

1

IMPORTANCIA DE LA MULTIRRESISTENCIA BACTERIANA EN EL PACIENTE CRÓNICO

DR. JORGE GUITIAN DELTELL¹; DR. SALVADOR GINER ALMARAZ² Y
DR. JOSÉ LUIS LÓPEZ HONTANGAS³.

¹ FARMACÉUTICO INTERNO RESIDENTE EN MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA.

² FACULTATIVO ESPECIALISTA EN MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA.

³ JEFE DE SERVICIO EN MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA.

SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE. VALENCIA

Conceptos claves: infección nosocomial (IN), *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de β LEE y carbapenemasas, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR), *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes y *Enterococcus spp.* resistentes a glucopéptidos.

INFECCIÓN NOSOCOMIAL (IN) EN EL PACIENTE CRÓNICO

Nosocomial proviene del griego **Nosokomein** que significa nosocomio (= hospital) y que a su vez deriva de las palabras griegas **nosos (enfermedad) y komein (cuidar)**, o sea, donde se cuidan enfermos. Por lo tanto IN es una infección asociada a un hospital o a una institución de salud.

Actualmente, el término nosocomial está sometido a un cambio conceptual. En general, se ha entendido IN como aquella que debuta **después de las 48 horas de ingreso** en un centro sanitario, en un intento de contabilizar aquellos procesos infecciosos que se han adquirido como consecuencia del ingreso en el mismo. Los cambios acontecidos en las últimas décadas como la cirugía mayor ambulatoria, endoscopias, quimioterapia, hospitales de día, etc., han conducido a modificar esta definición para incluir **a todo**

proceso infeccioso relacionado con un ambiente o técnica sanitaria aunque no esté presente en las 48 horas previas de ingreso.

El envejecimiento de la población y la mayor prevalencia de enfermedades discapacitantes en las personas de edad avanzada han sido los condicionantes para el desarrollo de **recursos residenciales y de centros socio-sanitarios**. Estas nuevas estructuras sanitarias y sociales han de ser tenidas en cuenta por razones de salud pública. Recordemos que en estas instituciones ingresa una proporción importante de población, con mayor susceptibilidad a la infección y unas necesidades específicas de salud. El flujo de pacientes hospital-medio institucional (residencias de ancianos y en los centros socio-sanitarios), y viceversa, contribuye a la colonización por cepas resistentes a antimicrobianos. Las instituciones juegan un papel fundamental en la epidemiología de las infecciones por gérmenes multirresistentes, porque pueden comportarse como un **reservorio natural**. El uso apropiado de antibióticos puede limitar la aparición de resistencias y prevenir su diseminación por los centros. La mayor prevalencia de infecciones urinarias y respiratorias, así como de pacientes con úlceras por presión, hace que la flora habitual sea la propia de estas entidades nosológicas. Dado que los pacientes suelen estar ingresados largos períodos de tiempo, a menudo reciben diversos tratamientos antimicrobianos durante su estancia. Todo esto favorecerá la aparición de resistencias a los antibióticos de uso habitual.

PRINCIPALES MICROORGANISMOS ASOCIADOS A IN EN EL PACIENTE CRÓNICO

Globalmente, los microorganismos que con mayor frecuencia producen las infecciones nosocomiales son *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Candida spp.*, *Bacteroides spp.* y otros bacilos gramnegativos (**Tabla 1**).

Cada una de las localizaciones de las infecciones nosocomiales se relaciona con unas etiologías más comunes, así las infecciones del tracto urinario son causadas a menudo por enterobacterias (sobre todo *Escherichia coli*) y, en menor grado, por enterococos y *Pseudomonas aeruginosa*; las infecciones de las vías respiratorias son causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias y *Staphylococcus aureus*. Las bacteriemias primarias, generalmente relacionadas con infecciones de catéteres vasculares, son causadas en su mayoría por estafilococos y, con menor frecuencia, por enterobacterias y especies de *Candida*.

| GRAM POSITIVOS | GRAM NEGATIVOS | VIRUS | PARASITOS | HONGOS |
|--|--|---|---|---|
| <i>S. aureus</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>S. pyogenes</i> <i>C. perfringens</i> <i>C. tetani</i> <i>C. difficile</i> | <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. maltophilia</i> <i>B. cepacia</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>L. pneumophila</i> <i>Bacteroides spp.</i> | VHB VHC VIH VRS Calicivirus Rotavirus Influenza | <i>Sarcoptes scabiei</i> <i>Pediculus humanus</i> <i>Cryptosporidium spp.</i> <i>Isoospora belli</i> <i>Leishmania spp.</i> <i>Plasmodium spp.</i> | <i>Candida albicans</i> <i>Candida spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Pneumocystis spp.</i> |

Tabla 1. Principales agentes etiológicos asociados a IN

RESISTENCIAS BACTERIANAS Y ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

La **resistencia** puede ser **natural**, cuando todos los integrantes de una determinada especie son resistentes, o **adquirida**, cuando afecta a algunos integrantes de una especie pero no a la totalidad.

