

Microorganismos multirresistentes en los hospitales: un riesgo amenazante

RAFAEL CANTÓN Y MARÍA ISABEL MOROSINI

Servicio de Microbiología y CIBER de Investigación en Salud Pública (CIBERESP). Instituto Ramón y Cajal de investigación Sanitaria (IRYCIS). Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

En los últimos años se ha observado un aumento importante de los microorganismos resistentes en los hospitales. Esta situación ha estado esencialmente propiciada por el uso de antimicrobianos y a la que también han contribuido las particulares características ecológicas de los hospitales en los que es fácil la selección de estos microorganismos y su transmisión entre pacientes. Recientemente, el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ha alertado que las infecciones producidas por bacterias resistentes y multirresistentes son uno de los mayores problemas en Europa para lograr el control de las enfermedades infecciosas. Asimismo, ha estimado que en Europa al menos tres millones de personas al año, de las cuales fallecen unas 50.000¹, presentan infecciones asociadas a instituciones de cuidados de salud, la mayoría por bacterias resistentes.

Problemas actuales de resistencia en los hospitales

En la tabla 1 se señalan los problemas actuales de resistencia más importantes en los hospitales y su prevalencia en España. Incluye microorganismos con resistencias a antimicrobianos de amplia utilización en los hospitales. También en la figura 1 se recogen, tomados del último estudio EPINE (Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocomial en España) publicado, los porcentajes de resistencia en diferentes patógenos gramnegativos². Estas cifras, dependiendo de la situación epidemiológica (brotes o casos esporádicos), pueden variar de unas instituciones a otras.

Uso de antimicrobianos, resistencia y coselección

Cerca de un 60% de los pacientes hospitalizados está en tratamiento con antimicrobianos y el número es mayor en las unidades de cuidados intensivos (UCI) que en las áreas quirúrgicas y médicas. Numerosos estudios han puesto de manifiesto la relación entre el uso de antimicrobianos y la emergencia de resistencia, así como su disminución cuando se establecen políticas de uso racional de antimicrobianos. No obstante, los mayores éxitos se producen cuando se combinan estas políticas con medidas de control epidemiológico³.

En ocasiones, y a pesar de la disminución del consumo de antimicrobianos, no se produce la reducción de las bacterias resistentes, lo que se debe a que el incremento en el uso de otros grupos de antimicrobianos favorece, por coselección, la persistencia de estas bacterias. Ejemplo de ello serían las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que confieren resistencia a cefalosporinas de amplio espectro, incluidas las de tercera (cefotaxima y ceftazidima) y cuarta generación (cefepima). La disminución en el uso de estos compuestos no ha llevado a la reducción concomitante de estos microorganismos. Este hecho podría deberse a que una

Puntos clave

- La presión selectiva con antimicrobianos determina la aparición de microorganismos resistentes y multirresistentes. La coselección por el perfil de multirresistencia favorece su incremento y persistencia.
- Los hospitales son nichos ecológicos con elevada densidad de selección y en los que se ha demostrado una relación directa entre el uso de antimicrobianos y el riesgo de presentar infecciones por bacterias resistentes.
- Los hospitales no deben considerarse como compartimentos ecológicos aislados. Es importante conocer su interrelación con el medio extrahospitalario.
- Es necesario establecer políticas adecuadas de uso de antimicrobianos para conservar su perfil de sensibilidad y potenciar la investigación de nuevos antimicrobianos.
- Las infecciones por patógenos resistentes y multirresistentes se asocian con un peor pronóstico y determinan una mayor demanda de recursos.

proporción importante de ellos son también resistentes a las quinolonas (levofloxaco y ciprofloxacino), cuyo consumo es elevado y que facilitan, por un efecto de coselección, el mantenimiento de éstas⁴.

Por otra parte, el hecho de reducir el consumo de un grupo de antimicrobianos hace que éste se desvíe hacia otros grupos, con la consiguiente aparición de nuevos problemas añadidos a los anteriores. Existen ejemplos clásicos en hospitales en los que un esfuerzo de restricción del uso de las cefalosporinas para evitar un incremento de microorganismos con BLEE provocó un mayor uso de carbapenems y éstos a su vez generaron problemas de resistencias a este grupo de antimicrobianos en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*⁵.

