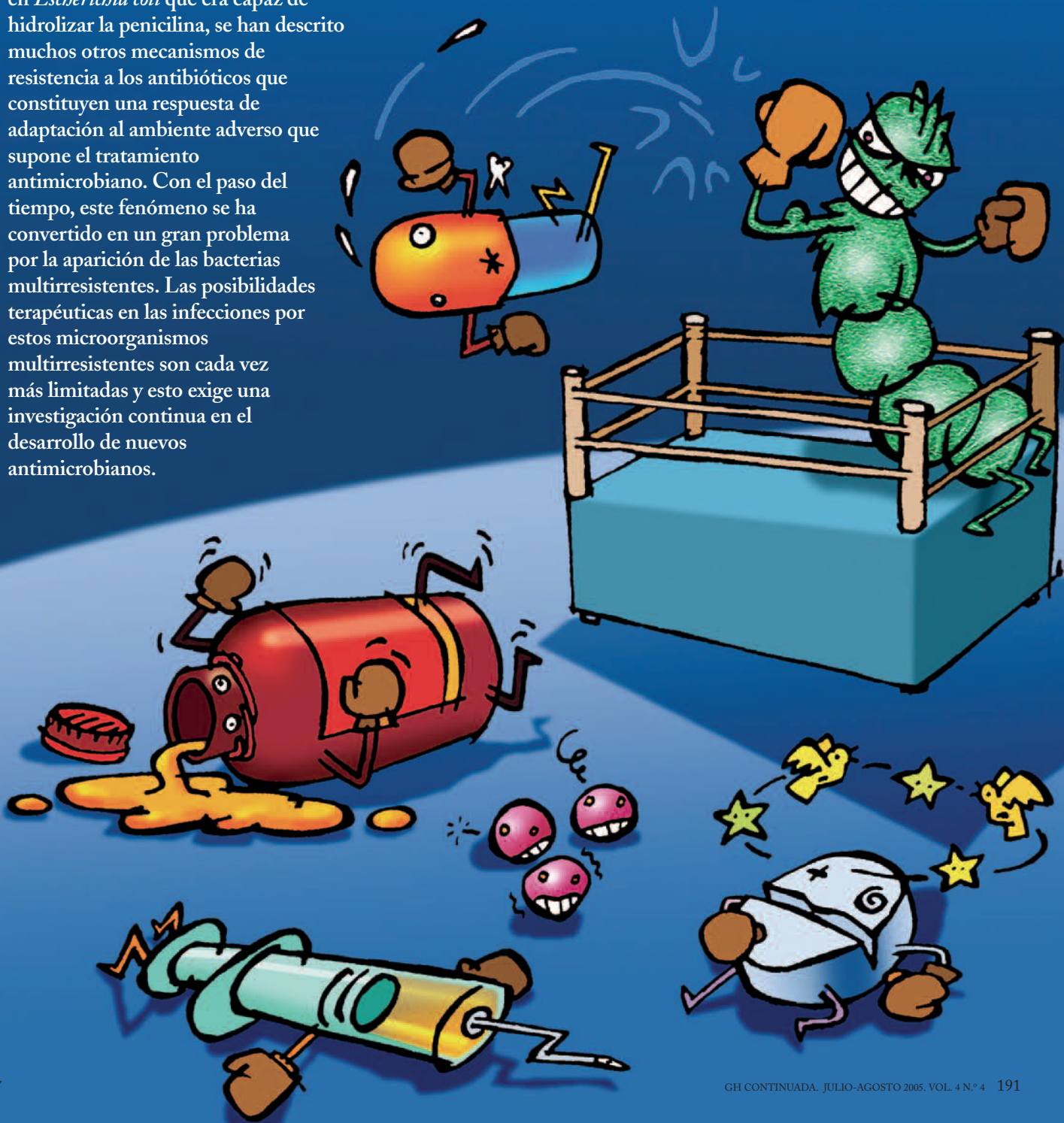


# Bacterias multirresistentes

SILVIA HERNÁNDEZ Y JOSÉ LEIVA

Servicio de Microbiología. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Desde que en 1940 Abraham y Chain aislaron y caracterizaron una enzima en *Escherichia coli* que era capaz de hidrolizar la penicilina, se han descrito muchos otros mecanismos de resistencia a los antibióticos que constituyen una respuesta de adaptación al ambiente adverso que supone el tratamiento antimicrobiano. Con el paso del tiempo, este fenómeno se ha convertido en un gran problema por la aparición de las bacterias multirresistentes. Las posibilidades terapéuticas en las infecciones por estos microorganismos multirresistentes son cada vez más limitadas y esto exige una investigación continua en el desarrollo de nuevos antimicrobianos.



### Puntos clave

Los principales patógenos están desarrollando nuevos mecanismos de resistencia, creando así un grave problema en el tratamiento de las infecciones nosocomiales, y en menor grado de las infecciones adquiridas en la comunidad. De ellos cabe destacar enterobacterias portadoras de betalactamasas de espectro extendido, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina o con resistencia intermedia a glucopéptidos, *Enterococcus* resistentes a glucopéptidos y cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia a múltiples agentes.

El intercambio de material genético entre microorganismos explica la facilidad para la adquisición de esta resistencia a los antimicrobianos.

El uso racional de antimicrobianos es fundamental a la hora de evitar la proliferación de bacterias multirresistentes. Para ello es indispensable perseguir el diagnóstico etiológico correcto, la realización de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana y un buen conocimiento de los antimicrobianos.

En el ambiente hospitalario es necesario establecer medidas higiénicas dirigidas a evitar la diseminación de los microorganismos multirresistentes, actuando fundamentalmente sobre su mecanismo de transmisión.

## Resistencia a los antibióticos y sus mecanismos

La facilidad que las bacterias poseen para adquirir e intercambiar material genético explica la rapidez con que algunas de ellas desarrollan resistencias a los antimicrobianos. En la tabla 1 se describen las principales bacterias multirresistentes y sus mecanismos de resistencia. Los más importantes son la aparición