



Universidad Nacional del Nordeste
FACULTAD DE MEDICINA
Carrera de Especialización en Bacteriología Clínica

TRABAJO FINAL INTEGRADOR:

**“Infecciones por bacilos gram negativos
no fermentadores en
una Unidad de Terapia Intensiva para
Adultos”**

Presentado por: Mónica Graciela Sucin

Director: Federico Guillermo Nicola

Lugar de Residencia: Pcia. Roque Sáenz Peña (Chaco)

País: Argentina

Año: 2014

Agradecimientos:

Este trabajo no se habría podido realizar sin la colaboración de muchas personas que me han brindado su ayuda, sus conocimientos y su apoyo.

Especialmente agradezco a mi Director del Trabajo Final Integrador, Federico Guillermo Nicola, por el asesoramiento brindado que demuestra su solvencia académica y profesional, por su predisposición permanente, su apoyo incondicional y su gran ayuda cuando me enfrentaba con ciertos problemas.

Al Director de la Carrera de Especialización en Bacteriología Clínica, Dr. Luis Merino por su buena predisposición, ayuda y asesoramiento en los análisis estadísticos de datos.

A mi jefa del Servicio de Microbiología del Hospital "4 de Junio", Norma Esther Cech por la información brindada, aclaraciones oportunas y su gran apoyo.

Al Jefe de Terapia Intensiva del Hospital "4 de Junio" Dr. Marcelo Hernández por su colaboración constante.

A Fernando Poletta, del Servicio de Epidemiología del CEMIC, por su asesoramiento y participación en el análisis estadístico de los datos.

A la Ingeniera en Alimentos, Cecilia Alejandra Romero por su asesoramiento.

A la Jefa del Servicio de Microbiología del Hospital Perrando, Isabel Ana Marques, por brindar desinteresadamente datos requeridos.

A la Licenciada en Enfermería Sonia Tomé por brindarme material bibliográfico y compartir su experiencia laboral.

Al Servicio de Estadísticas del Hospital "4 de Junio" por su cooperación.

A mi familia, especialmente a mi mamá por su ayuda y contención.

A mis compañeras y colegas del Servicio de Microbiología del Hospital "4 de Junio".

Introducción:

Los bacilos gram negativos no fermentadores (BNNF) son un grupo heterogéneo de microorganismos que no utilizan los hidratos de carbono como fuente de energía o los degradan a través de vías metabólicas diferentes de la fermentación (1-3). Son bacterias aerobias estrictas no esporuladas que se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza. Dada su ubicuidad pueden sobrevivir en el ambiente hospitalario en: agua destilada, soluciones salinas, tubuladuras, superficies húmedas, humidificadores, incubadoras, nebulizadores, catéteres, soluciones desinfectantes y en superficies inertes, constituyendo reservorios de potenciales infecciones (3,4). Muchos BNNF se comportan como oportunistas y pueden causar infecciones graves (1,2). Estos microorganismos en algunas ocasiones se asocian a bacteriemias, infecciones del tracto urinario, meningitis y otras localizaciones, pero se relacionan fundamentalmente con neumonías nosocomiales, sobre todo en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva (5).

Los bacilos gram negativos aerobios constituyen más del 50% del total de los aislamientos bacterianos de importancia clínica. De estos, entre un 12% y un 16% corresponde a BNNF (6).

Los BNNF comprenden una gran diversidad de géneros y especies siendo uno de los grupos más complejos desde el punto de vista taxonómico, lo que suele ocasionar dificultades para su identificación (6,7).

El manejo de los pacientes internados en una unidad de terapia intensiva (UTI) habitualmente involucra la utilización de asistencia respiratoria mecánica (ARM), sonda vesical (SV), vía venosa central (VVC), etc., lo que junto con los métodos de monitoreo y/o diagnóstico invasivos aumentan el riesgo de infecciones por diversos microorganismos destacándose entre ellos a los BNNF. Estas bacterias suelen poseer

una diversidad de mecanismos de resistencia a los antibióticos, tanto intrínseca como adquirida y consecuentemente en las UTIs hay un amplio uso empírico de antibióticos de amplio espectro (8, 9).

El mayor uso de los antibióticos podría inducir a la aparición de nuevos mecanismos de resistencia y/o gérmenes multirresistentes, lo que se suele asociar con un mayor índice de mortalidad, estadía del paciente y tratamientos más prolongados (10-12). El considerable aumento de resistencia a los antibióticos y la generación de poblaciones de bacterias cada vez más resistentes a los mismos hacen necesaria la obtención de datos locales para su estudio y análisis (1, 13, 14).

Existen antecedentes de trabajos de investigación sobre la implicancia del aislamiento de BNNF publicados tanto en Argentina como en otros países, en los que la mayoría de los autores coinciden en que existen diferencias geográficas, con tasas de resistencias y mecanismos subyacentes característicos de cada país, región y de cada institución (13-19). Por lo tanto, es indispensable conocer la epidemiología local para plantear estrategias encaminadas a disminuir y controlar la resistencia bacteriana en cada institución, lo que motiva la necesidad de este trabajo.