Recientemente, se ha alertado que el uso de cefalosporinas de amplio espectro y de fluoroquinolonas podría estar contribuyendo también al incremento de los aislados de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas de clase A (betalactamasa KPC)⁶. La emergencia de este tipo de microorganismos en los hospitales se ha acompañado, hasta el momento, con su persistencia sin que las medidas epidemiológicas hayan dado resultados adecuados.

En España son por el momento poco frecuentes en comparación con países como Israel, Grecia o algunos estados en los Estados Unidos.

Rotación, diversificación y resistencia a los antimicrobianos

Tomando como ejemplo el escenario descrito, las estrategias de uso de antimicrobianos denominadas de rotación han fracasado en su intento de contribuir al control de las resistencias. La rotación o *cycling* consiste en el uso secuencial y rotatorio de varios antimicrobianos. Se ha ensayado esencialmente en las UCI, con resultados negativos tanto desde el punto de vista de la ausencia de reducción de las resistencias como del incremento de bacterias multirresistentes con mayor número de determinantes genéticos de resistencia⁷.

Las bacterias multirresistentes suelen presentar diferentes genes de resistencia, muchos de ellos presentes en elementos genéticos de transmisión como plásmidos o transposones. Ambas estructuras se transfieren con facilidad entre bacterias y suelen albergar estructuras genéticas, como los integrones, que facilitan la incorporación de estos genes de resistencia, también denominados casetes de resistencia. Una vez que se produce este evento es muy difícil que desaparezcan de las poblaciones estos determinantes

Tabla 1. Microorganismos y problemas actuales de resistencia

Microorganismo	Problemas actuales	Frecuencia en España
<i>Escherichia coli</i>	Aislados con BLEE, sobre todo de tipo CTX-M Aislados con AmpC plasmídicas (cefamicinas) Resistencia a fluoroquinolonas y/o aminoglucósidos, en particular en aislados con BLEE Emergencia de aislados con resistencia a quinolonas: – genes <i>qnr</i> , <i>aac(6)-Ib-cr</i> y <i>qepA</i> ligados – a integrones de clase 1 y asociados a plásmidos epidémicos en cepas con BLEE	8-10% < 1% 80% (cepas con BLEE) 40% < 1%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Resistencia a cefalosporinas de amplio espectro por BLEE o AmpC plasmídicas Resistencia a carbapenems por metalo-betalactamasas y carbapenemasas de clase A (KPC)	5-40% < 1%-2%
<i>Enterobacter</i> spp.	Incremento de resistencia a cefalosporinas de 3.ª generación por hiperproducción de AmpC Dispersión de clones productores de BLEE	20-30% –
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Incremento de resistencia a ceftazidima por hiperproducción de AmpC Resistencia a carbapenems por alteración de permeabilidad, hiperexpresión de bombas de expulsión Metalo-betalactamasas Resistencia pleiotrópica por hiperexpresión de bombas de expulsión	20-50% 5% < 1% 8%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Resistencia intrínseca a cefalosporinas Resistencia a carbapenems por carbapenemasas y/o alteración de la permeabilidad	90% 4-50%
<i>Staphylococcus aureus</i>	Resistencia a la meticilina (SARM) asociada a todos los betalactámicos Resistencia a aminoglucósidos, macrólidos y quinolonas en SARM Sensibilidad disminuida a los glucopéptidos (GISA) Resistencia a vancomicina en SARM (VRSA) asociada al gen <i>vanA</i> transferida desde <i>Enterococcus faecalis</i>	20-50% 10-80% 10-40% 0%
Estafilococos coagulasa negativa	Resistencia a la meticilina (SCNRM) Sensibilidad disminuida a la teicoplanina Resistencia a linezolid	60% 3% 1-10%
<i>Enterococcus faecium</i>	Resistencia intrínseca a cefalosporinas y aminoglucósidos Resistencia a la ampicilina asociada a la diseminación del complejo clonal CC17 Resistencia de alto nivel a aminoglucósidos (gentamicina y/o estreptomina) Resistencia a glucopéptidos Aislados resistentes a linezolid y/o quinupristina/dalfopristina	100% > 85% 20-40% < 40% < 1%

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; GISA: *S. aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos; SARM: *S. aureus* resistente a la meticilina; VRSA: *S. aureus* resistente a vancomicina.