de betalactamasas, la modificación en la diana de actuación, la inactivación enzimática, la reducción de la permeabilidad de la membrana y la aparición de mecanismos de expulson activa. Las bacterias multirresistentes pueden presentar uno o varios de estos mecanismos, lo que las convierte en resistentes a uno o varios grupos de antibióticos. Así, las enterobacterias portadoras de betalactamasas de espectro extendido resultan resistentes a la práctica totalidad de antibióticos betalactámicos a excepción de los carbapenemas<sup>1</sup>. Otras bacterias, como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, pueden desarrollar tal grado de resistencia a los antibióticos que a veces es difícil encontrar uno con el que tratar la infección por estas bacterias<sup>2</sup>.

Entre las bacterias grampositivas, es fácil encontrar infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). Esta resistencia conlleva que los antibióticos betalactámicos sean ineficaces y, con frecuencia, se asocia a mecanismos de resistencia a otros antibióticos (macrólidos, quinolonas, aminoglucósidos) que podrían ser potencialmente eficaces para tratar las

infecciones estafilocócicas, lo que obliga a tratar estas infecciones con glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina), antibióticos tóxicos y de uso hospitalario. Otro ejemplo de la gran capacidad de desarrollar resistencias de las bacterias grampositivas es la aparición de cepas con resistencia intermedia a glucopéptidos (GISA), que limita la eficacia de estos antibióticos para tratar estas infecciones<sup>3</sup>. También han surgido, recientemente, cepas de *Enterococcus* resistentes a glucopéptidos, que, unido a que ningún antibiótico se comporta como bactericida frente a los enterococos, hacen que estas infecciones sean muy difíciles de tratar, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos<sup>4</sup>. Tampoco podemos olvidar las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia a múltiples fármacos (principalmente rifampicina e isoniazida, pero también estreptomycin, quinolonas, etambutol y pirazinamida), que hacen de la tuberculosis producida por estas cepas una enfermedad muy complicada de tratar<sup>5</sup>. También hay que destacar las resistencias que van adquiriendo otras bacterias que tienen interés en patología gastrointestinal, como *Helicobacter pylori*<sup>6</sup> y *Salmonella serovar typhimurium* DT104<sup>7</sup>.

