
ARTÍCULO DE OPINIÓN

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ).
La Habana. Cuba.



MULTIRRESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS: ALERTA ROJA

ANTIMICROBIAL MULTIRESISTANCE IN INTENSIVE CARE UNITS : RED ALERT

Dr. C. Anselmo A. Abdo Cuza*

*Doctor en Ciencias. Especialista de segundo grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Especialista de primer grado en Medicina Interna. Profesor Titular.

Correspondencia: aaabdo@infomed.sld.cu

Web: <http://blogs.sld.cu/aaabdo/>

"El mundo se está dirigiendo hacia una era postantibiótico, en la cual muchas infecciones comunes ya no podrán curarse y, una vez más, comenzarán a matar con toda su fuerza" *Margaret Chan, Directora General de la Organización Mundial de la Salud.*

La multirresistencia antimicrobiana ha emergido como un problema sanitario mundial que requiere de máxima atención. En 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publica su primer informe global sobre las amenazas de la resistencia a los antibióticos¹. La OMS alertó de esta grave situación que puede poner en peligro los logros de la medicina moderna.

Entre los microorganismos más frecuentes que han adquirido mecanismos defensivos se encuentran las enterobacterias (fundamentalmente *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*) y los bacilos gram negativos no fermentadores (*Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*), y son precisamente estos quienes ocupan los primeros lugares como agentes causales de las infecciones relacionadas con el cuidado sanitario (IRCS) en nuestras unidades de cuidados intensivos (UCIs)².

Los factores de riesgo descritos para la adquisición de microorganismos multirresistentes (*multidrug resistance*: MDR) son condiciones *sine qua non* de todo enfermo grave en UCIs^{3,4}.

Son múltiples los mecanismos de resistencia que poseen estas bacterias, unos intrínsecos y otros adquiridos; enzimas inactivantes (betalactamasas, carbapenemasas), mutación de porinas, bomba de expulsión activa, mutación de sitios de acción, entre otros, los cuales pueden presentarse de forma aislada, o con frecuencia combinados potenciando la multirresistencia⁵.

En noviembre de 2011 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitió una alerta epidemiológica por aislamientos en Guatemala de cepas de *Klebsiella pneumoniae* con el mecanismo de resistencia antimicrobiana, denominado New Delhi Metalobetalactamasa (NDM).

En noviembre de 2012 Paraguay notificó el hallazgo de carbapenemasas del tipo NDM en aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en pacientes hospitalizados, y en diciembre de 2012 se emite una segunda alerta epidemiológica por la transmisión de microorganismos MDR tipo NDM en servicios de salud⁶.

En nuestro país, Espinosa et al⁷ en el Hospital Hermanos Ameijeiras, en un estudio comparativo de los patrones de susceptibilidad microbiana realizado entre los años 2002 y 2006, muestran en el último año predominio del aislamiento de bacterias gram negativas y en particular, bacilos no fermentadores como *Acinetobacter* spp y *Pseudomonas* spp, con un incremento de los patrones de resistencia. Se demostró *Escherichia coli* resistente a Ciprofloxacina (71 % para el hospital y 85.71 % para la UCI), y *Acinetobacter* spp resistente a Meropenem (55 % y 62 % respectivamente). Cuatro años después en ese mismo centro Hart et al encontraban patrones de resistencia muy elevados para *Acinetobacter baumannii*, 92.5 % frente a Cefepime, 95 % para Ciprofloxacina y 90 % frente a Meropenem⁸.

En un estudio multicéntrico⁹ (Proyecto Disminución de la Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos: DINUCIs) donde participaron 16 UCIs cubanas para caracterizar la incidencia de las principales IRCS, y aun con las limitantes de no haber certificado todos los aislamientos por un centro de referencia y la no disponibilidad homogénea de recursos microbiológicos, se encuentra en el 2013 una alta resistencia antimicrobiana, situación que se muestra en las figuras 1 y 2, en relación con los patrones de susceptibilidad de *Acinetobacter* spp y *Pseudomonas* spp.