La resistencia adquirida puede ser, a su vez, cromosómica o extracromosómica. La **resistencia cromosómica** se origina por mutación espontánea, generando un cambio genético estable. La frecuencia de mutación se calcula de $1/10^6$ a $1/10^7$ de divisiones celulares. En la primera etapa aparecen pocas bacterias resistentes pero a medida que el antibiótico selecciona los microorganismos se desarrollan células resistentes hasta transformarse en un cultivo antibiótico-resistente. Por otro lado, la **resistencia extracromosómica** se produce por incorporación del material genético externo al cromosoma bacteriano. Se llama también mediada por plásmidos o transposones.

La expresión de la resistencia puede ser **constitutiva**, cuando se produce con o sin exposición al estímulo; **inducible**, cuando se produce solo después de la exposición al estímulo; y **constitutiva-inducible**, cuando se produce a bajos niveles sin estímulo y la producción está muy aumentada después de la estimulación.

Las bacterias han desarrollado varios mecanismos para evadir la acción de los antimicrobianos. Las mutaciones cromosómicas son una fuente importante de resistencia a algunos antimicrobianos, aunque la mayor parte de la resistencia de los agentes patógenos bacterianos se debe a la adquisición de genes o grupos de genes de resistencia por medio de conjugación, transposición o transformación. Tales mecanismos también aumentan las posibilidades de polifarmacorresistencia.

Una vez que haya cepas resistentes de bacterias en una población, la exposición a antimicrobianos favorece su supervivencia, seleccionando solo aquellas cepas resistentes. Una de las claves para prevenir la resistencia a los antimicrobianos y conservar la utilidad de los medicamentos disponibles el mayor tiempo posible está en reducir la presión selectiva (**Figura 1**).



En resumen, hay una relación directa entre el desarrollo de resistencia antimicrobiana y una mayor morbilidad y mortalidad, además de un incremento significativo en la duración de la hospitalización y del coste sanitario global, en comparación con microorganismos no resistentes.

MULTIRRESISTENCIAS BACTERIANAS

Entre los patógenos nosocomiales en general se aplica el término **multirresistente** a aquellos microorganismos que son resistentes a tres o más grupos de antimicrobianos no relacionados y utilizados habitualmente en el tratamiento de las infecciones producidas por estos patógenos. Este término es diferente al de **resistencia cruzada**, que se refiere a los mecanismos de resistencia que afectan a los antimicrobianos de una misma familia.

Debido a las implicaciones clínicas y terapéuticas de la multirresistencia bacteriana a los antimicrobianos, la estrategia para limitar su efecto debe ser **multifactorial** e incluir la educación de los pacientes y del personal sanitario sobre el uso adecuado de los antimicrobianos, el uso de prácticas eficaces para prevenir la transmisión de microorganismos desde pacientes infectados a los que no lo están, la vigilancia de la resistencia a antimicrobianos y del uso de estos, la mejora en las prácticas de inmunización y el desarrollo de terapias alternativas que a veces pueden evitar la utilización de antibióticos.

Los estudios demuestran que el mal uso de los antibióticos puede conducir a la colonización o infección de los pacientes con bacterias resistentes, tales como *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM), enterococos resistentes a vancomicina (ERV) y bacilos gram negativos altamente resistentes. El mal uso de antibióticos también se asocia con un incremento en la incidencia de infecciones causadas por *Clostridium difficile*.

Los **factores de riesgo** para la adquisición de los distintos microorganismos multirresistentes son, en general, bastante parecidos. La mayoría se transmiten principalmente a través del personal sanitario, colonizan a los pacientes durante períodos de tiempo más o menos prolongados y pueden colonizar el ambiente. El uso de antimicrobianos, y especialmente los de amplio espectro, favorece su diseminación por un mecanismo de selección. Por todo ello, algunas medidas de control son comunes a todos los gérmenes multirresistentes, aunque otras son específicas de cada microorganismo y de cada situación epidemiológica en particular.