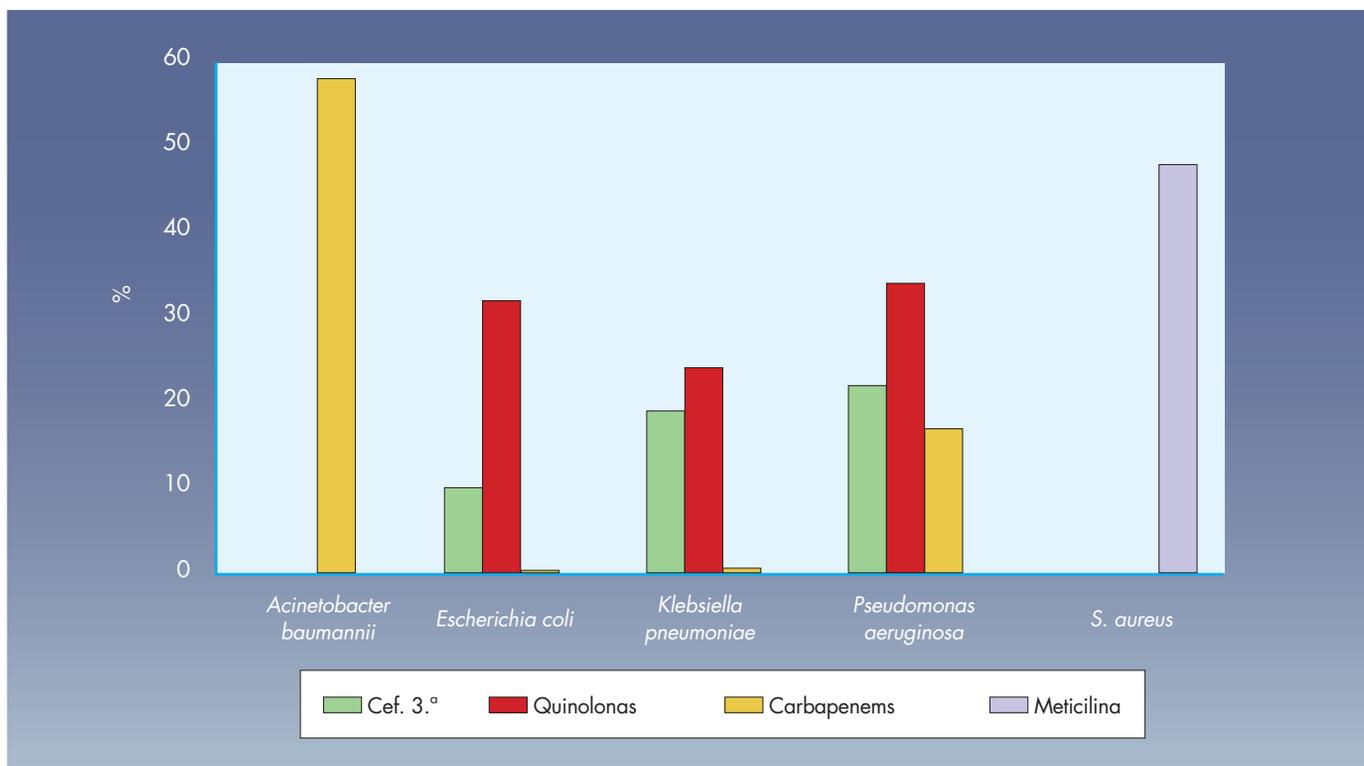


Figura 1. Porcentaje de aislados resistentes a antibióticos marcadores en microorganismos centinela con importancia en la infección hospitalaria. Tomado de estudio EPINE, 2008³.