Figura 1. Patrones de susceptibilidad de *Acinetobacter* spp. (Proyecto DINUCIs 2013)

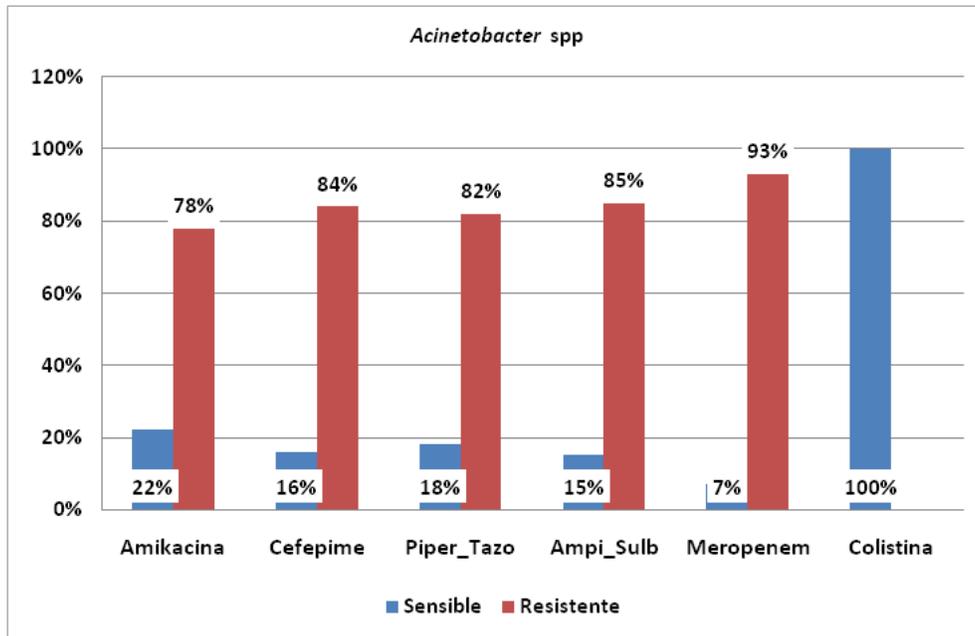
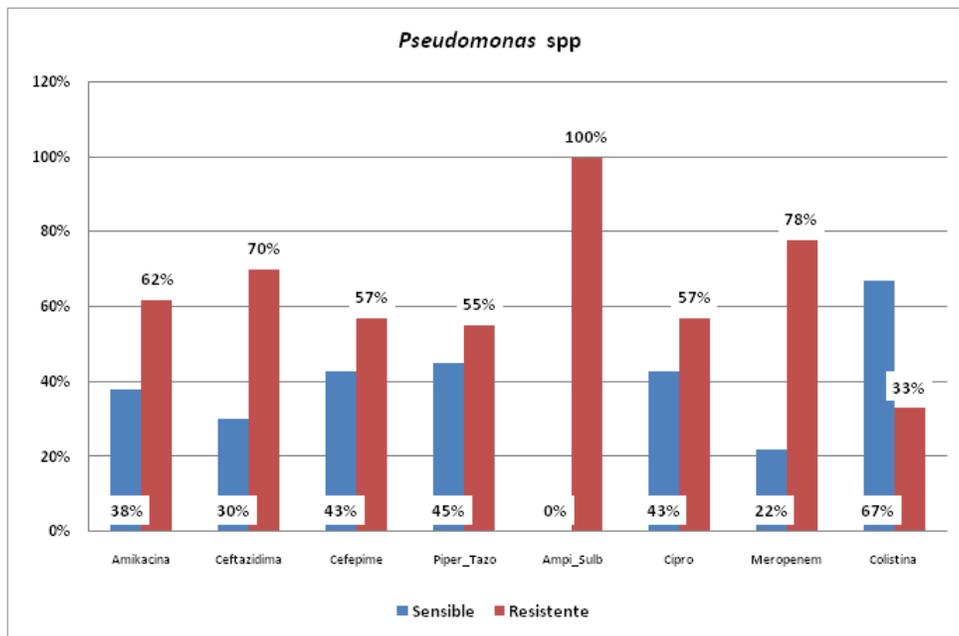