PRINCIPALES MULTIRRESISTENCIAS BACTERIANAS

En este apartado vamos a ver las tendencias actuales de la resistencia a los agentes antimicrobianos, entre los principales patógenos nosocomiales causantes de infecciones graves, así como el efecto de la resistencia en la utilidad de los antimicrobianos disponibles para el tratamiento de las infecciones causadas por

bacterias multirresistentes y las medidas de control más comunes frente a estos microorganismos.

Las infecciones causadas por **bacilos gram negativos multirresistentes** son un problema creciente en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y en los hospitales con pacientes crónicos como causa de bacteriemia, neumonía, infecciones de piel y partes blandas e infección del tracto urinario. Principalmente podemos considerar tres categorías de bacilos gram negativos multirresistentes: Las cepas de *Escherichia coli* y de *Klebsiella spp.* con β LEE, resistentes a cefalosporinas de amplio espectro (cefotaxima, ceftazidima, cefepima) y las resistentes a carbapenemas (imipenem, meropenem, ertapenem o doripenem).

- Las cepas multirresistentes de *P. aeruginosa* (resistente a tres o más agentes antipseudomónicos)
- Las cepas de *Acinetobacter spp.* resistentes a las carbapenemas (imipenem, meropenem, ertapenem o doripenem).

Otros patógenos nosocomiales que pueden ocasionar problemas debido a su multirresistencia y que no se analizarán en este artículo son las enterobacterias, como *Enterobacter spp.* y los bacilos gram negativos no fermentadores, como *Stenotrophomonas maltophilia* o *Burkholderia cepacia*.

Enterobacterias productoras de β lee y carbapenemasas

Las enterobacterias son una familia de bacilos gram negativos heterogénea, ubicua y que forman parte de la flora intestinal normal. Sus reservorios son el tubo digestivo, los alimentos, el agua, el suelo, las soluciones y objetos contaminados u otros pacientes infectado etc.

Producen infecciones comunitarias y nosocomiales, por transmisión cruzada, mediada por el contacto con las manos del personal. La mayor parte de las infecciones son endógenas. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de resistencias son el consumo elevado de cefalosporinas de tercera generación y la cateterización.

Actualmente se han asociado las infecciones por enterobacterias, a brotes de IN por cepas resistentes a β -lactámicos de amplio espectro (β LEE) y a cepas productoras de carbapenemasas, ya sea infecciones endémicas o esporádicas en pacientes crónicos o con hospitalizaciones de larga estancia.

RESISTENCIAS PARTICULARES POR LA PRODUCCIÓN DE BLEE

Estas β -lactamasas son el resultado de la mutación de β -lactamasas comunes (TEM y SHV). Se conocen más de 2.190 tipos de β LEE que son capaces de hidrolizar las cefalosporinas de espectro extendido, las penicilinas y los monobactanes (aztreonam). Los genes que confieren la resistencia están localizados en plásmidos y con frecuencia se asocia la resistencia a fluorquinolonas, fenómeno conocido como co-resistencia, a la vez que el mismo plásmido puede transferir la resistencia a los aminoglucósidos, las tetraciclinas y el cotrimoxazol.

Estas β -lactamasas se asocian a *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*, pero pueden ser transferidas a *Proteus mirabilis*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.* y otras enterobacterias.

Las β LEE presentan una diseminación mundial, aunque las tasas de resistencia de *E. coli* y *Klebsiella spp.* a cefalosporinas de amplio espectro varían según los diferentes lugares del mundo.

En Europa, en el informe del *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS; www.rivm.nl/earss), se analizan, en cepas de *Escherichia coli* de origen invasivo, los porcentajes de resistencia a cefalosporinas de tercera generación y a gentamicina. Estos se mantuvieron estables durante 2005-2006, pero en 2007 se observó un aumento significativo en la resistencia a cefalosporinas de tercera generación debido al aumento de las β LEE (de 2,8% en 2006 a 4,3% en 2007), tendencia que continuó en 2008. Es también muy llamativo y preocupante el gran incremento significativo de la resistencia a fluoroquinolonas, que ha alcanzado el 22,3%.