Las infecciones por BNNF en una UTI son un serio problema en la Salud Pública tanto por su repercusión a nivel clínico como a nivel epidemiológico. Por ello es importante conocer la prevalencia de infecciones por distintos BNNF en el Hospital "4 de Junio" de la localidad de Pcia. Roque Sáenz Peña, el cual recibe pacientes de varios departamentos del interior del Chaco.

Dada la importancia de lo descrito anteriormente, el propósito que se plantea en este trabajo final integrador es determinar cuál es la frecuencia de aislamiento y los perfiles de resistencia a los antibióticos en BNNF aislados en los pacientes de UTI en el Hospital "4 de Junio" de Pcia. Roque Sáenz Peña en las diferentes muestras bacteriológicas y estudiar los factores de riesgo asociados a partir de análisis de datos locales.

Justificación:

Las infecciones por BNNF han cobrado notoria importancia por su incidencia en el ámbito hospitalario. El aislamiento de estos patógenos se asocia a un incremento de la mortalidad y están entre los agentes que más frecuentemente causan infecciones en las UTI, de ahí que constituyan desafíos terapéuticos (1).

El estado actual muestra la vigencia de la problemática en el seno de la comunidad hospitalaria de Sáenz Peña y sugiere la necesidad de estudiar el tema y abordar las cuestiones pendientes. Ante esta realidad, resulta imprescindible conocer la epidemiología local de las infecciones en la UTI, para adecuar los tratamientos empíricos en base a patrones locales de sensibilidad y factores de riesgo específicos, ya que el tratamiento no adecuado se asocia a mayores tasas de morbimortalidad.

Esta situación se agrava en nuestro hospital debido a las características del contexto demográfico, socioeconómico y cultural en el que viven los pacientes derivados al mismo, ya sea de la propia localidad o de lugares aledaños. Hay que considerar que este nosocomio recibe derivaciones de pacientes de 14 Departamentos del Chaco, según datos del Servicio de Estadística de nuestra institución, un total de 5400 pacientes por año.

Por lo mencionado, se desconoce muchas veces la existencia o no del tratamiento previo de antibiótico recibido por el paciente derivado y datos del mismo que podrían orientar en el diagnóstico y tratamientos posteriores.

Con este trabajo me propongo construir un conocimiento actualizado y generalizable del tema en cuestión a partir de datos locales, haciendo hincapié en el problema de la resistencia bacteriana y la terapéutica antibiótica para enfrentarla.

Hipótesis:

En la UTI los aislamientos de BNNF son frecuentes y suelen ser multirresistentes, estando asociados a factores de riesgo propios.

Objetivo General y Objetivos Específicos:

Objetivo General:

Ampliar los conocimientos acerca de la epidemiología local sobre las infecciones por BNNF en la UTI Adulta del Hospital "4 de Junio".

Objetivos Específicos:

Conocer la prevalencia de infecciones por BNNF en pacientes de UTI y su distribución en diferentes muestras bacteriológicas.

Conocer la frecuencia de resistencia y multirresistencia en estos aislamientos.

Analizar los factores de riesgo asociados a estas infecciones en general.

Materiales y métodos:

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de las infecciones por BNNF, aislados en muestras clínicas representativas de pacientes internados en UTI adulta del Hospital “4 de Junio”, cabecera de la Zona Sanitaria VII de la Provincia del Chaco y ubicado en la localidad de Pcia. Roque Sáenz Peña, en el año 2011.

El Servicio de UTI de dicho nosocomio contaba con 4 camas para la atención de los pacientes, pero a partir de enero del 2011 funcionó con 6 camas y a partir de marzo (y hasta la fecha) con 8 camas de hospitalización en dicha UTI.

La información sobre las muestras de las cuales se recuperaron los BNNF y sus perfiles de resistencia a los antibióticos fueron obtenidos a partir de los datos cargados previamente en el programa WHONET utilizado en nuestro laboratorio. Los detalles de la identificación fenotípica de los aislamientos fueron obtenidos por la revisión de los registros internos del laboratorio.

La identificación fenotípica de los aislamientos se realizó mediante sistema VITEK 2 (BioMérieux) (20) y pruebas convencionales (3).

Las cepas de *Acinetobacter baumannii complex* fueron derivadas para su tipificación al Instituto CEMIC por espectrometría de masas MALDI-TOF (21).

Las pruebas de susceptibilidad se realizaron por sistema automatizado VITEK 2 (15) y por métodos de difusión en agar según el método de Kirby–Bauer, según recomendaciones y puntos de corte actualizados del CLSI (22).

Los mecanismos de resistencia como ser beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas se estudiaron por métodos fenotípicos (mediante Hodge modificado, EDTA, Masuda y sinergia con discos) (22-26).

El protocolo para *P. aeruginosa* incluyó el estudio de sensibilidad a ceftazidima, cefepime, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam, gentamicina, ampicacina,

colistin, ciprofloxacina a partir de la CIM obtenida por sistema VITEK 2. Se probaron por método de difusión aztreonam (30ug) y piperacilina (100 ug).