Figura 2. Patrones de susceptibilidad de *Pseudomonas* spp. (Proyecto DINUCIs 2013)



A inicios de 2014 Quiñones et al¹⁰ detectan por vez primera en Cuba, tres aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas (tipo KPC). Dos de los tres pacientes se encontraban ingresados en UCIs de dos regiones del país, distantes entre sí. Este problema sanitario tiene consecuencias negativas para indicadores de resultado y calidad, como quedó en evidencia en el DINUCIs tercera fase⁹. La mortalidad de los pacientes con IRCS fue 41.07 % vs 17.76 % en pacientes sin ellas ($p < 0.001$). La estadía media de los pacientes con IRCS fue 11.25 días (± 7.9) vs 4.75 días (± 4.2) de pacientes sin ellas ($p < 0.001$).

Aunque cada centro tiene características particulares y distintos mapas microbiológicos considero oportuno hacer algunos comentarios desde los cuidados intensivos sobre esta situación real, mundial y nacional. Los pacientes con infecciones graves por estos microorganismos MRD van a la UCI o surgen en ellas. A pacientes con estas características se refiere este artículo.

Las estrategias para al menos intentar disminuir el problema parten de reconocerlo como problema sanitario. El enfoque debe ser multidisciplinario. Una correcta política antibiótica tanto hospitalaria como comunitaria es vital. La adecuada y homogénea microbiología es básica. La higiene y la epidemiología imprescindibles. Ha existido cierta controversia sobre el tratamiento de microorganismos MDR con regímenes combinados o monoterapia. La justificación al tratamiento con monoterapia es atractiva pero el consenso se inclina (por unanimidad de la evidencia) al tratamiento combinado para las infecciones graves¹¹⁻¹³.

A día de hoy aun con un antibiograma que nos informe resistencia a Meropenem de *Acinetobacter* spp, la evidencia indica tratamiento antibiótico combinado y de primera elección Meropenem (u otro carbapenémico de acuerdo al caso). La administración debe ser en un régimen de infusión prolongada (en tres horas) y en dosis máxima. El o los otros antibióticos que formaran parte del tratamiento combinado debe ser guiado por antibiograma. Las opciones no son muchas, generalmente debe valorarse: Colistina, Tigeciclina, Fosfomicina, Amikacina, Levofloxacina o Rifampicina, los que se recomiendan siempre usar como parte de una terapia combinada y en las dosis adecuadas¹⁴. Es apremiante para nuestras UCIs disponer de la determinación de concentración inhibitoria mínima (CIM) y orientarnos hacia los mecanismos de resistencia. Existen algunos autores que justifican el uso de carbapenémicos solo si la CIM para meropenem o imipenem del organismo infectante es ≤ 8 mg/l.

La utilización de los antibióticos debe ser óptima en cuanto a dosis y formas de administración. Con respecto a Colistina (hasta el momento, la tabla de salvación) una encuesta internacional¹⁵ ha puesto en evidencia lo heterogéneo de su uso, sin embargo

la mayoría de los expertos recomiendan el uso de una dosis de carga de 9 millones UI, seguida de la administración de 4.5 millones UI cada 12 horas en pacientes con función renal conservada (definida como creatinina < 1.2 mg/dl o filtrado glomerular [FG] >50ml/min/1.73 m²SC). Para pacientes con FG < 50 y > 20 ml/min utilizar una dosis de mantenimiento de 4.5 millones UI en 24 horas, mientras que aquellos con aclaramiento de creatinina <20 ml/min recibirán 4.5 millones UI en 48 horas. La dosis de carga de 9 millones UI debe ser utilizada aun con disminución de la función renal.

Es necesario conocer las equivalencias de las distintas presentaciones de Colistina, así tenemos que, 1 mg *colistin base activity* (CBA) equivale a 33.250 UI. Para *colistimethate sodium* (CMS), 1 mg equivale a 12.500 UI. Por lo tanto 9 millones UI equivale a 720 mg CMS¹⁵. La presentación que recibimos en el país, es de 100 mg de colistina base que equivale a 240 mg de CMS y a 3 millones UI. Se sugiere revisar cada presentación disponible. Las estrategias higiénico epidemiológicas en la UCI para evitar la propagación una vez identificado algún microorganismo multirresistente parten de la formación de un bloque monolítico entre médicos, enfermeras, auxiliares y epidemiólogos. Las medidas a implementar se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Estrategias higiénico epidemiológicas para evitar la propagación de microorganismo multiresistentes.