En el caso de *K. pneumoniae*, los datos del grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) de 2006 muestran también un aumento de cepas productoras de β LEE (5,04%, con un rango de 0% a 30%) respecto al estudio del año 2000 (2,7%). En este caso, la adquisición se consideró comunitaria en el 10%, relacionada con los cuidados sanitarios en el 18% y nosocomial en el 68%, donde predominó la adquisición en la UCI. En Europa, los datos del EARSS de 2008 indican un 8,6% de cepas bacteriémicas de *K. pneumoniae* productoras de β LEE y un 16,5% resistentes a ciprofloxacino.

RESISTENCIAS PARTICULARES POR LA PRODUCCIÓN DE CARBAPENEMASAS

Las **carbapenemasas** son enzimas de la familia de las β -lactamasas que, al ser producidas por las bacterias, confieren resistencia clínicamente significativa a antibióticos carbapenémicos (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem).

Estas enzimas se dividen en diferentes clases, pero existen 2 tipos principales, las metalobetalactamasas (Clase B de *Ambler*), que predominan en bacilos gram negativos no fermentadores como *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, etc.; y las **serinocarbapenemasas** (Clase A de *Ambler*), que predominan en enterobacterias.

Las serinocarbapenemasas son comparables a las β -lactamasas de Espectro Extendido (β LEE), pero se diferencian de estas últimas en que su espectro se extiende a los carbapenemes, afectando a la totalidad de los antibióticos de la familia de los β -lactámicos. Dentro de este grupo de enzimas la que más ha llamado la atención en los últimos tiempos es la denominada **KPC** producida fundamentalmente por *Klebsiella pneumoniae*, aunque también puede hallarse en otras enterobacterias. **Desde el año 2001** se han detectado en forma creciente en bacterias del género *Klebsiella* y posteriormente se han descrito en *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Acinetobacter spp.*, entre otras.

La detección de bacterias productoras de KPC tiene gran importancia, tanto en la elección del esquema de tratamiento antibiótico adecuado, como en la implementación de medidas de control de infecciones ya que poseen gran capacidad de diseminación debido a que son codificadas por plásmidos (elementos móviles y transmisibles entre bacterias del mismo o distinto género).

Sin duda alguna en nuestro país, las carbapenemasas están comenzando a generar un gran reto clínico, microbiológico y epidemiológico. Es por ello que debemos estar preparados, para lograr detectar, identificar, informar, controlar y tratar a estos microorganismos resistentes a las carbapenemas.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO RECOMENDADO

Las carbapenemas, como el imipenem, meropenem y ertapenem, se consideran los antimicrobianos de elección para el tratamiento de las infecciones graves producidas por *E. coli* y *Klebsiella spp.* resistentes a cefalosporinas de amplio espectro. Como las carbapenemas eran la última opción terapéutica para el tratamiento de las infecciones por gram negativos, con la aparición de las carbapenemasas ha resurgido el uso de las polimixinas, especialmente activas frente a bacterias gram negativas. No obstante, en centros con alta prevalencia de cepas productoras de carbapenemasas donde se han utilizado ampliamente las polimixinas también han aparecido cepas resistentes a este antimicrobiano, y en estas situaciones se deben orientar el tratamiento en función del perfil de sensibilidad *in vitro* o al uso de asociaciones de antimicrobianos.

RECOMENDACIONES ADICIONALES PARA EL CONTROL DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE β LEE

| HECHO EPIDEMIOLÓGICO | MEDIDA | FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN |
|-------------------------|--|----------------------------|
| TRANSMISIÓN CRUZADA | Aislamiento de contacto de pacientes colonizados | IA |
| FACTORES DE RIESGO | Para la detección activa de pacientes colonizados deben realizarse frotis rectales (en brotes) | IB |
| USO DE ANTIMICROBIANOS | Restricción de uso de cefalosporinas de tercera generación y aztreonam | IA |
| CONTAMINACIÓN AMBIENTAL | Revisión de los procedimientos de desinfección | IB |

***Pseudomonas Aeruginosa* multirresistente**

Es un bacilo no fermentador, móvil, oxidasa positiva, aerobio estricto y que crece en rangos de temperatura entre 4-42 °C. Es una bacteria ubicua de ambientes húmedos: agua, suelo, vegetales, intestino animal y humano.

Es un patógeno oportunista, que se asocia al 10% de las infecciones nosocomiales, aunque en muchas ocasiones actúa como un simple colonizador, pudiendo haber un 5% de portadores orales y hasta un 20% a nivel intestinal, cifra que aumenta hasta en un 80% en pacientes quemados. Su transmisión cruzada está mediada por el contacto con las manos del personal O a través de líquidos contaminados.