El tratamiento de las bacterias multirresistentes ha de seguir unas pautas estandarizadas y, siempre que sea posible, debe dirigirse según el antibiograma informado por el laboratorio de microbiología. En la tabla 2 se exponen los posibles tratamientos para las bacterias comentadas.

## Epidemiología

En los últimos 10 años se ha producido un rápido incremento en la incidencia de infección y de colonización por bacterias multirresistentes en pacientes hospitalizados. Este incremento se atribuye a la presión que antimicrobianos cada vez más potentes ejercen sobre pacientes cada vez más debilitados, lo que favorece la selección de bacterias intrínicamente resistentes, como *A. baumannii*, y la aparición de eficaces mecanismos de resistencia y de transmisión cruzada entre pacientes. No obstante, cada vez se están describiendo con mayor frecuencia casos de infección comunitaria por agentes multirresistentes. La mayoría de ellos son ubicuos, están ampliamente distribuidos en la naturaleza, poseen gran resistencia ambiental, una notable facilidad para el desarrollo de resistencias y una virulencia limitada. Estas cualidades favorecen la contaminación ambiental y su fácil transmisión indirecta. La epidemiología de los brotes de infección nosocomial por bacterias multirresistentes es la siguiente<sup>8</sup>:

- El reservorio fundamental es el paciente colonizado o infectado por estos microorganismos. La colonización puede ser intestinal, cutánea, rectal, perineal, orofaríngea, etc.
- El ambiente hospitalario actúa como reservorio intermedio. Muchos de estos microorganismos se han aislado en múltiples lugares y aparatos del hospital. La contaminación por vía aérea, en general, no es un

- mecanismo de transmisi3n habitual para la mayor parte de estos microorganismos.
- - Las manos y la ropa del personal sanitario son el principal mecanismo de transmisi3n de los microorganismos multirresistentes en la infecci3n nosocomial. El personal sanitario tambi3n puede ser colonizado, con lo que se convierte en reservorio y fuente de exposici3n al microorganismo.
- Los principales factores que determinan el riesgo de aparici3n de resistencia a antimicrobianos en los hospitales son la gravedad de los pacientes hospitalizados, la prevalencia de enfermedades de base debilitantes (p. ej., el VIH), la abundancia de procedimientos invasivos, la introducci3n de microorganismos resistentes desde la comunidad, la ausencia de medidas eficaces de aislamiento y control de