1. Habitación individual, si no es posible se realiza aislamiento de cohorte (pacientes con igual microorganismo pueden compartir la habitación).
2. Usar siempre guantes limpios no estériles antes de cualquier contacto con el paciente o su entorno y desecharlos.
3. Aplicación de solución alcohólica antes de colocarse y después de retirarse los guantes. Ideal disponer de dispensadores y secado con papel o servilletas.
4. Usar equipamiento de protección personal (sobrebata, tapaboca, lentes) si se valora que en la atención se tendrá contacto con el paciente, fluidos orgánicos o instrumental.
5. Esfigmomanómetro, estetoscopio, termómetro y soluciones alcohólicas exclusivos para el paciente.
7. Bolsa para residuos en la habitación.
8. Bolsa para recolectar la ropa de cama en la habitación.
9. Artículos de limpieza exclusivos para la habitación.
10. Limitar los traslados del paciente.
11. El familiar debe aplicarse solución alcohólica en las manos antes y después de la visita.

Resulta interesante que de forma paradójica son viejos antimicrobianos quienes tienen las mejores sensibilidades contra los microorganismos MDR, de igual forma recordar la célebre observación de Semmelweis sobre el lavado de manos. La medida más efectiva para este problema es la prevención. En 2013 el grupo de investigadores del Proyecto DINUCIs realizó un consenso⁹ para establecer las medidas de prevención para las principales IRCS en UCIs, las adoptadas se presentan en el cuadro 2.

Cuadro 2. Consenso sobre paquete de medidas para la prevención de las principales Infecciones Relacionadas con el Cuidado Sanitario en unidades de cuidados intensivos. Julio de 2013. Investigadores del Proyecto Disminución de Infecciones Nosocomiales en Unidades de Cuidados Intensivos (DINUCIs).

Medidas básicas

1. Educación y divulgación sobre el tema (educar sobre aspectos técnicos de procedimientos, colocación de carteles y discusiones colectivas de materiales).
2. No cambiar de forma sistemática las tubuladuras de los ventiladores.
3. Uso de medidas de máxima barrera para colocar catéteres centrovenosos (CCV).
4. Evitar vía femoral.
5. Evitar lavados vesicales.
6. En pacientes con sonda vesical asegurar siempre un flujo de orina descendente y continuo. Mantener la bolsa colectora siempre por debajo del nivel de la vejiga del paciente y eliminar acodaduras de la sonda y del tubo colector. Para movilizar al paciente o trasladarlo de cama hay que pinzar la sonda, evitando siempre pinzamientos de más de 2 horas.

Medidas específicas que componen al paquete de medidas (requieren de control de adherencia).

4. Pacientes en posición semi-incorporada (45 grados) excepto si existe contraindicación para esta posición.
5. Higiene estricta de las manos con soluciones alcohólicas en los cinco momentos definidos por la OMS.
6. Lavado de cavidad oral con solución de clorhexidina 0.2 % cada 8 horas en pacientes intubados.
7. Limpieza de la piel para CCV y durante cambios de apósito con solución de clorhexidina alcohólica 2 % (en pacientes mayores de dos meses de edad).

Medidas Opcionales

1. Profilaxis antibiótica para pacientes críticos que requieren intubación endotraqueal por trauma grave, accidente cerebrovascular agudo u otra disminución aguda del nivel de conciencia que requiera de intubación. Se mantendrá por menos de 24 horas. Se recomienda para adultos: Cefuroxima 1.5 g endovenoso inmediatamente después de la intubación y una segunda dosis cuatro horas después.
2. Las llaves colocadas en las luces del CCV deben ser envueltas en apósito estéril embebido de clorhexidina alcohólica 2 % (en pacientes mayores de dos meses de edad).
3. Baño diario con clorehexidina (2 - 4%) en pacientes mayores de dos meses de edad. Todo el cuerpo a excepción de la cara.