El **interés actual** de las infecciones asociadas a *Pseudomonas aeruginosa* es que se asocian a la contaminación de líquidos IV, desinfectantes y equipos respiradores o al uso inadecuado de antimicrobianos de amplio espectro, así como a la aparición emergente de cepas pan-resistentes en infecciones nosocomiales.

RESISTENCIAS DE *P. AERUGINOSA*

No existe una clara definición de multirresistencia en este microorganismo, aunque generalmente se define como la resistencia a tres o más de los siguientes antimicrobianos: penicilinas antipseudomónicas o sus combinaciones con inhibidores de β -lactamasas (piperacilina, piperacilina/tazobactam), cefalosporinas antipseudomónicas (ceftazidima, cefepima), fluoroquinolonas (ciprofloxacino), carbapenemas (imipenem, meropenem y doripenem) y aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina o ampicacina). Tampoco hay consenso en las definiciones de los diferentes grados de multirresistencia, aunque se puede definir como pan-resistencia a la completa o casi completa ausencia de opciones terapéuticas frente a estos microorganismos (por ejemplo, cepas de *P. aeruginosa* solamente sensibles a la colistina) y se definiría como multirresistencia extrema o XDR (*extreme drug resistance*) a las cepas frente a las cuales no existe ninguna opción posible para su tratamiento.

La multirresistencia de *P. aeruginosa* generalmente se debe a la interrelación de varios mecanismos que incluyen la producción de β -lactamasas, de enzimas modificantes de aminoglucósidos, de mutaciones en la topoisomerasa, la disminución de la permeabilidad y la acción de bombas de expulsión activa de los antimicrobianos.

Se observa una importante contribución al desarrollo de resistencias a los β -lactámicos, por mutaciones en los genes **cromosómicos** (hiperproducción de bombas de expulsión o hiperproducción de β -lactamasa cromosómica AmpC). Así como una resistencia adquirida emergente mediada por **plásmidos** (carbapenemasas clase B -metalo- β -lactamasas- tipo VIM y IMP).

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO RECOMENDADO

Existen dificultades terapéuticas por su limitada susceptibilidad y emergencia de resistencia durante el tratamiento. La resistencia antibiótica puede acumularse en las cepas. El tratamiento antimicrobiano se realiza en función de los datos de la sensibilidad *in vitro*.

Existe un mayor riesgo de adquirir una cepa multirresistente de *P. aeruginosa* al ser portador de catéteres; al estar hospitalizado en UCI; estar sometido a ventilación asistida o llevar tratamiento antibiótico múltiple.

Las cepas multirresistentes tienen un elevado impacto clínico, con un aumento de la mortalidad, de la duración de la estancia y un mayor número de procedimientos invasivos.

***Acinetobacter Baumannii* multirresistente**

Son cocobacilos gram negativo oportunistas, ubicuos y con una gran capacidad para sobrevivir en diferentes hospedadores y en superficies inertes, lo que les confiere una mayor capacidad de diseminación. Forma parte de la flora normal de la piel de adultos sanos, su **transmisión cruzada** está mediada por el contacto con las manos del personal. A pesar de esto su virulencia es limitada.

Acinetobacter baumannii multirresistente (MDR) es un importante patógeno nosocomial con una gran capacidad para adquirir nuevos determinantes de resistencia debido a su facilidad para adquirir ADN exógeno y de realizar intercambio genético. Es muy frecuente su implicación en brotes epidémicos de IN por cepas multirresistentes, principalmente en unidades hospitalarias donde la presión antibiótica es elevada y predominan los pacientes de riesgo.

MECANISMO DE RESISTENCIA MULTIFACTORIAL

A. baumannii tiene una baja permeabilidad de su membrana (escasas porinas y de diámetro reducido) que constituye una primera barrera para el acceso de los antimicrobianos, posee mecanismos de resistencia frente a todas las clases de antibióticos y puede ser resistente al mismo grupo de antibióticos por diferentes mecanismos.

A. baumannii generalmente es resistente a fluoroquinolonas, aminoglucósidos y a todos los β -lactámicos, con la excepción de las carbapenemas, y por ello estas se consideran el tratamiento de elección. Sin embargo, este microorganismo puede producir β LEE (hidrolizan cefalosporinas de amplio espectro) y también metalo- β -lactamasas (hidrolizan cefalosporinas de amplio espectro, penicilinas y carbapenemas, pero no aztreonam) ambas transferibles, así como otras β -lactamasas cromosómicas (hidrolizan penicilinas y cefalosporinas de corto y amplio espectro, pero no tienen actividad sobre cefepima ni sobre carbapenemas).