**Tabla 1.** Mecanismos de resistencia de bacterias multirresistentes

Microorganismo	Fenotipo de resistencia	Mecanismo de resistencia	Observaciones
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Resistencia a penicilina	Alteraci3n PBP	Sensibilidad disminuida a penicilina ( $0,12 < \text{CMI} > 1$ ); resistente $\text{CMI} > 2$
<i>Staphylococcus aureus</i>	SARM	Alteraci3n de PBP2a	Resistencia a otros betalactámicos ( $\text{CMI} \geq 4$ ) y generalmente multirresistencia a otras familias de antibi3ticos antiestafiloc3cicos
<i>Staphylococcus aureus</i>	GISA	a) Modificaci3n en la diana de antibi3tico (peptidoglicano), b) Aumento de la expresi3n de PBP	CMI a glucop3ptidos 4-8
<i>Staphylococcus epidermidis</i> y otros coagulasa negativos	Resistente a meticilina y a otros antibi3ticos con actividad antiestafiloc3cica	Múltiples mecanismos: alteraci3n de PBP (betalactámicos), modificaci3n en la diana del antibi3tico (macr3licos, lincosamidas, glucop3ptidos y quinolonas), inactivaci3n enzimática (aminogluc3sidos)	Importancia en infecciones asociadas a implantes prot3ticos (válvulas cardíacas, pr3tesis articulares, mamarias) o sobre materiales extraños (cat3teres vasculares) debido a la formaci3n de <i>biofilms</i>
<i>Enterococcus</i>	Resistencia a glucop3ptidos	Modificaci3n en la diana	VanA: vancomicina R, teicoplanina R VanB: vancomicina R o MR, teicoplanina S VanC: vancomicina R de bajo nivel, teicoplanina S VanD: vancomicina R moderada, teicoplanina R baja VanE y VanG: resistencia de bajo nivel a vancomicina y sensibilidad a teicoplanina
Enterobacterias	Resistencia a betalactámicos	Betalactamasas de espectro extendido	Se asocia tambi3n con múltiples resistencias a otros antimicrobianos (aminogluc3sido, quinolonas, tetraciclinas, cotrimoxazol)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Multirresistencia	Betalactamasas, inactivaci3n enzimática (aminogluc3sidos), modificaci3n en la diana (quinolonas)	Aunque el tratamiento de elecci3n para la infecci3n por estas cepas son las carbapenemas se ha descrito resistencia a carbapenemas por disminuci3n de la permeabilidad de la membrana externa, alteraci3n de PBP y por la producci3n de carbapenemasas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Multirresistencia	En general por la baja permeabilidad de la membrana externa. Tambi3n mecanismos de expuls3n activa y betalactamasas. La resistencia a los carbapenemas se debe a la producci3n de AmpC y p3rdida de la porina (Opr D)	Aunque el tratamiento de elecci3n para la infecci3n por estas cepas son los carbapenemas, se ha descrito resistencia a los carbapenemas por los mecanismos anteriormente citados
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MDR)	Multirresistencia	Isoniazida: delecci3n o p3rdida del gen <i>katG</i> que codifica catalasa y peroxidasa, gen <i>InhA</i> y gen <i>AhpC</i> que intervienen en la síntesis de ácidos mic3licos; rifampicina: modificaci3n de la ARNpolimerasa; estreptomycin: modificaci3n de proteinas ribos3micas; etambutol: modificaci3n en la diana; fluoroquinolonas: modificaci3n de la ADN girasa; pirazinamida: producci3n de pirazinamidasa	La resistencia antimicrobiana est relacionada con la presencia de un elevado número de micobacterias en tejidos y fluidos infectados que es superior a la tasa de mutaci3n individual. Más frecuente en tuberculosis cavitada que no cavitada. La resistencia intrínseca generalmente se debe a impermeabilidad de la pared bacteriana

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; CMI: concentraci3n media inhibitoria; GISA: resistencia intermedia a glucopeptidos; R: resistente; MR: resistencia moderada; PBP: Penicilin Binding Protein.



la infecci3n, y el abuso de profilaxis antibi3tica y terapia antimicrobiana empírica<sup>9</sup>.

## Prevenci3n y control

La prevenci3n de infecciones por microorganismos multirresistentes requiere el establecimiento de unas medidas higiénicas dirigidas a evitar la diseminaci3n de los microorganismos multirresistentes actuando, fundamentalmente, sobre el mecanismo de transmisi3n. En la tabla 3 se pueden observar las principales medidas recomendadas por los Centers for Disease Control (CDC)<sup>10</sup>. El hospital debe acometer reformas estructurales que permitan contar con lavamanos accesibles y bien provistos, habitaciones individuales de aislamiento y una organizaci3n apropiada del personal sanitario. Un aspecto esencial es la realizaci3n de cultivos especiales de vigilancia de pacientes para detectar colonizaci3n. La detecci3n de un caso índice debe ir seguida de una limpieza ambiental inmediata tras el diagn3stico, así como de cultivos de vigilancia ambiental iniciales y peri3dicos. Es importante intentar erradicar esta colonizaci3n con bacterias multirresistentes, tanto para disminuir el riesgo de infecci3n en el propio paciente como para eliminar el reservorio de estas bacterias multirresistentes en el ambiente institucional. Se ha demostrado la eficacia de

la erradicaci3n de portadores de *S. aureus* resistentes a metilina tras tratamiento t3pico con mupirocina.