Para *A. baumannii* se ensayaron ceftazidima, cefepime, imipenem, meropenem, ciprofloxacina, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, ampicacina, gentamicina, colistin, trimetoprima/sulfametoxazol por CIM obtenida por sistema VITEK 2. Por método de difusión se estudiaron tigeciclina (15 ug) y minociclina (30 ug).

Para *S. maltophilia* se evaluó trimetoprima/sulfametoxazol por CIM por sistema VITEK 2 y mediante método de difusión minociclina (30 ug) y levofloxacina (5 ug). Para *P. fluorescens* se probaron imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepime, colistin, ampicacina, gentamicina, ciprofloxacina por CIM a partir de sistema VITEK 2.

La presencia de metalobetalactamasas (MBLs) se investigó evaluando sinergia entre EDTA y los carbapenemes imipenem y meropenem. La presencia de BLEE se evaluó por sinergia entre ceftazidima (30 ug) con amoxicilina/clavulánico (20 ug) o cefepima (30 ug) y amoxicilina/clavulánico (20 ug), o por una diferencia ≥ 4 mm entre ceftazidima y ceftazidima/clavulánico (30/10 ug), tanto en *P. aeruginosa* como en *A. baumannii*. Además, en *P. aeruginosa* también se evaluó si se presentaba disociación entre piperacilina y ceftazidima o sinergia entre imipenem/ceftazidima. Para el análisis de carbapenemasas en *A. baumannii* se realizó Masuda con imipenem (10 ug) y meropenem (10 ug); mientras que en *P. aeruginosa* se realizó Hodge con ambos carbapenemes. Las cepas fueron derivadas al Instituto Malbrán para su confirmación.

Los datos demográficos y clínicos de los pacientes, así como la evaluación de la presencia o no de factores de riesgo y su duración fueron recogidos a partir de la revisión de las historias clínicas y registros internos de UTI. Como posibles factores de riesgo para adquirir una infección, una infección por BNNF se evaluaron los siguientes parámetros: asistencia respiratoria mecánica (ARM), sonda vesical (SV), vía venosa central (VVC), días de internación, tratamiento con antibiótico (ATB), cirugía previa.

A partir de registros internos del laboratorio se estudiaron los microorganismos aislados, considerados clínicamente significativos, recuperados de diversas muestras, incluyendo orina, aspirado traqueal, hemocultivos, tejido de pulmón, catéteres, líquido cefalorraquídeo, líquido abdominal, líquido pleural, piel y partes blandas, herida quirúrgica. Además se analizaron los perfiles de sensibilidad a los antibióticos.

Estos datos fueron volcados en tablas elaboradas a partir del programa Excel. Para evaluar posibles diferencias significativas en los distintos subgrupos se utilizó el método estadístico chi cuadrado y las diferencias fueron consideradas significativas cuando el valor de p fue menor a 0.05 y la Prueba t de Student para comparar variables continuas. Se utilizaron los programas Epi Info y STATA.

Definiciones:

Prevalencia de infecciones (P%): cociente entre el número de casos de infecciones multiplicado por 100 y el total de enfermos estudiados. Es el número de infecciones por cada 100 pacientes.

Prevalencia de infectados: Cociente entre el número de enfermos con infección multiplicado por 100 y el total de enfermos estudiados.

Prevalencia relativa: se estima directamente dividiendo las dos prevalencias de los grupos que se quieren comparar.

Discusión de resultados:

El total de pacientes internados en la UTI durante el año 2011 fue de 299, donde 69 pacientes presentaron al menos un episodio de infección. En dicho año se detectaron 112 aislamientos, de los cuales 47 (41,9%) fueron por BNNF, recuperados de 33 pacientes y 65 (58,1%) fueron por otras bacterias, recuperados en 47 pacientes. Algunos pacientes tuvieron más de un episodio de infección, tanto por BNNF como por otras bacterias. De esta manera el total de pacientes que se infectaron fue de 69, y de los que no se infectaron de 230. Por ende la prevalencia de infecciones fue de 23,1% (69/299) y la prevalencia de pacientes infectados con BNNF de 11% (33/299).

En la tabla 1 se consignan las características demográficas de los pacientes internados en UTI, discriminando en no infectados e infectados por BNNF y por otros gérmenes.

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes internados en UTI del Hospital "4 de Junio" (Pcia. R. Sáenz Peña - Chaco) 2011, discriminando en no infectados, infectados por BNNF e infectados por otros microorganismos:

	No Infectados	Infectados por BNNF	Infectados por Otros microorganismos
Nº Pacientes	230	33	47
Nº Infecciones	---	47	65
Sexo (Fem./Masc.)	86 / 144	12 / 21	22 / 25
Edad Prom (Mín-Máx)	41,9 (14 – 87)	44,0 (16 – 81)	50,2 (16 – 81)

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de sexo ni las edades entre los pacientes infectados y los que no se infectaron, ni entre aquellos que tuvieron infección por BNNF o por otros microorganismos.

En la tabla 2 se muestra las características generales más preponderantes entre los pacientes infectados.

