba que el patrón de resistencia viene cambiando considerablemente en las tres unidades estudiadas<sup>7,8</sup>.

Miguel Alfaro, de una Unidad de Quemados en Costa Rica, aseveró: "Nadie ha diseñado un antimicrobiano que no produzca resistencia. Todos tienen un espectro de acción cuando salen al mercado, que se va reduciendo debido a la resistencia de los microorganismos. Puede durar un año, o dos, o veinte, antes de que la droga sea reemplazada, pero siempre sucede"<sup>7</sup>.

En la unidad de cuidados intensivos neonatales, los microorganismos productores de BLEE fueron *E. coli* y *K. pneumoniae*, con 12,5 % y 23,0 % respectivamente, de las cuales, una fue aislada en el 2007 y siete lo fueron en el 2008, lo que indica que podría ir incrementándose el número de estos aislamientos y alcanzar los valores de la unidad cardiovascular, lo cual hace que el enfermo sea muy difícil de tratar; aunque se observa, de forma general, un incremento de BLEE en las tres unidades de cuidados intensivos estudiadas.

Cuando las bacterias son expuestas a un antibiótico, las sensibles se mueren y las resistentes crecen y se multiplican, y pueden transferir los genes resistentes a otras bacterias que nunca han sido expuestas a esos productos<sup>9</sup>; sucede así con las cepas aisladas en las tres unidades de cuidados intensivos, por lo que recomendamos, como una medida a tener en cuenta, el aislamiento de los enfermos con cepas productoras de BLEE en estas unidades. Aun viendo la sensibilidad que tiene cefoxitin, no se recomienda su uso porque este es afectado por otros mecanismos de resistencia de las bacterias que aparecen rápidamente con el tratamiento, y se han informado fracasos clínicos por el uso de estos antibacterianos<sup>4,10</sup>, por ello, el CLSI recomienda utilizar el meropenem en estos casos<sup>5</sup>.

Morales R. aconseja que si se detecta la presencia de BLEE, todas las penicilinas, aztreonam y cefalosporinas, incluido cefepime, deben ser informadas como resistentes<sup>8,11,12</sup>; no incluye cefoxitina, ya que las BLEE no hidrolizan cefamicinas.

La resistencia a los antibióticos ocurre como un proceso natural, pero los hábitos y prácticas humanas acentúan el problema, y la inadecuada prescripción de terapias antibióticas es un ejemplo muy claro. Por ello, consideramos importante que para aplicar la política de antibióticos establecida, cada centro debe poseer los medicamentos de reserva para enfrentar estas cepas altamente resistentes<sup>13-16</sup>.

Royle y colaboradores aseguran que mediante el uso de estrategias simples, como el lavado de manos y la capacitación al personal de enfermería, se prevendrá eficientemente la aparición de infecciones de bacterias productoras de BLEE<sup>9,16</sup>.

## Summary

**Introduction:** Antibiotic resistance is a serious health problem both in its early discovery and in its attention and control. Resistance to oxyimino-cephalosporin in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* for extended- spectrum beta-lactamases production has become of great importance and in large proportions worldwide. **Objective:** To identify microorganisms which produce extended- spectrum beta-lactamases and their resistance in vitro to antimicrobials which are used in intensive care units of three hospitals from Santa Clara city, Villa Clara province. **Methods:** A descriptive and transversal study was carried out in intensive care units of three provincial hospitals: "Ernesto Che Guevara" Cardiovascular Center, "José Luis Miranda" Pediatric Hospital and "Mariana Grajales" Gynecobstetric Hospital, between 2006 and 2008, in which 139 isolations of bronchial secretion samples, surgical wound and blood were studied. Frequency and percentage distribution of isolated microorganisms was performed to the data were obtained. **Results:** In

general, isolation of producing strains of extended- spectrum beta-lactamase increased in the three intensive care units were studied, and were so resistant that just let two options of antimicrobials: carbapenems and cephamicins. **Conclusions:** The adequate selection of producing microorganisms of extended- spectrum beta-lactamase is essential in order to know the real dimension of the problem that they represent, as well as, to limit their dissemination and to adequate the few therapeutic options.

### **Referencias bibliográficas**

1. Oliver A, Canton R. Enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido. Servicios de Microbiología. Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca y Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. En: Control de calidad SEIMC [Internet]. [citado 6 Mayo 2009]. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos protocolos microbiología 2008>
2. Morales R. Terapia de bacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido. Rev Chilena Infectol. 2003;20(1):24-7.
3. Livermore DM, Canton R. Detection of beta-lactamase-mediated resistance. Antimicrobial Chemother. 2007;59(2):165-84.
4. Prats G. Microbiología clínica. Madrid: Panamericana S.A; 2005.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standars for Antimicrobial susceptibility testing 13th, informational Supplement. M-100-S 12, Wayne PA; 2007(CLSI).
6. Jarlier V, Nicols M, Faumier G. Extended broad spectrum B-lactamasas conferring transferable resistance to newer B lactam agents in Enterobacteriaceae; hospital prevalence and susceptibility pattern. Rev Infect Dis. 1998;10:367-8.
7. Canon M. Cultivos de vigilancia. Epidemiología de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial [Internet]. [citado 14 Abr 2009]. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos protocolos microbiología 2007>
8. Bell JM, Turnidge JD, Gales AC, Pfaller MA, Jones RN. Extended –spectrum beta-lactamasas: a clinical update. Rev Clin Microbiol. 2006;18(4):657-86.
9. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, *et al.* Extended-spectrum betalactamasa producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. Intensive Care Med. 2006;28(12):1718-23.
10. Extended Spectrum Beta-lactamasas in urinary isolates of *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Prevalence and susceptibility pattern in a tertiary case Hospital babypadminis, appalaraju B. Indian J Medical Microbiol. 2004;22:172-4.
11. Trupia LA, Mollerach A, Diconza SA. Comparación de tres métodos microbiológicos para la detección de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias aisladas en Santa Fe (Argentina). Enferm Infec Microbiol Clín. 2006;28:525-8.
12. Cortés JA, Urdaneta MA, Potdevin G, Cuervo I, Bermúdez S, Molina D, *et al.* Impacto de las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en pacientes con cáncer. Rev Colombiana Cancerol. 2006;10(3):183-96.
13. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. Emerg Infect Dis. 2002;8(4):347-54.
14. Burgess DS, Hall RG. Spectrum  $\beta$ -lactamase and non ESBL producing *Klebsiella pneumoniae*. Diagn Microbial Inf Dis. 2006;5:229-30.
15. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin tazobactam, and the inoculums effect in tests with extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrobials Agents. Chemotherapy. 2007;45:3548-54.
16. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamasas (ESBL). Clín Microbiol Infect. 2008;6(9):460-3.

Recibido: 14 de junio de 2010

Aprobado: 2 de marzo de 2011