Desde los cuidados intensivos prevenir y vigilar son estrategias básicas en esta batalla. Los microorganismos MDR aunque con admirables estrategias defensivas requieren de nuestras (malas) acciones para su diseminación.

Referencias bibliográficas

1. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. WHO.[citado 2014 Septiembre 18]. Disponible en:<http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/#>
2. Abdo A, Castellanos R, Grupo de Investigadores del Proyecto Disminución de la Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos (Proyecto DINUCIs). Incidencia de infección relacionada con el cuidado sanitario en unidades de cuidados intensivos en Cuba. Año 2012. Rev Invest Medico quir [revista en la Internet]. 2013 julio - diciembre [citado 2014 Septiembre 18]; 5(2): 179 - 194. Disponible en: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/img/article/view/237/337>.
3. VoorIn't Holt AF, Severin JA, Lesaffre EM, Vos MC. Carbapenem use and medical devices highest risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review and meta-analyses. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(5): 2626-2637.
4. Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, Dimopoulos G, Marsh B, Torres A, et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired

- pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med* 2013; 39(4): 672-681.
5. Morejón M. Multirresistencia en bacilos gramnegativos y médico de asistencia. *Revista Cubana de Medicina [revista en la Internet]*. 2012 octubre - diciembre [citado 2014 Septiembre 18]; 51(4): 278 - 279. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v51n4/med01412.pdf>
 6. Alerta epidemiológica OPS. [citado 2014 Septiembre 18]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=19619&Itemid
 7. Espinosa F, Hart M, Halley MC, Martínez ML, Pardo A. Resistencia bacteriana de cepas aisladas en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" .*Revista Cubana de Medicina [revista en la Internet]*. 2008 octubre - diciembre [citado 2014 Septiembre 18]; 47(4). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v47n4/med02408.pdf>
 8. Hart M, Espinosa F, Halley MC, Martínez ML, Montes de Oca Z. Resistencia a antibióticos en cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de enero a marzo del 2010 en el Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". *Revista Cubana de Medicina [revista en la Internet]*. 2010 julio - septiembre [citado 2014 Septiembre 18]; 49(3): 218 - 227. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v49n3/med01310.pdf>
 9. Grupo de Investigadores del Proyecto Disminución de la Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos (Proyecto DINUCIs). Incidencia de Infección Relacionada con el Cuidado Sanitario en Servicios de Medicina Intensiva. Implementación y resultados de la aplicación de un paquete de medidas profilácticas. Informe 2013. [citado 2014 Septiembre 18]. Disponible en: <http://blogs.sld.cu/aaabdo/files/2014/08/Incidencia-de-Infecci%C3%B3n-Relacionada-con-el-Cuidado-Sanitario-en-Servicios-de-Medicina-Intensiva.pdf>
 10. Quiñones D, Hart M, Espinosa F, Garcia S, Carmona Y, Ghosh S, et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates producing KPC-2 carbapenemase in Cuba. *New Microbes and New Infections* 2014; 2(4): 123–126.
 11. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2014; Sep;20(9):862-72.
 12. Ahmed A, Azim A, Gurjar M, Baronia AK. Current concepts in combination antibiotic therapy for critically ill patients. *Indian J Crit Care Med*. 2014 May;18(5):310-4.
 13. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW, Tacconelli E, Theuretzbacher U, et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Sep;69(9):2305-9.
 14. Levy Hara G, Gould I, Endimiani A, Pardo PR, Daikos G, Hsueh PR, et al. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing

- Enterobacteriaceae: recommendations from an International Working Group. J Chemother. 2013 Jun;25(3):129-40.
15. Wertheim H, Nguyen KV, Hara GL, Gelband H, Laxminarayan R, Mouton J et al. Global survey of polymyxin use: A call for international guidelines. J Glob Antimicrob Resist 2013; 1(3): 131–134.

Recibido: 04 de noviembre de 2014

Aprobado: 08 de noviembre de 2014

Anselmo A. Abdo Cuza. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana. Cuba. Dirección electrónica: aaabdo@infomed.sld.cu