Tabla 2: Características generales (enfermedades de base, derivaciones, salas de origen) de los pacientes internados en UTI que tuvieron infecciones. Hospital "4 de Junio" (Pcia. R. Sáenz Peña – Chaco) 2011:

	Infectados por BNNF (n = 33)	Infectados por Otros (n = 47)
Enfermedad de Base		
Insuficiencia Renal Aguda	2	6
Cardiopatía	13	9
Enfermedad respiratoria	0	3
Patología Abdominal	3	8
Diabetes	6	5
Tumor sólido	1	2
Enfermedad Neurológica	1	2
Enfermedad Endocrinológica	1	0
Otras	1	1
Se desconoce	2	10
Ninguna	3	1
Derivación: Si	21	21
Derivación: No	12	26
Sala de Origen		
Clínica Médica	5	2
Cirugía	2	5
Quirófano	12	20
Guardia	14	20

En esta Tabla 2 no se observaron diferencias entre estos sub-grupos (infectados por BNNF e infectados por otros microorganismos).

Se puede observar que las principales enfermedades de base para los pacientes infectados con BNNF fueron cardiopatía, diabetes, patología abdominal e insuficiencia renal aguda.

Las características antes mencionadas demuestran la complejidad de los pacientes que ingresan en nuestra UTI, dadas las particularidades mencionadas en la introducción.

De los pacientes infectados que ingresaron a UTI, 42 (52,5%) provenían derivados de otras instituciones y mayormente venían de Quirófano/Cirugía seguidos de la Guardia en donde se reciben pacientes tanto de la localidad como de lugares aledaños.

En la Tabla 3 se consignan las frecuencias de todos los microorganismos aislados en el total de episodios de infecciones (n= 112).

Tabla 3: Frecuencia de microorganismos totales y BNNF aislados de pacientes internados en UTI del Hospital "4 de Junio" (Pcia. R. Sáenz Peña - Chaco) 2011:

Microorganismos totales	%	n
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19,6	22
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19,6	22
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,8	2
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	0,9	1
Total BNNF	41,9	47
<i>Escherichia coli</i>	16,9	19
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,1	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6,2	7
<i>Serratia marcescens</i>	3,6	4
<i>Candida albicans</i>	3,6	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	2,7	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,7	3
<i>Proteus mirabilis</i>	2,7	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	1,8	2
<i>Enterococcus faecium</i>	1,8	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,8	2
<i>Candida tropicalis</i>	1,8	2
<i>Candida parapsilosis</i>	1,8	2
<i>Morganella morganii</i>	1,8	2
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0,9	1
<i>Enterococcus durans</i>	0,9	1
Total de otros gérmenes	58,1	65
Total	100	112

Los mayores porcentajes de aislamientos corresponden para *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, siendo los agentes que más frecuentemente causan infecciones en las UTIs (1).

La distribución de BNNF en las diferentes muestras biológicas se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Distribución de BNNF aislados en muestras biológicas de pacientes internados en UTI del Hospital “4 de Junio” (Pcia. R. Sáenz Peña - Chaco) 2011:

BNNF aislados	Sangre	Aspirado traqueal	Orina	LCR	Catéter	Otros*	Total n (%)
<i>A. baumannii</i>	4	7	2	2	3	4	22 (46,8)
<i>P. aeruginosa</i>	3	7	3	1	1	7	22 (46,8)
<i>P. fluorescens</i>		1					1 (2,1)
<i>S. maltophilia</i>		2					2 (4,2)
Total n (%)	7(14,9)	17(36,2)	5(10,6)	3(6,4)	4(8,5)	11(23,4)	47 (100)

* Absceso abdominal, líquido abdominal, herida quirúrgica, pulmón (biopsia), piel y partes blandas, líquido pleural. LCR: líquido cefalorraquídeo

A. baumannii y *P. aeruginosa* fueron las especies más prevalentes, aislándose preferentemente en aspirados traqueales en pacientes con neumonía hospitalaria.

Comparando los datos de la Tabla 4 con los datos obtenidos por Merino et al. en un estudio similar, se puede observar que los porcentajes de aislamiento de *P. aeruginosa* fueron similares. Pero sí presentaron diferencias en los porcentajes de recuperación de *A. baumannii* (27).

Con respecto a los perfiles de susceptibilidad antibiótica en los Gráficos 1 y 2 se exponen los resultados correspondientes.

Gráfico 1: Porcentajes de resistencia antimicrobiana en *A. baumannii* aislados de pacientes internados en UTI del Hospital “4 de Junio” (Pcia R. Sáenz Peña) 2011:

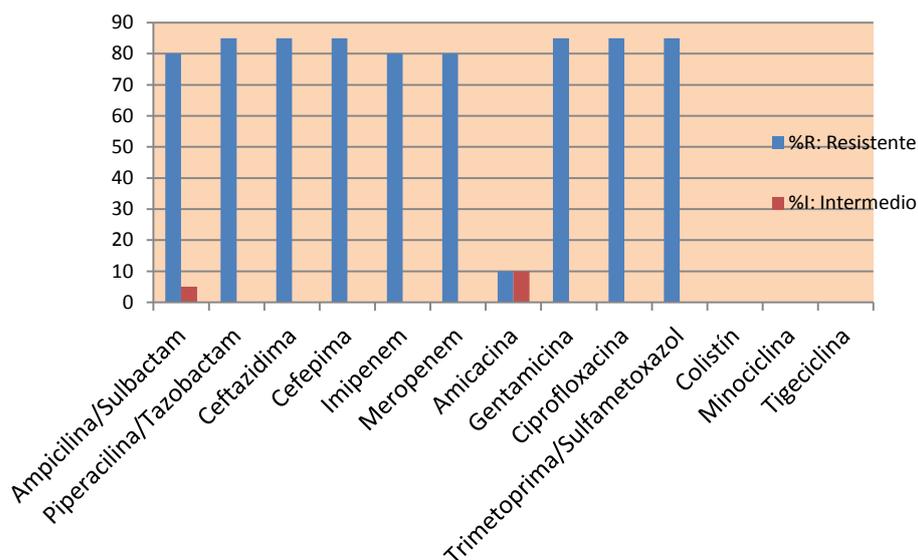
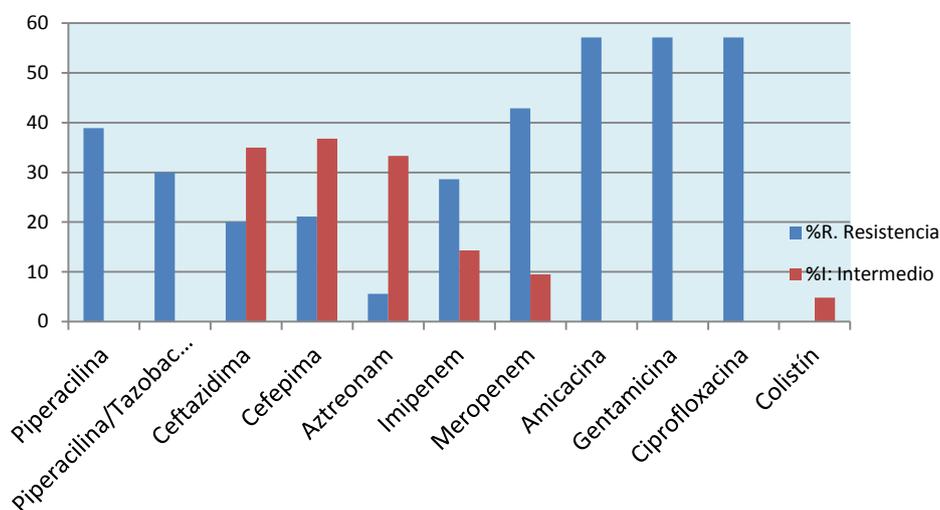


Gráfico 2: Porcentajes de resistencia antimicrobiana en *P. aeruginosa* aislados de pacientes internados en UTI del Hospital “4 de Junio” (Pcia R. Sáenz Peña) 2011:



En *A. baumannii*, el porcentaje de multiresistencia (resistencia simultánea a cefalosporinas de 3° y 4°G, carbapenemes y quinolonas) fue de 81,8%, mientras que para *P. aeruginosa* fue de 54,5%.

En Argentina el Grupo SIR (Sistema Informático de Resistencia, dependiente de la Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica) ha comunicado que en el año 2005 la resistencia a imipenem en *A. baumannii* fue del 60 % y que la resistencia de *P. aeruginosa* a ceftazidima permaneció entre el 16-26%, cifras similares a años anteriores (28).

Red WHONET Argentina ha reportado en aislamientos nosocomiales de Argentina, tasas de resistencia de *Acinetobacter spp* a carbapenemes de un 5% al 54% a partir del período de 2000 a 2004 respectivamente (29).

Todo lo señalado anteriormente presenta coincidencia con este estudio respecto al porcentaje de resistencia a ceftazidima en *P. aeruginosa* mientras que observamos un mayor porcentaje de resistencia a los carbapenemes en *A. baumannii*.

Según datos de nuestro hospital durante el período 2003-2004 obtenidos a partir del software del programa WHONET, en *A. baumannii* se presentó 100% de sensibilidad a imipenem y meropenem, en 2005 un 7,1% de resistencia a los carbapenemes,

aumentando considerablemente a un 61% en 2006 y hasta un 80 % en 2011 (de acuerdo con este trabajo). Este marcado aumento de la resistencia a los carbapenemes, probablemente esté en relación del mayor uso de estos antibióticos de amplio espectro en la UTI del Hospital "4 de Junio".

De acuerdo a la resistencia de *A. baumannii*, comparando nuestros resultados con un estudio local realizado en un Hospital de Corrientes durante julio de 1997 y diciembre de 1998, la resistencia a imipenem en nuestro hospital fue mayor, siendo en dicho hospital las cepas estudiadas sensibles en su totalidad a imipenem (27). Con respecto a la resistencia a otros antibióticos observamos una mayor resistencia en nuestro hospital a ciprofloxacina, ampicilina/sulbactam, gentamicina, ceftazidima piperacilina/tazobactam con respecto al mencionado hospital de Corrientes (27). Mientras que presentaron menor resistencia a amicacina. Si comparamos nuestros datos con el Hospital Perrando de Resistencia (Chaco) durante el año 2011 en la UTI adulta, la resistencia a los carbapenemes en *A. baumannii* fue de un 95%, aún mayor a los datos observados en este estudio. También fue marcada la resistencia a ceftazidima, piperacilina/tazobactam, cefepime, amicacina y ciprofloxacina con respecto a los datos del Hospital 4 de Junio.