Por último, es frecuente que produzca otras β -lactamasas denominadas oxacilinasas, de localización cromosómica o plasmídica, que hidrolizan penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y carbapenemas. Entre estas son muy frecuentes las denominadas OXA-23 y OXA-58, que son transmisibles y tienen una diseminación mundial.

Todos estos mecanismos pueden actuar conjuntamente, por lo que las cepas pueden ser resistentes a todos los β -lactámicos (Tabla 2).

Tabla 2. Principales mecanismos de resistencia en *Acinetobacter baumannii*

- β -lactamasas constitutivas
 - Cefalosporinas: AmpC
 - Oxacilinasas 51/69
- β -lactamasas inducibles
 - Metaloenzimas (IMP, VIM, SIM-1)
 - Oxacilinasas (Oxa-23-24, Oxa-58, Oxa-51/69)
- Enzimas modificadoras de aminoglucósidos
- Alteraciones de la permeabilidad de la membrana (cambios porinas)
 - CarO, OprD like
- Alteración de las PBP
 - Expresión reducida de PBP2
- Mutaciones en la estructura del lipopolisacárido
- Sistemas de eflujo AdeABC

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO RECOMENDADO

Debido a la producción de carbapenemasas, la resistencia a carbapenemas ha aumentado en este microorganismo en muchos lugares del mundo, incluida España, y aunque estas cepas todavía suelen ser sensibles a las polimixinas (colistina y polimixina B), sulbactam, y probablemente en muchos casos a tigeciclina, existen también los aislados XDR que son resistentes a todos los antimicrobianos disponibles actualmente para el tratamiento, incluyendo colistina, sulbactam y tigeciclina. Doripenem, una nueva carbapenema, puede presentar actividad frente a *A. baumannii*, aunque no es eficaz frente a cepas productoras de carbapenemasas.

RECOMENDACIONES ADICIONALES PARA EL CONTROL DE ACINETOBACTER BAUMANNII

| RECOMENDACIONES PARA EL CONTROL DE <i>Acinetobacter baumannii</i> | | |
|--|--|-----------------------------------|
| HECHO EPIDEMIOLÓGICO | MEDIDA | FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN |
| TRANSMISIÓN CRUZADA | Aislamiento de contacto de pacientes colonizados | IA |
| COLONIZACIÓN ASINTOMÁTICA DE PACIENTES | Detección activa de pacientes colonizados en aquellas circunstancias en las que la instauración de medidas básicas no controla la transmisión | IA |
| FACTORES DE RIESGO | Para la detección activa de pacientes colonizados deben realizarse frotis rectales y posiblemente otras muestras (frotis faríngeo o aspirado traqueal en pacientes con VM, frotis cutáneo) | IB |
| USO DE ANTIMICROBIANOS DE AMPLIO ESPECTRO | Medidas que ayuden a reducir el uso de antimicrobianos de amplio espectro | IB |
| CONTAMINACIÓN AMBIENTAL | Descontaminación ambiental de las habitaciones y objetos que contactan con los pacientes colonizados | II |

Las infecciones causadas por cocos gram positivos multirresistentes son un problema creciente en los hospitales con pacientes agudos o con pacientes crónicos como causa de bacteriemia, neumonía, infecciones de piel y partes blandas e infección del tracto urinario. Principalmente, podemos considerar tres categorías de cocos gram positivos multirresistentes:

- Las cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia a meticilina.
- Las cepas de *Enterococcus spp.* con resistencia a glucopéptidos.

***Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR)**

Las infecciones por SAMR (*S. aureus* resistente a meticilina) prolongan la estancia de los pacientes en el hospital en una media de 4 a 14 días e incrementan los costes entre 10.000€ y 36.000€ por paciente. El hecho de que un paciente en el momento de su admisión en un centro sanitario esté colonizado por SAMR, incrementa diez veces el riesgo de contraer una infección por SAMR durante su hospitalización.

CARACTERÍSTICAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Son cocos gram positivos que forman racimos, colonizan ventanas nasales, piel (especialmente las manos) y objetos contaminados. Como reservorio principal nos encontramos con pacientes colonizados o infectados y sanitarios colonizados. Su mecanismo de transmisión es de persona a persona y tiene un período de incubación variable. Su distribución es universal sin prevalencia estacional. Puede producir infecciones comunitarias y nosocomiales.

El **interés actual** de este microorganismo se debe a que es una bacteria con elevada virulencia y con un difícil tratamiento antibiótico. Las cepas resistentes a la meticilina ocasiona brotes epidémicos de IN y en los últimos años surgen con fuerza cepas con sensibilidad intermedia a glucopéptidos (GISA) o vancomicina (VISA) y cepas resistentes a vancomicina (VISA).

Según los datos proporcionados en el informe anual de 2006 del EARSS, en España un 30% de los SAMR se aíslan en la UCI, mientras que la proporción de SAMR en otras unidades hospitalarias es del 25%. En Europa la resistencia de *S. aureus* a la meticilina en general es elevada, aunque hay diferencias entre países como Grecia, Reino Unido, Italia y Portugal (con porcentajes de resistencia entre el 40%-50%) y los países del norte de Europa, donde la resistencia es inferior al 3%. En Estados Unidos, el SAMR es el patógeno hospitalario resistente a antibióticos más frecuente y su prevalencia en algunas unidades de cuidados intensivos es superior al 60%.

MECANISMO DE RESISTENCIA

A principios de la década de 1940 la mayoría de los aislados de *S. aureus* eran sensibles a la penicilina G. Sin embargo, este microorganismo desarrolló la capacidad de producir penicilinasas, enzima que inactiva tanto a las penicilinas naturales como a las aminopenicilinas y cuya codificación plasmídica favoreció su diseminación. Esta resistencia fue inicialmente esporádica, pero en dos décadas más, del 75% de

los aislados eran resistentes y se habían diseminado a la comunidad. La resistencia a penicilina estimuló el desarrollo de penicilinas semisintéticas resistentes a penicilinasas, como la meticilina, pero en 1961, se describieron los primeros casos de *Staphylococcus aureus* con resistencia a meticilina (SARM) en el Reino Unido que muy poco después fueron endémicos en hospitales de todo el mundo. En España, la primera descripción de un aislado de SARM se produjo en 1981, y actualmente estos aislados suponen el 29,5%.

En 1997 se describió en Japón el primer aislado de *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina (VISA, *vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*), así como la existencia de cepas con resistencia heterogénea a este antimicrobiano (presencia de células resistentes en una mayoría de población sensible, pero que al ser resistentes pueden seleccionarse durante el tratamiento con vancomicina). La descripción en 2002 de cepas de SARM con resistencia de alto nivel a vancomicina y la demostración de su transferencia plasmídica *in vivo* constituyen actualmente un motivo de preocupación. No obstante, se ha informado que tanto los aislados de VISA como los resistentes a vancomicina son habitualmente sensibles a quinupristina/dalfopristina, trimetoprim/sulfametoxazol y linezolid.

A pesar de la actividad de los nuevos antimicrobianos recientemente introducidos en la práctica clínica frente a aislados multirresistentes de *Staphylococcus aureus*, este microorganismo ha desarrollado resistencia frente a linezolid y a daptomicina. La resistencia de SARM a linezolid se ha descrito en pacientes tratados con este antimicrobiano durante largos períodos de tiempo, pero también como consecuencia de la diseminación plasmídica de la resistencia a linezolid entre pacientes hospitalizados en UCI. En el caso de la daptomicina, aunque este antimicrobiano sigue siendo muy activo frente a *S. aureus*, se ha documentado una asociación entre la sensibilidad disminuida a vancomicina y la sensibilidad disminuida a daptomicina. Son muy poco frecuentes las cepas de *Staphylococcus aureus* no sensibles a la daptomicina (CMI \geq 2 mg/L), pero se han descrito cepas con estas características en pacientes tratados durante largos períodos de tiempo con vancomicina y/o daptomicina, especialmente en aquellos portadores de catéteres intravenosos o con otros dispositivos protésicos.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO RECOMENDADO

Las cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) también presentan resistencia a todos los β -lactámicos (penicilinas, asociaciones de penicilinas con inhibidores de penicilinasas, cefalosporinas, carbapenemas y aztreonam), con la excepción de las dos nuevas cefalosporinas activas frente a SARM, ceftobiprole y ceftarolina, frente a las que no hay resistencia cruzada. Sin embargo, una cepa de