## Uso racional de antibi3ticos

La resistencia antimicrobiana es una consecuencia directa del uso, y fundamentalmente del abuso, de antimicrobianos, por lo que el uso racional de antibi3ticos es una prioridad de todas las organizaciones sanitarias involucradas (OMS, CDC, etc). Este uso racional implica la utilizaci3n de los antimicrobianos s3lo cuando est3 indicado, es decir, para tratar infecci3n bacteriana verdadera, y no por obtener una falsa sensaci3n de seguridad. Su uso debe dirigirse a erradicar el agente etiol3gico seg3n la sensibilidad demostrada por éste, y con pautas terap3uticas correctas en cuanto a dosis, periodicidad y duraci3n. Por ello, el diagn3stico etiol3gico correcto y realizaci3n de pruebas *in vitro* de sensibilidad antimicrobiana permite limitar la prescripci3n incorrecta de antimicrobianos. Asimismo, se deben instaurar programas formativos para potenciar el conocimiento de los antimicrobianos. Y para disminuir la presi3n selectiva ejercida por los antimicrobianos, se recomienda instaurar sistemas de rotaci3n de antimicrobianos en los protocolos de quimioprofilaxis y de tratamientos empíricos<sup>8</sup>.

**Tabla 2.** Tratamiento de microorganismos multirresistentes

Microorganismo	Tratamiento	Tratamiento alternativo
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cefalosporinas de tercera generaci3n	Si resistencia a cefalosporinas de tercera generaci3n: levofloxacino o glucop3ptidos
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina (SARM)	Glucop3ptidos	Seg3n antibiograma. Linezolid, quinupristina-dalfopristina, Cotrimoxazol, tetraciclinas
<i>Staphylococcus aureus</i> con sensibilidad disminuida a glucop3ptidos (GISA)	Linezolid	Seg3n antibiograma. Quinupristina-dalfopristina, cotrimoxazol, tetraciclinas
<i>Staphylococcus epidermidis</i> y otros coagulasa negativos resistentes a metilina	Glucop3ptidos	Seg3n antibiograma. Linezolid, quinupristina-dalfopristina, cotrimoxazol, tetraciclinas
<i>Enterococcus</i> resistente a glucop3ptidos	Linezolid	Quinupristina-dalfopristina, excepto <i>Enterococcus faecalis</i> . Asociaciones seg3n antibiograma
Enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido	Carbapenemas	Seg3n antibiograma
<i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente	Carbapenemas	Si resistencia a carbapenemas: sulbactam o compuestos como polimixinas, nuevas fluoroquinolonas y combinaciones como doxiciclina y rifampicina u otras seg3n antibiograma
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenemas	Seg3n antibiograma	Estudio de sinergias
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MDR)	Individualizado seg3n resistencia: utilizaci3n de agentes de primera línea siempre que sea posible asociados a agentes de segunda línea: etionamida, cicloserina, tiacetazona, capreomicina	El tratamiento debe ser continuado durante 18-24 meses una vez que los cultivos son negativos

**Tabla 3. Precauciones de aislamiento para prevenir la transmisi3n de microorganismos multirresistentes de paciente a paciente<sup>10</sup>**