Con respecto a la resistencia de *P. aeruginosa*, comparando nuestros resultados con el estudio mencionado anteriormente realizado en un hospital de Corrientes, la resistencia a imipenem en nuestro hospital fue mayor (27). Los valores obtenidos de amicacina, ceftazidima, piperacilina/tazobactam fueron similares, mientras que fueron menores en nuestro hospital las resistencias a ciprofloxacina y gentamicina (27).

En este estudio observamos una mayor resistencia en *P. aeruginosa* para imipenem, meropenem, gentamicina, amicacina y ciprofloxacina en relación al Hospital Perrando de Resistencia en UTI adulta durante el año 2011, mientras que observamos una menor resistencia para ceftazidima.

Los aislamientos de *S. maltophilia* en el presente trabajo presentaron un perfil de sensibilidad a levofloxacina, trimetoprima/sulfametoxazol y minociclina. El Hospital Perrando también expresó en dicho período en UTI sensibilidad a levofloxacina y minociclina y un 20 % de resistencia a trimetoprima/sulfametoxazol. *P. fluorescens* presentó un perfil de sensibilidad en la totalidad de los antibióticos probados.

En cuanto a los mecanismos de resistencia evaluados según los métodos fenotípicos descritos en Materiales y Métodos, no se detectaron aislamientos de *P. aeruginosa* ni *A. baumannii* portadores de MBLs ni hubo evidencias de aislamientos productores de BLEE. Estos datos fueron confirmados por el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas “Dr. Carlos G Malbrán”.

En *P. aeruginosa*, todos los aislamientos fueron negativos en el Test de Hodge, no evidenciándose entonces actividad enzimática sobre los carbapenemes. En el caso de *A. baumannii*, los aislamientos resistentes a carbapenemes fueron positivos en el test de Masuda, por lo que la resistencia probablemente estaría mediada por oxacilinasas de naturaleza carbapenemasas. En Argentina, las cepas productoras de carbapenemasas tipo oxacilinasas presentan zonas de inhibición menores de 21 mm para imipenem (22), tal como ocurrió en estos aislamientos.

En la tabla 5 se presentan los factores de riesgo y odds ratio por episodios de infección en UTI.

Tabla 5: Factores de riesgo y odds ratio (OR) por episodios de infección presentes en UTI del Hospital "4 de Junio" (Pcia. R. Sáenz Peña-Chaco) 2011:

	Infectados x BNNF (n=47)	Infectados x Otros microorganismos (n=65)	OR (IC 95%)	Valor de p
ARM n (%)	44 (93,6)	60 (92,3)	1,22	0,54
Días en ARM (Media ± DE)	10,5 ± 6,8	6,9 ± 6,2	NC	0,0006
Sonda vesical n (%)	46(97,9)	64(98,5)	0,72	0,66
Días con SV (Media ± DE)	10,2 ± 6,9	6,7 ± 6,2	NC	0,82
VVC n (%)	46(97,9)	64(98,5)	0,72	0,66
Días con VVC (Media ± DE)	9,8 ± 7,0	6,7 ± 6,2	NC	0,02
Atb n (%)	46(97,9)	64(98,5)	0,72	0,66
Días con Atb (Media ± DE)	10,1 ± 5,8	6,5 ± 5,8	NC	0,0017
Cirugía n (%)	29(61,7)	38(58,5)	1,14	0,73
Días desde Cirugía (Media ± DE)	4,9 ± 6,4	3,9 ± 6,3	NC	0,43
APACHE (Media ± DE)	13 ± 3	13 ± 3	NC	0,86
Días de internación (Media ± DE)	20,0 ± 12,0	15,4 ± 13,3	NC	0,05
Óbito n (%)	26 (55,3)	26 (40)	1,86	0,11
Número de Episodios de infección n(%)				
1	21 (44,7)	48 (73,8)	0,29	0,001
2	13 (27,7)	15 (23,1)	0,27	0,58
≥ 3	13 (27,7)	2 (3,1)	12,04	0,0001

NC: No corresponde

No hubo diferencia significativa con respecto a las infecciones por BNNF y por otros gérmenes en el uso de ARM, SV, VVC, antibiótico terapia o cirugía previa, lo que puede relacionarse con que estas maniobras invasivas se requieren en la mayoría de los pacientes que ingresan en las unidades de cuidado intensivo. Sin embargo, sí pudieron apreciarse diferencias significativas entre infección por BNNF y otros gérmenes con respecto al tiempo de exposición al factor de riesgo (ARM, antibiótico terapia, VVC y días de internación), no así con el uso de SV y días de cirugía. Las infecciones por BNNF ocurrieron más frecuentemente en pacientes con mayores días de hospitalización, mayor exposición a ARM, VVC y mayor uso de antibióticos (Tabla 5), lo que coincide con lo expuesto anteriormente (8-12).