genéticos de resistencia. Desde un punto de vista ecológico, la utilización de antimicrobianos enriquece las poblaciones resistentes favoreciendo su persistencia. En un esquema de rotación es fácil que las bacterias vayan acumulando mecanismos de resistencia con cada cambio rotatorio, sumándose a los ya existentes. Hoy en día las políticas de antimicrobianos deben adaptarse a las necesidades de cada paciente, promoviendo los tratamientos cortos, adecuados en esquemas de dosificación con criterios FC/FD (farmacocinética/ farmacodinamia) para obtener el máximo beneficio con el menor riesgo de desarrollo de resistencias y fundamentados en la diversificación de los tratamientos^{8,9}. Esto último permite una menor presión de selección y, por tanto, menor probabilidad de desarrollo de resistencias.

Los hospitales no son compartimentos aislados

Hasta hace unos años se consideraba a los hospitales como compartimentos estancos en los que se establecían políticas de uso de antimicrobianos y de control de infección sin tener en cuenta su interrelación con otros compartimentos. En la actualidad, se han acumulado evidencias que demuestran que con frecuencia los pacientes que acuden a los hospitales están colonizados o infectados por bacterias resistentes y multirresistentes. En el hospital, estas poblaciones bacterianas son amplificadas por mecanismos de coselección y es fácil que se produzca la transmisión

a otros pacientes, incrementándose las tasas de prevalencia. Asimismo, cuando estos pacientes son dados de alta, éstos pueden continuar colonizados transfiriéndose este problema a la comunidad y sobre todo a instituciones sociosanitarias cerradas (centros de crónicos, residencias), en las que existe un uso importante de antimicrobianos y en las que es relativamente sencillo que se produzca la transmisión a otros individuos. Como ejemplos destacan las enterobacterias productoras de BLEE y el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). Ambos se consideran un problema sanitario de primera índole, por lo que cualquier política de uso de antimicrobianos y control de infección debe realizarse de manera conjunta con el medio extrahospitalario, en particular con las instituciones de cuidado de salud¹⁰.

Repercusión clínica de la resistencia. Uso racional de antimicrobianos con una aproximación multidisciplinar

Existen diferentes metaanálisis que demuestran que las infecciones por bacterias resistentes y multirresistentes en los pacientes ingresados en los hospitales se asocian a una mayor duración de la estancia hospitalaria, mayor utilización de antimicrobianos y recursos sanitarios, peor pronóstico y mayor mortalidad. Estas asociaciones se han descrito en particular con SARM y con *Acinetobacter baumannii* y *P. aeruginosa* multirresistentes. Asimismo, se

han publicado experiencias en las que una mejora en la utilización de antimicrobianos redundaría en un beneficio clínico para el paciente y en la reducción del gasto hospitalario.

Dada la complejidad del problema de la resistencia a los antimicrobianos en los hospitales, la aplicación de políticas de uso racional requiere una aproximación multidisciplinar en la que participen microbiólogos, infectólogos, preventivistas y otros facultativos con interés en el área de la infección y también farmacólogos y farmacéuticos de hospitales. Las medidas a través de equipos multidisciplinarios han logrado la reducción de las tasas de resistencia a los antimicrobianos, teniendo menor impacto las experiencias individuales^{3,8}.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Annual epidemiological report in communicable diseases in Europe. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/pdf/ECDC_epi_report_2007.pdf
2. EPINE 2008. Estudio de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España, 2008. 19 Estudio. Madrid: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene; 2009.
3. ● Liebowitz LD. MRSA burden and interventions. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34 Suppl 3:S11-3.
4. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26:463-72.
5. ●● Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis*. 2002;34:499-503.
6. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:1180-5.
7. ● Kollef MH. Is antibiotic cycling the answer to preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit? *Clin Infect Dis*. 2006;43 Suppl 2:S82-8.
8. ●● Owens RC Jr. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;61:110-28.
9. ● Zhao X, Drlica K. A unified anti-mutant dosing strategy. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:434-6.
10. ● Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, Leavitt A, Carmeli Y. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis*. 2006;42:925-34.