Aislamiento respiratorio (tuberculosis pulmonar)	Aislamiento de contacto
Situaci3n y transporte del paciente	Ubicar a los pacientes infectados o colonizados en habitaciones individuales o en la misma habitaci3n con otro paciente con el mismo microorganismo y limitar el traslado de estos para actuaciones diagn3sticas y/o terap3uticas imprescindibles
Guantes	Llevar guantes no est3riles limpios cuando se entre en una habitaci3n de un paciente colonizado o infectado. El cambio de los guantes puede ser necesario tras el contacto con material con alta concentraci3n de microorganismos
Batas	Llevar bata no est3ril limpia cuando se entre en una habitaci3n de un paciente colonizado si se prev3 que haya un contacto sustancial con el paciente o con las superficies ambientales en la habitaci3n del paciente
Mascarilla, gafas, protectores faciales	Poner mascarilla y gafas o protector de la cara para proteger las mucosas de los ojos, la nariz y la boca durante los procedimientos que generen salpicaduras y aerosoles de sangre, fluidos corporales y secreciones
Lavado de manos	Quitar los guantes y la bata antes de salir de la habitaci3n del paciente y lavar las manos inmediatamente con un jab3n antis3ptico o usar agente antis3ptico sin agua
Precauciones al salir de la habitaci3n	Asegurarse que despu3s de la retirada de los guantes y la bata y el lavado de manos, la ropa y las manos no contacten con las superficies ambientales potencialmente contaminadas en la habitaci3n del paciente
Equipos de cuidados del paciente	El uso de material no cr3tico tal como estetoscopios, esfigmoman3metros o term3metros rectales deber3an dedicarse a un solo paciente o cohorte de pacientes infectados o colonizados con el mismo microorganismo multirresistente. Si se han de utilizar tales dispositivos en otros pacientes, primero se deben limpiar y esterilizar adecuadamente
Control ambiental	Realizar procedimientos adecuados de cuidados, limpieza y desinfecci3n de superficies ambientales, camas, equipos y otras superficies que se hayan tocado con frecuencia
Situaci3n del paciente	Ubicar a los pacientes infectados en habitaciones individuales con presi3n negativa, realizar de 6 a 12 cambios de aire por hora y la descarga de aire al exterior a trav3s de filtros HEPA. En su defecto utilizar habitaciones con ventanas y realizar 6 a 12 cambios a la hora, abriendo las ventanas. Cuando la habitaci3n individual no est3 disponible, ubicar al paciente en una habitaci3n con otro paciente con el mismo microorganismo
Transporte	Limitar el movimiento o transporte del paciente para actuaciones diagn3sticas y/o terap3uticas imprescindibles. En tal caso, colocar una mascarilla al paciente
Protecci3n respiratoria	Llevar mascarillas de protecci3n respiratoria cuando se entre en la habitaci3n del paciente con tuberculosis pulmonar sospechosa o diagnosticada

## Bibliograf3a



● Importante ●● Muy importante

1. Navarro F, Mir3 E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:225-34.
2. ● Picazo JJ, Betriu C, Rodr3guez-Avial I, Culebras E, G3mez M y grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:517-25.
3. Srinivasan A, Dick JD and Perl TM. Vancomycin resistance in staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:430-8.
4. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13:686-707.
5. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 1993;329:784-91.
6. Megraud F, Lehn N, Lind T, Bayerdorffer E, O'Morain C, Spiller R, et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a large multicenter trial: the MACH 2 study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:2747-52.
7. ● Wash C. *Antibiotics: actions, origins, resistance*, Washington DC: ASM Press; 2003. p. 285-95.
8. Weinstein RA. Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:188-92.
9. ●● Society for Healthcare epidemiology of America and Infectious diseases Society of American Joint Committee on the prevention of antimicrobial resistance. Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18:275-91.
10. ●● Centers for Disease Control. Recommendations for isolation precautions in hospital. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Issues in Healthcare Settings.* 1997. Disponible en: <http://www.cd.gov/ncidod/ISOLAT/isopart2.htm>