En un estudio observacional prospectivo Trouillet et al. observaron que la neumonía asociada a ventilación de inicio tardío (duración previa de la ventilación mecánica > 7 días) y el uso reciente de antibióticos (dentro de un margen de 15 días) constituyeron los dos factores claves en el desarrollo de la neumonía asociada a ventilación causada por bacterias multirresistentes como *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* (30). En este estudio se puede observar que los principales factores que favorecen las infecciones por BNNF en comparación con los otros gérmenes fueron los días de exposición a ventilación mecánica y a antibiótico terapia (Tabla 5).

Con respecto a la VVC, el tiempo transcurrido entre la inserción del catéter y la infección por BNNF fue significativamente mayor que para las infecciones por otras bacterias. Según la mayoría de los autores, a este período habría que asociarlo a una infección de la vía endoluminal predominantemente por un mayor número de manipulaciones de las conexiones, mientras que las infecciones aparecidas durante la primera semana se relacionarían con la vía exoluminal (31-34).

No se encontraron diferencias significativas con respecto a los días de duración de SV, y a los días de cirugía en relación con BNNF y otros gérmenes. Tampoco hay

diferencias significativas en el APACHE entre las infecciones por BNNF y otros gérmenes y tampoco entre los pacientes que obitaron en dicho año.

Respecto al número de episodios de infección, 69 (61,6%) pacientes tuvieron un episodio único, 28 (25%) presentaron 2 episodios y 15 (13,4%) pacientes tuvieron 3 o más episodios de infección. Los pacientes infectados por BNNF presentaron más frecuentemente mayores episodios de infección (≥ 3) que aquellos infectados por otras bacterias y contrariamente, las infecciones por otros microorganismos ocurrieron más frecuentemente como un episodio único comparado con las infecciones por BNNF. Esto puede interpretarse como que los BNNF son microorganismos oportunistas que persisten por más tiempo en estos pacientes y/o que infectan más tardíamente a pacientes que permanecen por más tiempo internados/con factores de riesgo como ARM o VVC (Tabla 5).

Conclusión:

Los BNNF son los agentes que más frecuentemente se aíslan de infecciones en UTI.

Los factores de riesgo asociados a estas infecciones son: mayor tiempo de exposición a métodos invasivos como ARM y VVC, el uso y abuso de antibióticos de amplio espectro y la estadía prolongada.

Los BNNF aislados con mayor frecuencia en los pacientes internados y, en las diferentes muestras bacterianas, fueron *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.

Suelen presentar resistencias a los antimicrobianos y ser multirresistentes.

Ante la situación planteada es necesario destacar la importancia de estudios epidemiológicos locales y la adecuación de medidas de control en base a éstos.

Bibliografía:

1. Larrondo Muguercia H de las M. Infección por bacilos gram negativos no fermentadores. Problemática en las unidades de cuidados intensivos. Rev Haban Cienc Méd. 2010; 9(5): 680-687.
2. Koneman EW, Allen SD, Dowell VR, Janda WM, Sommers HM, Winn WC. Diagnóstico microbiológico: Texto y atlas a color. 6ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008: p. 289-371.
3. Jordi V, Francesc M. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gram negativos no fermentadores. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28 (10):726-736.
4. Callejo R, Prieto M y Col. Identificación de bacilos gram negativos no fermentadores. Curso Teórico y Práctico. Servicio Bacteriología Especial. Departamento Bacteriología. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS. Dr. Carlos G. Malbrán. Bs As. 2010.
5. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal JJ, Insausti J, Cerdá E. National Study of Control of Nosocomial Infection in Intensive Care Units. Evolutive report of the years 2003-2005. Med Intensiva. 2007; 31: 6-17.
6. Vay C, Pasteran F. Bacilos gram negativos no fermentadores. En: Durlach R, Del Castillo M, Efrón E, Ezcurra C, Freuler C, Guelfand L. Epidemiología y control de infecciones en el hospital. (ed). Bs As: Ediciones de la Guadalupe; 2006: p.177-188.
7. Joyanes P, Conejo M del C, Martínez-Martínez L, Perea EJ. Evaluation of the Vitek 2 System for the identification and susceptibility testing of three species of nonfermenting gram negative rods frequently isolated from clinical samples. J Clin Microbiol. 2001; 39 (9): 3247-3253.
8. Rodríguez CH, Juárez J, De Mier C, Pugliese L, Blanco G, Vay C, et al. Resistencia a antibióticos de bacilos gram negativos aislados en unidades de cuidados intensivos.

Análisis comparativo de dos períodos (1998- 2001). Medicina (Bs As). 2003; 63 (1): 21-27.

9. Mendes RE, Bell JM, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Emergence and widespread dissemination of OXA-23, -24/40 and -58 carbapenemases among *Acinetobacter spp.* in Asia–Pacific nations: report from the SENTRY Surveillance Program. J Antimicrob Chemother. 2009; 63: 55-59.

10. Mak JK, Kim MJ, Pham J, Tapsall J, White PA. Antibiotic resistance determinants in nosocomial strains of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 2009; 63 (1):47-54.

11. Lemos EV, De la Hoz Restrepo F, Alvis N, Quevedo E, Cañón O, León Y. Mortalidad por *Acinetobacter baumannii* en unidades de cuidados intensivos en Colombia. Rev Panam Salud Pública. 2011; 30 (4): 287-294.

12. Cejas D, Almuzara M, Santella G, Tuduri A, Palombarani S, Figueroa G, et al. Caracterización fenotípica y genotípica de la resistencia a imipenem en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en un hospital de Buenos Aires. Rev argent microbiol. 2008.; 40 (4):238-245.

13. Miranda MC, Pérez F, Zuluaga T, Olivera M del R, Correa A, Reyes SL, et al. Resistencia a antimicrobianos de bacilos gram negativos aislados en unidades de cuidado intensivo en hospitales de Colombia, Whonet 2003, 2004 y 2005. Biomédica. 2006; 26 (3): 424-433.

14. Paz Rojas EL, Ponce de León Pandolfi D, Ramirez Ponce R. Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud, Lima Perú, 2004-2006. Acta Méd Per. 2008; 25(3): 140-147.

15. Hernández Torres A, García Vázquez E, Yagüe G, Gómez Gómez J. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. Rev Esp Quimioter. 2010; 23(1): 12-19.

16. Deliberali B, Myiamoto KN, Winckler Neto CH del P, Remus Pulcinelli RS, Aquino AR do C, Vizzotto BS, et al. Prevalência de bacilos gram-negativos não fermentadores de pacientes internados en Porto Alegre-RS. *J Bras Patol Med Lab.* 2011; 47(5): 529-534.
17. Memish ZA, Shibl AM, Kambal AM, Ohaly YA, Ishaq A, Livermore DM. Antimicrobial resistance among non-fermenting gram negative bacteria in Saudi Arabia. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(7):1701-1705.
18. Malini A, Deepa E, Gokul BN, Prasad SR. Nonfermenting Gram Negative Bacilli infections in a Tertiary Care Hospital in Kolar, Karnataka. *J Lab Physicians.* 2009; 1(2):62-66.
19. Jones RN. Microbial Etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(1): 81-87.
20. VITEK 2- Compact. Manual del usuario del instrumento. BioMérieux. Rev 2010.
21. IVD MALDI. Biotyper 22 Bruker Daltonik GmbH. Bremen, Alemania. 2012.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement M100-S 21. 2011; 31(1): 60-65.
23. Radice M, Marín M, Giovanakis M, Vay C, Almuzara M, Limansky A, et al. Criterios de ensayo, interpretación e informe de las pruebas de sensibilidad a los antibióticos en los bacilos gram negativos no fermentadores de importancia clínica: recomendaciones de la Subcomisión de Antimicrobianos de la Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínicas, Asociación Argentina de Microbiología. *Rev argent microbiol.* 2011; 43(2): 136-153.
24. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de Resistencia en microorganismos gram negativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29 (7):524-534.

25. Lee K, Chong Y, Shin HB, Kim YA, Yong D, Yum JH. Modified Hodge and EDTA-disk synergy tests to screen metallo- β -lactamase-producing strains of *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. Clin Microbiol Infect. 2001; 7(2): 88-102.
26. Marchiaro P, Mussi MA, Ballerini V, Pasteran F, Viale AM, Vila AJ, et al. Sensitive EDTA-based microbiological assays for detection of metallo- β -lactamases in nonfermentative gram-negative bacteria. J Clin Microbiol. 2005; 43(11): 5648-5652.
27. Merino LA, Ronconi MC, Marín M, Hreňuk GE, Pato AM. Bacilos gran negativos no fermentadores: Distribución en materiales clínicos y susceptibilidad antimicrobiana. Revista Latinoamericana de Microbiología. 1999; 41: 279-284.
28. Quinteros M, Radice M, Famiglietti A, Marín M, Nicola F, Casellas JM, et al. Análisis de la sensibilidad a los antimicrobianos en los aislamientos de pacientes internados. Años 2004-2005. Sistema Informático de Resistencia (SIR) (SADEBAC-AAM). Boletín de la Asociación Argentina de Microbiología. 2006; 172:13-16.
29. Pasterán F, Rapoport M, Petroni A, et al. Emergence of PER-2 and VEB-1a in *Acinetobacter baumannii* strains in the Americas. Antimicrob. Agents Chemother. 2006; 50: 3222-3224.
30. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly- Guillou ML, Combaut D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 531-539.
31. Sherertz RJ. Pathogenesis of vascular catheter infections. In: Waldvogel FA, Bisno AL, editors. Infections Associated with Indwelling Medical Devices. 3^a ed. Washington: American Society for Microbiology; 2000: p. 111-125.
32. Seisdedos Elcuaz R, Conde García MC, Castellanos Monedero JJ, García Manzanares Vázquez de Agredos A, Valenzuela Gomez JC, Fraga Fuentes MD. Central venous catheters-related infections in patients with parenteral nutrition. Nutr Hosp. 2012; 27 (3): 775-780.

33. Garnacho Montero J, Ortiz Leyva C. Diagnóstico y tratamiento de la sepsis por catéter en nutrición parenteral. *Nutr Clin Med.* 2007; 1(3): 153-162.
34. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control.* 2011; 39:1-34.